

功能化磁性高分子复合微球的研究进展

丰 瑛^{1*}, 田 涛², 周春华³

(1. 陕西铁路工程职业技术学院, 渭南 714000; 2. 西安铁一院工程咨询监理有限责任公司, 西安 710000; 3. 济南大学化学化工学院, 济南 250022)

摘要:功能化磁性高分子复合微球作为一种新型功能材料,在许多领域具有广阔的应用前景。本文对近年来功能化磁性高分子复合微球的制备方法进行了总结,对当前不同方法的优缺点进行了评价与分析;对功能化磁性高分子复合微球在生物工程领域,医学领域,环境、食品领域和功能材料领域进行了阐述。并综合分析了磁性微球在各个领域的优势及已经取得的成果。最后,展望了功能化磁性高分子复合微球的发展前景,提出自己的观点,并列岀亟待解决的四个问题。

关键词:磁性复合微球; 功能化; 制备; 应用

引言

功能化磁性高分子复合微球是由高分子化合物与无机磁性材料两部分复合而成的一种新型功能材料。它不仅具有高分子微球的特性,还可通过多种方式使其表面赋予多种功能基团。由于这些功能基团能与生物大分子(氨基酸、蛋白质、酶等)中的活性基团共价结合,进而实现了磁性复合微球作为生物载体的应用;另一方面,它的超顺磁性可以很方便地在外加磁场作用下从介质中分离出来。因此,在生物工程、医学、环境、食品检测及其它功能材料等诸多领域具有十分广阔的应用前景。

1 功能化磁性高分子复合微球的制备

制备功能化磁性高分子复合微球的主要方法有:共混包埋法、界面吸附法、活化溶胀法和单体聚合法。

1.1 共混包埋法

共混包埋法是将纳米磁性粒子均匀分散于高分子溶液中,经过蒸发、结晶、雾化、絮凝等一系列手段,通过共价键、氢键、范德华力等作用使其磁性粒子与外层高分子相结合,形成核-壳结构磁性复合微球。例如,薛雪等^[1]采用一步包埋法制备了多氨基化的磁性壳聚糖微球,具体方法是以壳聚糖($\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}(\text{NH}_4)$)和 $\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为原料,环氧氯丙烷为交联剂,用乙二胺的经过羟丙基化、氨基化,最终制得多氨基化的磁性壳聚糖微球。其平均粒径为 211.6nm,氨基含量为 360mmol/g,将此磁性微球吸附低浓度的 Cu^{2+} 和 Pb^{2+} ,吸附量可达 80mg/g 以上。宋宏新等^[2]采用反相悬浮乳液包埋法,实现了壳聚糖和明胶微球对磁性粒子的包裹,制备的磁性微球分散性和磁响应性良好,可较好地吸附 BSA 和亲和层析兔抗 $\beta\text{-CN IGg}$ 。Tural 等^[3]将 FeCl_3 、 FeSO_4 、 HCl 、聚甲基丙烯酸(PMAA)、表面活性剂混合后作为前驱物,将前驱物加入 NaOH 溶液中反应,经过分离、洗涤后,最终制得核壳结构的 $\text{P}(\text{MAA})/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁性复合微球。

用此种方法制备磁性复合微球简单、方便,并且由于微球表面自身含有各功能基团,可直接连接所需

10.14028/j.cnki.1003-3726.2017.01.006
收稿:2015-07-16;修回:2016-06-24;
基金项目:山东省自然科学基金(SZR1226),陕铁院研究生基金项目(2013-06)资助;
作者简介:丰瑛(1987—),女,硕士,研究方向为功能高分子材料;
* 通讯联系人,E-mail:fengying0801150137@126.com.

配基。但是合成的磁性微球形状不规则,大小不易控制,磁性微球的粒度分布不均,导致微球的磁含量也不一致。此外,磁性核容易泄漏易与外界接触,壳层中混杂的一些诸如乳化剂之类的杂质难以除去。因此,用共混包埋法制备的功能化磁性高分子复合微球用于免疫测定、细胞分离等领域会受到一些限制。

1.2 界面吸附法

界面吸附法能制备出多层结构的磁性高分子微球。具体方法:其制备过程见图 1。该方法与共混包埋法相比,制备的高分子磁性微球粒度可控,大小均一,磁性微球粒径分布均匀,磁含量一致,但是其制备过程较复杂。例如,Bizdoaca^[4]通过界面吸附法成功制备了 PSt/Fe₃O₄/Au 纳米磁性复合微球。Sousa 等^[5]研究了 L2 天(冬)氨酸和谷氨酸在磁性纳米颗粒表面的吸附行为,通过拉曼光谱和红外光谱分析,两种氨基酸分子均可吸附到纳米磁性粒子表面,氨基酸分子中的羧基和磁性粒子表面的羟基化学键形式结合。

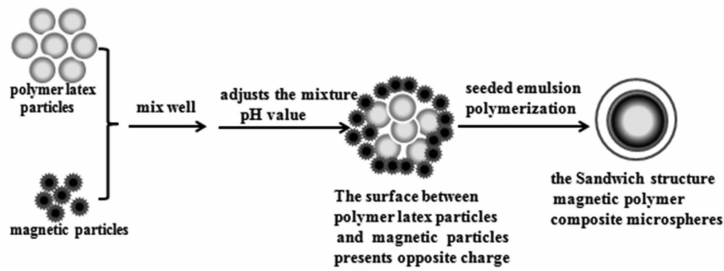


图 1 吸附法合成磁性高分子复合微球示意图

Figure 1 Scheme of the formation processes of magnetic nanospheres by interface adsorption

1.3 活化溶胀法

采用活化溶胀法可以成功制备出超微粒径磁性复合微球。其合成过程见图 2 所示。通过这种方法制备的磁性载体可以获得很好的单分散特性、粒径分布均匀且磁含量高。然而,此法对聚合物选择性较高,制备的微球表面不光滑。

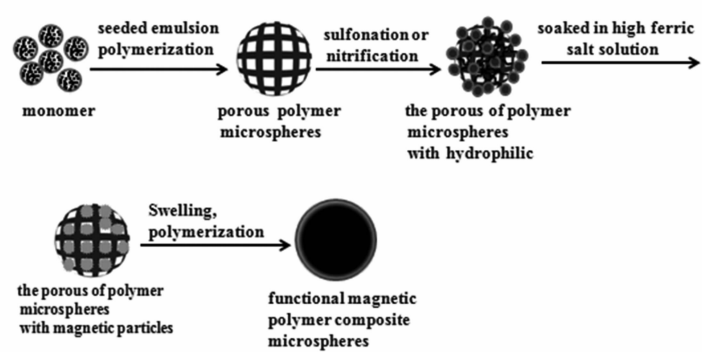


图 2 活化溶胀法合成磁性高分子复合微球示意图

Figure 2 Scheme of the formation processes of magnetic nano-spheres by swelling method

1.4 单体聚合法

单体聚合法是指将聚合物单体和纳米磁性粒子共混,加入稳定剂、引发剂等进行聚合反应,最终制得以磁性粒子为核聚合物为壳的核-壳结构磁性高分子复合微球。在单体聚合过程中若能较好的控制聚合条件,就能制备出粒径分布均匀且单分散性好的磁性微球,因此,用此方法制备的磁性微球在生物医学领域的具有很好的应用前景。下面就单体聚合中的常见的悬浮聚合^[6,7]、分散聚合、乳液聚合^[8~10]进行详细阐述。

1.4.1 悬浮聚合 悬浮聚合是在纳米磁性粒子、引发剂存在下,单体以液滴状悬浮于水中进行自由基聚

合反应,将磁性纳米粒子包裹在聚合产物中。谷军等^[11]采用反相悬浮聚合法成功制备了纳米磁性功能化纤维素微球,其制备的多孔再生纤维素微球比表面积超过 $30\text{m}^2/\text{g}$,孔度超过 90% ,吸水性强,含水率超过 85% 。杨晓勇等^[12]通过反相悬液交联法制备出 Fe_3O_4 壳聚糖磁性微球,以 3-丙胺基三乙氧基硅烷为硅烷偶联剂,采用后修饰法得到硅烷化 SBA-15 介孔分子筛,以戊二醛为交联剂,成功地将 Fe_3O_4 壳聚糖磁性微球接枝在硅烷化 SBA-15 介孔分子筛上。薛永萍等^[13]采用悬浮法聚合法制备了 Fe_3O_4 包覆聚苯乙烯磁性微球,粒径分布均匀, Fe_3O_4 的包覆量达到 5% ,最高饱和磁化强度达到 3.73emu/g ,具有较好的超顺磁性,可应用于磁稳定流化床反应器。Chen 等^[14]用悬浮聚合法制备出 $\text{TiO}_2/\text{mPMMA}$ 磁性复合微球,并用此微球作为光催化剂降解对苯二胺(PPD),经过多次试验, $\text{TiO}_2/\text{mPMMA}$ 磁性复合微球具有良好的再现性和光催化性。

1.4.2 分散聚合 分散聚合就是用溶于有机溶剂或水的单体经过聚合反应生成不溶于该溶剂或水的聚合物,最终形成稳定的分散体系的聚合方式。王烨等^[15]采用振动分散聚合法制备了单分散的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)磁性高分子微球,PMMA 磁性微球具有超顺磁性,其比饱和磁化强度为 $24.40\text{A}\cdot\text{m}^2/\text{kg}$,平均粒径 $350\mu\text{m}$ 。牛宁宁等^[16]采用分散聚合法,将油溶性 Fe_3O_4 纳米磁性粒子分散于丙烯酸中,用此磁流体作为种子,经聚合反应得到粒径分布窄、表面光滑且适于构建液相芯片微球载体的单分散性微米级磁性微球。刘清等^[17]用分散聚合法制备了聚丙烯酰胺共聚荧光微球,且具有良好的单分散性,荧光性能好且稳定。

1.4.3 乳液聚合 乳液聚合是制备磁性高分子复合微球应用较多的一种的方法,以下主要针对无皂乳液聚合、细乳液聚合、反相(微)乳液聚合进行详细阐述。

1.4.3.1 无皂乳液聚合 无皂乳液聚合是在不含或仅含微量乳化剂的条件下进行的聚合反应。由于用此种方法合成的磁性复合微球单分散性好,表面洁净,无非特异性凝聚因素。因此,在生物医学领域中应用很广。朱雯等^[18]采用无皂乳液聚合法,制备出含有羧基的聚苯乙烯磁性复合微球,粒径较均匀,具有超顺磁性,其饱和磁化强度为 $34.1\text{A}\cdot\text{m}^2/\text{kg}$,有一定的磁响应性,磁含量约为 9.87% 。闫凯等^[19]采用无皂种子乳液聚合,以对苯乙烯磺酸钠(NaSS),苯乙烯(St),稀土配合物 $\text{Eu}(\text{AA})_3\text{Phen}$ 为功能单体,在 Fe_3O_4 水基磁流体存在下,成功制备出核壳结构的含铕磁性荧光复合微球。平均粒径为 228nm ,具有超顺磁性以及 Eu^{3+} 在 595nm 和 619nm 的特征荧光光谱。Utkan 等^[20]用化学共沉淀法制备出稳定的 Fe_3O_4 水基磁流体,在此基础上,采用无皂乳液聚合法成功合成了 $\text{P}(\text{St}/\text{PEG-EEM}/\text{D-MAPM})$ 和 $\text{P}(\text{St}/\text{PEG-MA}/\text{D-MAPM})$ 磁性复合微球,其粒径均匀,具有超顺磁性,良好的生物相容性和分散性,为在生物分离、基因转移等方面的应用奠定了坚实的基础。Guo 等^[21]以 Fe_3O_4 粒子为磁性核,在 1,1-二苯基乙烯(DPE)存在条件下,与单体甲基丙烯酸甲酯(MMA)、丙烯酸(AA)和苯乙烯(St)发生无皂乳液聚合反应,制备出 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{AA-MMA-St})$ 磁性复合微球。其粒径分布较窄,饱和磁化强度为 18.430emu/g ,磁含量为 40% 。

1.4.3.2 细乳液聚合 细乳液聚合是在聚合体系中引进助乳化剂,使单体液滴被分散成更小的单体亚微液滴,再加入引发剂引发单体聚合进行聚合反应。在聚合过程中,可通过改变单体液滴的数量进而控制聚合物胶粒的数量。若在制备磁性复合微球时,所有单体液滴都能反应成为聚合物乳胶粒,那就能使磁性粒子稳定地分散于单体液滴中,最终能使磁性纳米粒子全部包裹于聚合物分子中。余智军等^[22]利用细乳液聚合方法,成功制备了以 Fe_3O_4 粒子为磁性核,对苯乙烯磺酸钠共聚物为表面层的磁性聚合物微球,此磁性复合微球表面含有磺酸根基团,粒径为 $50\text{nm}\sim 300\text{nm}$ 。王胜男等^[23]用细乳液聚合法成功制备了嗜硫磁性纳米微球,磁球粒径约为 $50\text{nm}\sim 100\text{nm}$,具有灵敏的磁响应性。在 $\text{pH}=4.0$ 的缓冲液中,嗜硫性磁球能有效特异性吸附 IgG,并实现了在较低盐浓度下被吸附抗体的有效脱附,在吸附过程中表现出明显的单分子层吸附过程。在分离过程中几乎不损伤抗体的生物活性,所分离抗体的生物活性高于 99% ,磁性微球的平衡吸附量为 53.04mg/g 。Zhang 等^[24]在 Fe_3O_4 磁流体存在下,以苯乙烯(St)、正十六烷(HD)、二乙烯基苯(DVB)为单体,通过细乳液聚合法合成出功能化的磁性纳米复合微球 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}$

(St-Am)。此复合微球粒径小(约为 60nm),饱和磁化强度高(27.1emu/g),具有超顺磁性。Liu 等^[25]首先用化学共沉淀法合成出油酸包覆 Fe_3O_4 的磁流体,然后采用细乳液聚合法合成出表面含有羧基的 P(St-AA)/ Fe_3O_4 磁性复合微球,该磁性微球具有超顺磁性、长期稳定性和较高的磁响应性。而且,其对牛血清蛋白(BSA)的吸附效果较好。在 $\text{pH}=4.7$ 条件下,P(St-AA)/ Fe_3O_4 磁性复合微球在吸附血清蛋白(BSA)150min 后,能达到最大吸附量 105mg/g。

1.4.3.3 反相(微)乳液聚合 反相(微)乳液聚合是制备亲水性聚合物微球的一种有效方法。徐翠香等^[26]采用反相乳液聚合法成功制备出高磁响应性的 PAM/ Fe_3O_4 磁性复合微球,该微球在磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲溶液中对蛋白质具有较好的吸附作用。谢新玲等^[27]以木薯淀粉和改性过的纳米 Fe_3O_4 粒子为原料,采用反相乳液聚合法制备出磁性木薯淀粉复合微球,其平均粒径为 $13.6\mu\text{m}$,磁含量为 7.1%。Hong 等^[28]以水基磁流体作为分散相,有机溶剂和苯乙烯作为连续相,通过反相乳液聚合法合成出 Fe_3O_4 /PS 磁性复合微球。此复合微球粒径约为 200nm,磁含量为 15%,具有超顺磁性和较好的磁响应性,使其在生物领域中的应用奠定了良好的基础。

2 功能化磁性高分子复合微球的应用

功能化磁性高分子复合微球因其特殊的结构而呈现出许多奇特的性质,在生物技术领域、医学工程领域、环境、食品检测、功能材料等领域具有广阔的应用前景。

2.1 生物工程领域

2.1.1 细胞分离 用磁性复合微球进行细胞分离是其在生物领域中最早的应用研究之一。在外加磁场作用下,利用磁性高分子复合微球与目标细胞的特异性结合,可方便、快速地对细胞进行分离、分类。Chunga^[29]制备了功能化的聚(苯乙烯-甲基丙烯酸缩水甘油酯)复合微球,并在其表面修饰上 Sca-1 抗体,利用磁微球,能从鼠科动物骨髓分子细胞(MNCs)中分离出 Sca-1⁺ 细胞,其分离 Sca-1⁺ 细胞的纯度达到了 85%。Dong 等^[30]通过分散聚合制备出了多功能的磁性荧光聚(甲基丙烯酸缩水甘油酯)(PGMA)复合微球,该复合微球具有良好的超顺磁性、单分散性和荧光效应,能在过量叶酸的环境中识别和捕获癌细胞,在外磁场作用下,能很容易将海拉癌细胞从它们的悬浮液中分离出来。Kuan 等^[31]用溶胀聚合法制备了磁性聚甲基丙烯酸缩水甘油酯(PGMA)复合微球,并将微球表面氨基化,然后将抗体定向氧化在微球上,形成具有 CD-133 抗体的功能化磁性复合微球。用此磁微球能有效地从人体癌细胞系(HepG2, HCT116, MCF7, IMR-32)中分离出 CD-133 阳性细胞,由于在人体肿瘤干细胞中 CD-133 细胞呈显性细胞,所以,具有 CD-133 抗体的功能化磁性复合微球在癌症诊断方面具有潜在的应用价值。

2.1.2 固定化酶 利用磁性高分子复合微球为载体,通过不同的方法制备固定化脂酶,不但能很好地保持酶的活性和稳定性,而且能提高酶的使用效率,也使体系中酶的回收更加方便。林建城等^[32]以交联壳聚糖磁性微球为载体制备固定化果胶酶,酶活力回收率高达 68.4%,分离快,稳定性好。Bayra-moglu 等^[33]用甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)和甲基丙烯酸甲酯(MMA)两种单体制备出磁性微球,并将 *p*-氨基苯甲酸、*L*-苯丙氨酸和 *p*-氨基甲苯三中配体耦合在磁性微球上,通过试验,发现在不同的 pH 下,三种不同配体的磁性复合物微球对胰蛋白酶的吸附为 99.6mg/g、84.2mg/g 和 75.9mg/g,其酶活性回收率为 69.4%、73.2%和 22.9%。Zang 等^[34]通过共价结合法成功地将纤维素酶固定在 Fe_3O_4 /壳聚糖磁性复合微球,此微球对纤维素酶的吸附量达到 112.3mg/g,试验证明,用 Fe_3O_4 /壳聚糖磁性复合微球固定化纤维素酶,其稳定性好,重复利用率高。Lei 等^[35]用 Fe_3O_4 /SiO₂@羧甲基壳聚糖磁性复合微球固定化果胶酶,40 天后,固定化果胶酶仍保留了原来的 50%,并且最佳的温度和 pH 值范围也变宽了(温度 50℃~60℃,pH 值 3.0~5.0)。固定化果胶酶在循环 10 次反应后,具有很好的工作稳定性,其残留酶活性为 64%。用此磁微球固定化果胶酶简单、方便、高效。Paripoorani 等^[36]用磁性壳聚糖复合微球固定化土香酶,试验发现,固定化土香酶具有很好的工作稳定性,在 4℃下放置一年,仍能循环 15 次反应后,再回收利用。

2.1.3 核酸分离与纯化 根据碱基配对原则,使得磁性微球上的 DNA 引物链与偶合目标 DNA 碱基互补,再通过外加磁场,对目标 DNA 进行分离,这种方法具有简单、快速、有效的特点^[37~38],是一种节约、环保、应用前景广阔的新型核酸提取技术。赵卫东等^[39]用溶剂热还原法和表 TEOS 修饰,成功制备了用于植物源性转基因食品中提取基因组 DNA 的磁性微球。所提取的几种食品基因组 DNA 的浓度和纯度较高, A_{260}/A_{280} 比值均介于 1.6~1.9 之间,这种方法在转基因食品及深加工食品的进出口检验方面具有潜在的应用价值。Jiang 等^[40]用苯乙烯(St)、丙烯酸(AA)和 Fe_3O_4 磁性纳米粒子,采用分散聚合制备了分散性好,具有超顺磁性和磁含量高的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PS-PAA}$ 磁性复合微球。采用此微球作为吸附剂来分离、纯化黑曲霉(NA1003)细胞中的 DNA,实验表明,用 10mg 的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PS-PAA}$ 能从 40 μL 的粗提取物中分离出 10.7 μg 的 DNA。分离出来的 DNA 的 A_{260}/A_{280} 比值为 1.79,这与高纯度的 DNA 比值(1.8)很接近。与传统的苯酚-氯仿萃取法相比,用磁性复合微球分离、纯化 NA1003 细胞中的 DNA,纯度更高。Horák 等^[41]合成了单分散的磁性聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯)(PHEMA)和聚(甲基丙烯酸缩水甘油酯)(PGMA)复合微球,并用聚乙二醇对磁性复合微球表面功能化。他们用实时的聚合酶链式反应(qPCR)研究了两种磁性复合微球对 DNA 扩增的影响,试验发现,PEG5000-mgtPGMA-18 磁性复合微球在浊点以下,反应效率高,对 DNA 扩增的影响最小。因此,用这种磁性复合微球作为免疫磁性分离 DNA,在许多遗传病和恶性病早期检测中起着非常重要的作用。

2.2 医学领域

目前,功能化磁性高分子复合微球在免疫检测、靶向给药、药物释放、药物运输等医学领域里已经得到了广泛的应用。例如,古丽仙·吐尔逊等^[42]将抗结核分枝杆菌抗体与生物素标记,并与结合有链霉素和素的磁性微球进行连接,获得免疫磁性微球,建立免疫磁性微球富集检测结核分枝杆菌的方法。经过 158 例临床标本检测,该方法可使涂片镜检阳性率从 5.1% 提高至 13.9%。22 例免疫磁性微球富集后涂片镜检阳性的标本培养均为阳性,其特异度为 100%。用此方法建立的免疫磁性微球富集,简单、简便、有效,能显著提高结核分枝杆菌镜检的灵敏度和特异度。郑璇^[43]用金属螯合免疫磁性微球对金黄色葡萄球菌 A 蛋白进行分离,通过显微镜观察,该微球的结构蛋白为金黄色葡萄球菌 A 蛋白,并能成功捕获金黄色葡萄球菌,该微球的活性可保持 3 个星期,其检测下限为 100CFU 水平。Du^[44]等用自组装技术成功合成了生物相容性好的聚合物电解质中空磁性复合微球,然后用聚乙二醇(PEG)对微球进行功能化,并将叶酸(FA)分子靶向在功能化的磁性中空微球表面,经过透析,形成双靶向聚合物中空磁性复合微球。此微球在高浓度盐溶液中,稳定性和 pH 敏感性都很好。实验发现,用 FA 修饰过的中空磁性复合微球能使人肝癌细胞(HepG2)快速减少。利用这种磁性微球的磁性、分子靶向性和 pH 敏感性达到药物控释,这为癌症治疗带来了福音。Lu 等^[45]用分散聚合法制备了 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{聚(苯乙烯-丙烯酸)}$ 磁性高分子纳米微球($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P(St-AA)MPNCs}$),并用姜黄素作为模拟药物研究了 MPNCs 的载药性。实验发现,在外加磁场下,MPNCs 能向靶向位置准确给药,这种给药方式能减少毒性和副作用。Gui 等^[46]合成了具有荧光性和温度敏感性的磁性高分子复合微球(MQ-MSN/PNIPAM-g-CS),并用此微球荧光成像特点治疗人肝癌细胞(HepG2)。研究发现,将阿霉素(ADM)负载在磁性微球上,在高温下,磁性微球能不断释放 ADM,且释放出来的 ADM 仍具有抗癌活性。此外,磁性微球对 HepG2 细胞也无毒副作用。Meerod 等^[47]用自由基聚合合成了磁性 poly(NIPAAm-co-PEG-MA)复合微球,此微球具有很好的水分散性、磁相应性和热敏感性。将消炎药负载在磁性微球上,在 15℃ 以下,20min 内,能释放 19%~38% 的消炎药,并能达到平衡。Anirudhan 等^[48]用自制的 MPTMS-MNP-poly-(GMA-g-MACD)磁性复合微球作为药物载体,并用此微球包覆和释放抗癌药物 5-氟尿嘧啶(5-FU),形成一种新的药物释放系统(DDS),实验发现,DDS 遵循非费克扩散理论,且磁性复合微球的生物相容性很好,没有任何排异反应。DDS 为治疗直肠癌,提供了高效、持久的给药方式。

2.3 环境、食品领域

以磁性高分子复合微球为基础的分离技术,不但在生物学和医学的各个领域得到了很好的发展,而

且在环境、食品检测方面也得到了很好的应用。例如,陈志军等^[49]用壳聚糖包覆羧基化 Fe_3O_4 磁性纳米粒子制备了 Fe_3O_4 -壳聚糖磁性微球,此微球对 Cu^{2+} 的最大吸附量可达 21.3mg/g , Cu^{2+} 初始浓度在 120mg/L , $5.0 < \text{pH} < 7.0$ 时吸附较好,8h 后基本达到吸附平衡。罗智明等^[50]用自制的壳聚糖固载钴卟啉磁性微球(MCSCoT-PP 微球)和壳聚糖固载锰卟啉磁性微球(MCSMnTPP 微球)对甲基橙废水进行催化,催化效率分别达到 81% 和 93% ,且分离回收方便,重复利用多次仍具有较高的催化活性。邓钦文等^[51]用自制壳聚糖磁性微球作为吸附剂对含铅废水进行处理,通过实验得出最佳条件为:初始 pH 值为 5.0 ,反应时间 20min ,吸附剂投加量 0.900g , Pb^{2+} 初始浓度 50mg/L 。Yan 等^[52]成功制备了壳聚糖/聚丙烯酸磁性复合微球(CS/PAA-MCM)和壳聚糖磁性复合微球(CS-MCM),并用两种磁性复合微球对水中的 Cu(II) 进行吸附,CS/PAA-MCM 对 Cu(II) 吸附能力比 CS-MCM 强。在 pH 高于 4.0 时,负载 Cu(II) 的两种磁性微球都很稳定,并且能将 Cu(II) 有效分离,CS/PAA-MCM 和 CS-MCM 对 Cu(II) 的最大吸附量为 108.0mg/Pg 和 63.0mg/Pg 。Peng S 等^[53]用纤维素-壳聚糖磁性复合微球(NMCMs)吸附 Cu(II) ,试验表明,NMCMs 在不同水溶液中 Cu(II) 的吸附能力有所不同,用 HCl 溶液能很容易将 Cu(II) 和 NMCMs 分离,并且在 5 次以上循环吸附后,NMCMs 还可再利用。Yuan 等^[54]用自制的氨基化磁性多孔复合微球作为吸附剂,对重金属离子(Pb^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+})进行吸附实验,取得了较好的效果。研究表明,磁性多孔复合微球对 Pb^{2+} , Cu^{2+} 和 Cd^{2+} 的最大吸附量分别为 289.7mg/g , 196.5mg/g 和 154.2mg/g 。此氨基化磁性多孔复合微球作为一种新型材料对重金属离子的吸附和分离具有潜在的应用价值。UzuriAga-Sá-nchez 等^[55]用分子印记聚合包埋磁性纳米粒子的方法制备了核-壳结构的分子印记磁性复合微球(Mag-MIP),并用此微球检测牛奶中的生物素。实验表明,与其他不同化学结构的分子相比, Mag-MIP 对生物素具有较高的选择性,能在多种牛奶混合样品中检测出生物素,其回收率高达 87.4% ,并能用 HPLC 进行定量分析。

2.4 功能材料

此外,功能化的磁性高分子复合微球作为一种新型功能材料,在生物传感器、生物催化剂、电化学、生物探针等领域、也深受研究者的喜爱。Mahendran 等^[56]报道了一种制备超灵敏生物传感器的简单方法,用来检测生物体中 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cu^{2+} 和 Fe^{3+} 。他们用粒径约为 190nm 的水包油乳滴包覆粒径约为 10nm 的氧化铁粒子,进而形成纳米乳液,在静态磁场中,乳液滴会聚集称一个纳米矩阵。这个纳米液体矩阵在阳离子溶液中,它的布拉格衍射峰能发生明显的蓝移并且颜色也会改变。此生物传感器与传统检测技术相比,对 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cu^{2+} 和 Fe^{3+} 选择性高。谭向恩等^[57]采用直接滴涂法制备多孔磁性微球/过氧化物酶(PMMS/POD)修饰的碳糊电极,此方法不但使电极表面积增大,能吸附更多的 POD,而且特殊的孔洞结构使酶的氧化还原中心更加接近电极表面。此外,微球上的壳聚糖也为酶的活性提高了优良的环境。最终实现 POD 在电极上的电化学响应。Krishnan 等^[58]通过共价结合和吸附两种方式将肌红蛋白作用在功能化的磁性纳米粒子上,形成两种肌红蛋白-磁性纳米材料(分别缩写为 MB-MNPcovalent 和 MB/MNP_{adsorbed}),然后将两种功能材料涂覆在 HPG/PEI 电极上,实验证明,MB-MNPcovalent 的电子转移速率最高,为 $69 \pm 6\text{s}^{-1}$,其催化电流强度也是最高的。这说明,通过共价结合方式将金属酶作用在高分子磁性微球上形成的这种功能材料,在生物传感器和生物反应器研究领域具有独特优势。Xie W L 等^[59]将脂肪酶固定在磁性复合微球上($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P(St-MAA)}$)作为一种生物催化剂,能从大豆油中提取生物柴油。研究发现,固定化脂肪酶在大豆油转化为生物柴油过程中具有很高的催化活性,在 35°C 下反应 24h ,转化率为 86% 。Dong 等^[60]用溶剂热法合成了 $\text{TPH}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁性复合微球,试验表明,随着 TPH 含量的增加,磁性复合微球的磁损失增大。此外,在较宽的频率范围内($2\text{GHz} \sim 16\text{GHz}$),通过调整 TPH 的含量,磁性复合微球的反射损耗值为 -31dB 、 -33dB 和 -37dB 。TPH/ Fe_3O_4 磁性复合微球的宽频吸收性质、粒径均匀和优异的磁性能使其在功能材料领域里具有更广阔的应用前景。Wang 等^[61]用重组脱铁铁蛋白包覆金属粒子(rApo-M)的复合物作为标记物,用双模板 Fe_3O_4 磁性分子印记聚合物作为捕获探针,成功合成出磁性生物探针。通过电化学免疫测定同步检测甲胎蛋白

(AFP)和癌胚抗原(CEA)。实验结果表明,此检测方法对 AFP 和 CEA 的动态检测范围较宽(0.001~5ng/mL),检出限分别为 0.3pg/mL 和 0.35pg/mL。Khunrattanaorn 等^[62]报道了一种新型磁性生物探针检测 DNA。用 2 μ m 以下的低聚核苷酸作为标记物,最终合成环形 DNA 探针,其检测是将一个 DIG 靶向固定在环形探针的一端并与磁性标记物结合在一起,而另一端靶向上硫醇并与银纳米粒子结合在一起,由于这两种大标记物的空间位阻和两种基团依赖与靶向探针杂化的程度,一旦吸附,少量的 DNA 就能通过磁性富集和银纳米粒子检测出来。用不同的脉冲阳极伏安法,从一次加入 30 种大肠杆菌增加到一次加入 71 种,检测浓度从 0.1aM 到 100pM,最低检出限为 1.8aM。Xiang^[63]等根据生物条形码 CdSe/ZnS 量子点(QD)和磁性纳米粒子(MMP),用人的乳头状瘤病毒 16 和 18L1 基因(HPV-16 和 HPV-18)的 64 个低聚核苷酸序列作为模板系统,研究了一种新的分析方法,此分析系统包括三种探针,一种 MMP 探针和两种链霉素和素修饰 QD 探针,用 HPV-16 和 HPV-18 功能化了的 MMPs 从 MMP 探针上捕获 DNA。分别用羧基荧光素(FAM)或罗红霉素(Rox)标记 HPV-16QD 探针或 HPV-18QD 探针,再将 MMP 探针、HPV-16 和 HPV-18 靶向 DNA 分子(T-16 和 T-18)、HPV-16 和 HPV-18QD 探针混合就能一步完成杂化反应。然后,通过外加磁场和热量将这些杂化结合的微粒中的 MMP 粒子除去。最后,分别通过 FAM 和 Rox 的荧光信号检测 T-16 和 T-18。在最佳条件下,靶向 DNA 分子浓度在 $8\times 10^{-11}\sim 8\times 10^{-9}$ M 之间与荧光信号强度成很好的线性关系,T-16 的检出限为 7×10^{-11} M,T-18 的检出限为 6×10^{-11} M。

3 展望

磁性高分子复合微球作为一种新型的功能高分子材料,在医学、生物学、环境食品检测等众多领域具有广阔的应用前景。然而,国内外大多数应用研究尤其医学领域的研究仍处在实验室阶段。未来几年的研究应从以下 4 个方面着手:(1)探索更多制备多功能磁性高分子复合微球的方法,使其能同时应用在不同领域;(2)如何使用更简单的方法批量生产磁性高分子微球产品;(3)如何提高磁性高分子微球的稳定性,并解决在使用过程中,因外层包覆体不够稳定而失去部分磁性,影响其应用效果;(4)深入研究磁性高分子微球作为药物载体的应用,解决如何能同时实现高精度靶向给药、药物在靶区的可控释放以及聚合物的生物相容性和降解性等。让功能化磁性高分子复合微球的应用研究进入商品化阶段是必然趋势,因此,如果将磁性高分子复合微球真正在各个方面大规模使用,尤其在医学领域,将会是人类的福音。

参考文献:

- [1] 薛雪,周旭章,张桂军. 广州化工,2010,38(6):81~84.
- [2] 宋宏新,李韵,薛海燕,贺宝元. 山西科技大学学报,2013,31(3):85~88.
- [3] Tural B,Ozkan N,Volkan M. J Phys Chem Solids,2009,70:860-866.
- [4] Bizdoaca E L,Spasova M F. Vac Sci Technol, 2003, 21(4): 1515~1518.
- [5] Sousa M H, Rubim J C, Sobrinho P G. J Magn Magn Mater, 2001,225:67~72.
- [6] 李春蛟,林志勇,钱浩. 化学工程与装备,2010, 8:30~33.
- [7] 余煜玺,洪卫,徐宏建,刘先桥. 硅酸盐学报,2009, 37(9): 1520~1525.
- [8] 欧阳兆辉,伍林,易德莲. 化工新型材料,2013,41(4): 123~125.
- [9] 严微,彭亮,李小龙,邓敏,张刚申,易昌凤,徐祖顺. 纳米技术与精密工程,2012,10 (2):165~169.
- [10] Yang J,Hao D X,Xia C. Ind Eng Chem Res, 2010, 49: 6047-6053.
- [11] 谷军,吴伟兵,王飞,龚木荣,景宜,戴红旗. 南京林业大学学报(自然科学版),2012,36(3): 111~114.
- [12] 杨晓勇,马烽,季玉松. 化工新型材料,2012,40(10): 106~111.
- [13] 薛永萍,艾常春,汤璐,吴元欣. 材料科学与工艺,2016, 24(2): 75~79.
- [14] Chen Y H, Liu Y Y, Lin R H. J Hazardous Mater,2009, 163: 973-981.
- [15] 王烨,李国兵,陈松,司荣双,孙红亮,范江洋. 化学工程,2015,43(9):40~44.
- [16] 牛宁宁,周雷激,刘国安,姜淑娟. 化学研究与应用,2012,24(4): 503~508.

- [17] 刘清浩,郭金春,孟越,王俊美,刘红彦. 高分子材料科学与工程,2013,29(7): 30~38.
- [18] 朱雯,孙海平,张明,吴忠联. 磁性材料及器件,2013,44(1):40~43.
- [19] 闫凯,朱海娥,周英杰,丁敬德,汪鑫,徐祖顺. 高分子学报,2013,(11): 1453~1458.
- [20] Utkan G,Sayar F,Batat P. J Colloid Interface Sci,2011, 353:372~379.
- [21] Guo F G,Zhang Q Y,Zhang B L,Zhang H P,zhang L. Polymer, 2009, 50: 1887~1894.
- [22] 余智军,钱浩,林志勇,罗军华. 化学工程与装备,2012,(6):7~9.
- [23] 王胜男,张莹雪,林志勇,钱浩. 材料导报 B,2011,25(16): 12~15.
- [24] Zhang X J,Jiang W,Li F S. Mater Lett,2010,64:119~121.
- [25] Liu X Y,Zheng S W,Hong R Y. Colloids Surf A: Physicochem Eng Asp,2014, 443:425~431.
- [26] 徐翠香,高强. 安徽农业科学, 2011, 39(2): 687~688.
- [27] 谢新玲,罗冯笑,童张法,廖安平,张友全. 食品工业,2014,35(1):152~155.
- [28] Honga R Y,Feng B,Liu G. J. Alloys Compd, 2009, 476: 612~618.
- [29] Chunga T H,Changa J Y,Lee W C. J Magn Magn Mater, 2009, 321: 1635~1638.
- [30] Dong X Q, Zheng Y H, Huang Y B. Anal. Biochem, 2010,405:207~212.
- [31] Kuan W C,Horák D,PlichTa Z. Mater. Sci. Eng. C, 2014, 34: 193~200.
- [32] 林建城,陈燕红,张雄. 中国农学通报,2012,28(33):204~208.
- [33] Bayra-moglu G,Ozalp V C,Arica M Y. Ind Eng Chem Res, 2014, 53, 132-140.
- [34] Zang L M,Qiu J H,Wu X L. Ind Eng Chem Res,2014, 53: 3448-3454.
- [35] Lei M,Hu D,Yang H. Surf Coat Tech,2015,271:2~7.
- [36] Paripoorani K S,Ashwin G,Vengatapriya P. J Mol Catal B: Enzym, 2015,113:47-55.
- [37] Percin I,Karakoc V,Akgol S. Mater Sci Eng C:Mater Biolog Appl, 2012,32(5):1133~1136.
- [38] Li X L,Liu G Q,Yan W. J Magn Magn Mater,2012,324(7):1410~1415.
- [39] 赵卫东,郑文杰,王爱迪,冉晓华,陈磊. 食品研究与开发,2012,33(6): 128~130.
- [40] Jiang H H,Han X Y,Li Z L. Colloid Surf A: Physicochem Eng As,2012,401:74-80.
- [41] Horák D,Hlidková H,Trachtová Š. Eur Polymer J, 2015, 68: 687-696.
- [42] 古丽仙·吐尔逊,顾志冬,陈长强,周敏,卫蓓文,张海晨,费凤英,樊绮诗. J Diagn Concepts Pract,2012,11(5):476~480.
- [43] 郑璇. 当代医学,2012,18(291):145~146.
- [44] Du P C,Zeng J,Mu B. Mol Pharmaceutics, 2013, 10, 1705-1715.
- [45] Lu W S,Shen Y H,Xie A J. J Magn Magn Mater,2013,345:142-146.
- [46] Gui R J,Wang Y F,Sun J. Colloid Surf B: Biointerfaces,2014,113:1-9.
- [47] Meerod S,Rutnakornpituk B,Wichai U. J Magn Magn Mater,2015,392: 83-90.
- [48] Anirudhan T S,Divya P L,Nima J. Mater Sci Eng C, 2015, 55:471-481.
- [49] 陈志军,朱海燕,郝营,尹甲兴,王雪兆,齐连怀,孙旭亮,魏永豪. 郑州轻工业学院学报(自然科学版),2012,27(2):1~4.
- [50] 罗智明,欧炳辉,郭海敏,马丽娜,赵平. 广东药学院学报,2013,29(4):370~373.
- [51] 邓钦文,王劲松,熊雅琴,吕俊文,杨金辉. 现代矿业,2013,534(10):17~20.
- [52] Yan H,Yang L G,Yang Z. J Hazard Mater,2012,229~230: 371~380.
- [53] Peng S,Meng H C,Ouyang Y. Ind Eng Chem Res, 2014,53:2106-2113.
- [54] Yuan Q,Chi Y,Yu N S. Mater Res Bull,2014,49:279-284.
- [55] Uzuriaga-Sánchez R J,Khan S,Wong A. Food Chem,2016,190:460-467.
- [56] Mahendran V,Philip J. Langmuir,2013,29,4252-4258.
- [57] 谭向恩,赖国松,韩德艳,张海丽. 湖北师范学院学报(自然科学版),2013,33(1): 65~68.
- [58] Krishnan S,Walgama C. Anal Chem. 2013,85: 11420-11426.
- [59] Xie W L,Wang J L. Energy Fuels,2014, 28:2624-2631.
- [60] Dong S H,Xu M Z,Wei J J. J Magn Magn Mater,2014,349:15-20.
- [61] Wang D,Gan N,Zhang H R,Li T H,Qiao L,Cao Y T,Su X R, Jiang S. Biosens Bioelectron, 2015,65: 78-82.
- [62] Khunrattanaporn N, Rijiravanich P,Somasundrum M,Surareunchai W. Biosens Bioelectron, 2015,73: 181-187.
- [63] Xiang D S,Zeng G P,He Z K. Biosens Bioelectron, 2011, 26:4405-4410.

Research Progress in Functionalization Magnetic Polymeric Microspheres

FENG Ying^{1*}, TIAN Tao², ZHOU Chun-hua³

(1. *Department of Bridge Engineering, Shanxi Railway Institute, Weinan 714000, China;*

2. *Xi'an Engineering consultancy and supervision Co., LTD. FSDI, Xi'an 710000, China;*

3. *School of Chemistry and Chemical Engineering, University of Jinan, Jinan 250022, China)*

Abstract: As a novel functional material, functionalization magnetic polymeric microspheres offer high potential application in various field. In this review, we summarize the more recent development of synthesis of functionalization magnetic polymeric microspheres, and analyze the advantages and disadvantages of these synthetic methods, and expound the applications of in bioengineering, biomedical, environment, food, and functional materials field, and comprehensively analyses the advantages in various field and achievements already made. Finally, the prospected future of magnetic polymeric microspheres are also described, the own view and four problems that needed solving were proposed.

Key words: Magnetic microsphere; Functionalization; Preparation; Application