

生物可降解高分子交联剂的研究进展

李翠珍*, 邓慧宇, 邹丽霞

(东华理工大学化学生物与材料科学学院, 国家核资源与环境重点实验室, 南昌 330013)

摘要:交联剂是制备水凝胶不可或缺的成分,其组成和结构影响了水凝胶的性能及应用。生物可降解性和生物相容性是作为组织工程支架、药物载体等生物医用材料所必需具备的性能。利用生物可降解性物质作为交联剂来制备化学凝胶,赋予了水凝胶上述性能,满足其作为生物医用材料的要求,拓宽水凝胶应用领域。本文主要总结了近年来多糖类(壳聚糖类、海藻酸类)、氨基酸类、酯类等天然和合成生物可降解高分子交联剂的合成及其在水凝胶制备中的应用,并展望了今后生物可降解交联剂的发展方向。

关键词:生物可降解; 高分子交联剂; 水凝胶

引言

水凝胶是一种亲水而不溶于水的新型功能材料,因具有亲水性、通透性及与细胞外基质相似等性能,已被广泛用于生物医药行业,尤其是作为组织工程支架、药物释放载体材料。理想的组织工程支架、药物载体要求材料本身具备生物相容性和生物降解性,而当前水凝胶中常用的交联剂如 N, N' -亚甲基双丙烯酰胺^[1~5]、戊二醛^[6~10]本身无生物可降解性,且具有一定毒性,无法满足医药材料的要求。生物可降解交联剂是指结构中含有能在生理条件下进行水解、酶解基团的化合物,分为小分子和高分子两大类。相比而言,高分子交联剂具有分子量大、工艺简单、易提纯、功能基多样、用量少等优点,因而其开发和应用更受人们青睐。根据其原料的来源,分为天然生物可降解高分子交联剂和合成生物可降解高分子交联剂,前者指原料来源于自然界包括动物、植物、微生物,后者指由人工从小分子聚合而得;根据主链骨架结构,分多糖类(壳聚糖、海藻酸钠)、氨基酸类(多肽、聚氨基酸)、酯类(聚碳酸酯、聚磷酸酯)等;根据起交联作用的功能基团,分不饱和键(双键、三键)、醛基、氨基等交联剂。本文基于生物降解高分子交联剂的来源,兼顾其主链结构组成,归纳总结近年来其制备及在水凝胶中的应用进展。

1 天然生物可降解高分子交联剂

天然化合物具有来源广泛、价格低廉、生物相容性、生物可降解性、无毒等特点,其利用开发一直作为科研工作者的研究热点。其中,作为交联剂的开发和应用当属一个重要的研究方向。

1.1 壳聚糖/壳寡糖类交联剂

壳聚糖是自然界甲壳素脱乙酰基后形成的一种天然多糖,由(1, 4)-2-氨基-2-脱氧- β -D-葡萄糖组成重复结构单元。因生物相容性、无毒、生物可降解等特点,壳聚糖已广泛应用于医疗、食品、化妆品、水处理等行业^[11~14]。研究已表明壳聚糖分子中羟基、氨基、乙酰基属于活泼基团,可与其它物质发生化学反应而功能化^[15~17]。于跃芹课题组^[18~21]通过马来酸酐与壳聚糖上氨基的酰化反应,制备水溶性马来酰化壳聚糖(CS-g-MAH,如图1所示)。将其作为交联剂,与丙烯酸、丙烯酰胺、 N -异丙基丙烯酰胺、衣康酸等水溶性单体共聚,制备了一系列pH响应性、温度响应性、复合性及半互穿网络水凝胶(如图1所示)。

壳寡糖是壳聚糖通过化学降解或酶降解形成的一种水溶性较好、功能作用大、生物活性高的低聚合

10.14028/j.cnki.1003-3726.2022.04.005

收稿:2020-05-28;修回:2021-09-14;

基金项目:江西省聚合物微纳制造与器件重点实验室项目(1410600834),东华理工大学教改项目(DHJG-19-18);

* 通讯联系人:李翠珍(1973-),女,副教授,主要从事生物材料的制备与应用。E-mail:czhli@ecut.edu.cn.

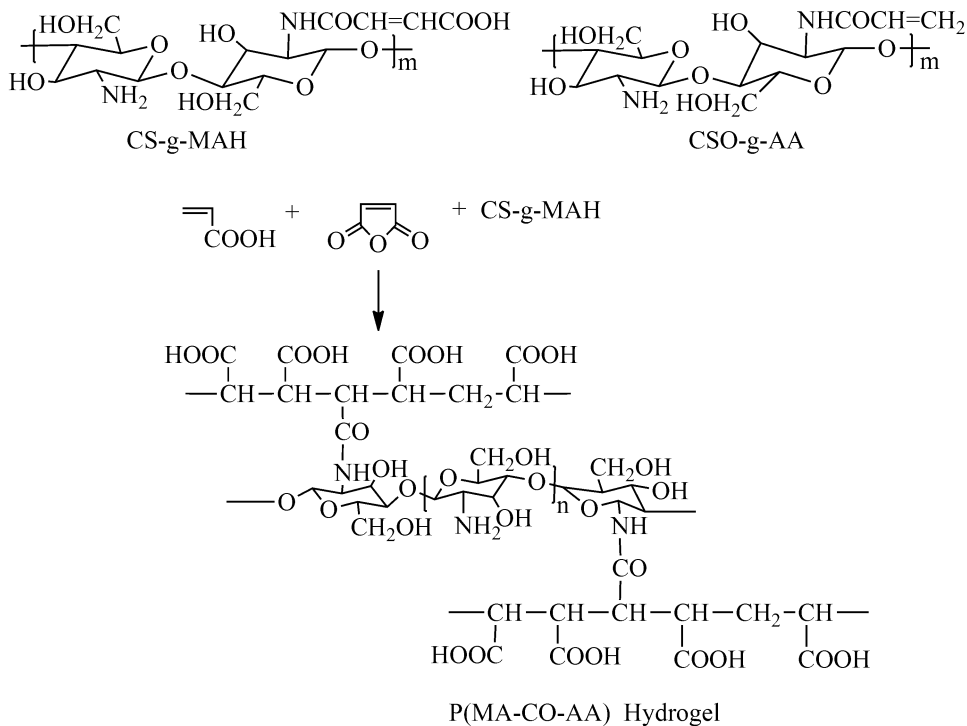


图 1 壳聚糖和壳寡糖交联剂的结构及其合成水凝胶方程式

Figure 1 Structures of CS-g-MAH, CSO-g-AA crossing linker and the typical synthetic equation of hydrogel

度产品。Su 等^[22]以其作为原料,在 1-乙基-(3-二甲氨丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)和 *N*-羟基琥珀酰亚胺(NHS)催化作用下,与丙烯酸(AA)发生 *N*-酰化反应,将双键连接至壳寡糖分子链,制备丙烯酸接枝壳寡糖(CSO-g-AA,如图 1 所示),室温下与丙烯酰胺共聚制备聚丙烯酰胺水凝胶。该水凝胶可在蜗牛酶作用下降解为水溶性直链聚丙烯酰胺。

1.2 海藻酸类交联剂

海藻酸是一类褐藻提取的多糖,由 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古洛糖醛酸按 1 $\rightarrow$ 4 键连接而成,具有生物相容性、低毒性和相对低廉的价格,由于本身降解速率低,其应用受到限制。研究表明,海藻酸钠分子结构中 2 个相邻的羟基,可被强氧化剂氧化成易降解、低毒、反应活性较高的醛基^[23,24]。王琴梅等^[25]在水/乙醇溶剂中,以高碘酸钠为氧化剂,制备了多醛基海藻酸钠(MASA,如图 2 所示),该交联剂能使明胶在 5min 内形成凝胶。为了使反应更易操作,袁柳等^[26]通过明胶与乙二胺的反应增加了明胶中的氨基,然后再与多醛海藻酸钠反应,制备了黏结性能与商业纤维蛋白胶相似的水凝胶。张鸿鑫等^[27]采用同样方法制备了醛基化海藻酸钠,并与端酰肼基聚乙二醇反应,获得动态共价键交联的 pH 响应型海藻酸水凝胶(如图 2 所示)。该水凝胶表现出良好的力学性能和自愈合能力及对介质 pH 变化的响应性。王健强等^[28]利用醛基化海藻酸钠作为聚肌氨酸-co-聚谷氨酸酰肼(PSar-co-PGH)的交联剂,制备 pH 响应性水凝胶。何广华等^[29]以高碘酸钠氧化的海藻酸钠与少量硼酸作为交联剂,交联羧乙基壳聚糖(CEC)与聚乙烯醇(PVA)混合液,制备 CEC/PVA 双网络、双动态化学交联的自愈水凝胶。

1.3 其它天然交联剂

海带多糖是一种来源广泛、低毒的天然多糖,具有良好的生物相容性、水溶性且可以发生酰化和氧化反应。肖云若等^[30]以二甲胺基吡啶为催化剂,通过甲基丙烯酸缩水甘油酯与天然海带多糖的亲核取代反应,制备了水溶性的甲基丙烯酸缩水甘油酯接枝海带多糖交联剂。与丙烯酰胺共聚后合成了可在生理条件和脂肪酶作用下降解的水凝胶,该水凝胶对牛血清蛋白表现出缓释效果。

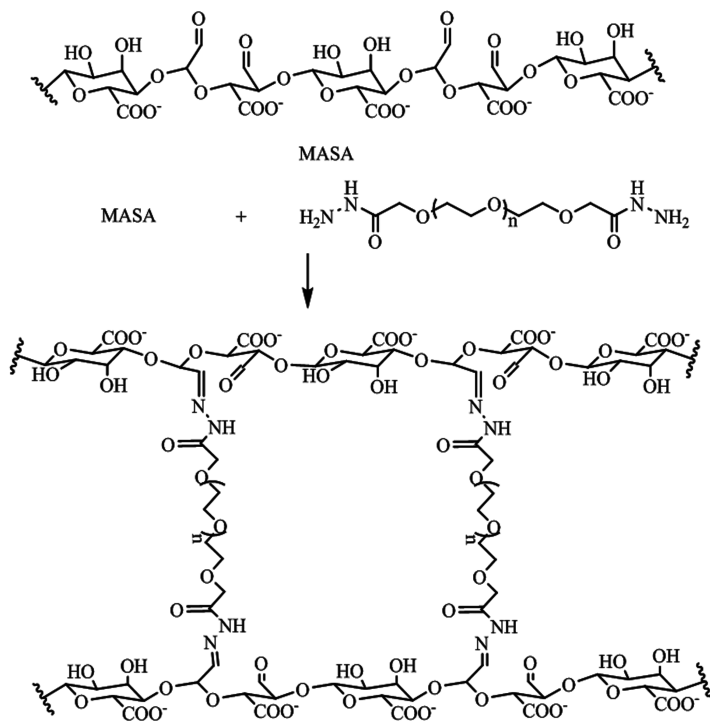


图2 多醛基海藻酸钠交联剂的结构及其合成水凝胶的方程式

Figure 2 Structure of MASA crossing linker and the typical synthetic equation of hydrogel

2 合成生物可降解高分子交联剂

合成生物可降解高分子交联剂是当前发展比较快的交联剂品种,通过人工聚合而得,具有结构可控、性能稳定、品种多、易重复生产等特点。当前,研究比较广泛的有聚氨基酸类、聚酯类两大类。

2.1 聚氨基酸类交联剂

聚氨基酸是氨基酸分子通过肽键连接而成的聚合物,具有生物相容性、低毒、易吸收、易代谢的特点,而且分子主链上含有氨基、羧基、羟基等活泼基团。Perez 等^[31]通过酪氨酸乙酯与赖氨酸二异氰酸酯加成反应合成了酪氨酸-赖氨酸-酪氨酸二肽,再经甲基丙烯酰氯与二肽反应,制备了双甲基丙烯酸酪氨酸-赖氨酸-酪氨酸二肽酯(DMTLT,如图3所示),经与 *N*-异丙基丙烯酰胺共聚反应制备了温敏性水凝胶,相比 MBA 交联剂制备的水凝胶,该水凝胶表现出较低的 LCST。Khelfallah 等^[32]通过琥珀酰-甘氨酸-甘氨酸-亮氨酸与 2-氨基乙基聚乙二醇的偶合反应及甲基丙烯酰氯的酯化反应,合成了含 Gly-Gly-Leu 三肽可降解交联剂,通过与 2-羟基丙烯酸乙酯共聚反应得到可降解水凝胶,该水凝胶在生理条件下是稳定的,但在蛋白酶存在下 50 天内可降解完全。Zhao 等^[33]通过谷氨酸苄酯环内酸酐的开环聚合及氢溴酸脱保护制得聚谷氨酸(PGA),然后在 DCC 和 DMAP 活化下,再与甲基丙烯酸羟乙酯反应,合成了两端双键的聚谷氨酸(PGH,如图3所示),将其与 *N*-异丙基丙烯酰胺光照下共聚,制备了温敏型水凝胶。Andac 等^[34]利用体内谷胱甘肽酶作用下,二硫键与巯基间的相互转换,通过甲基丙烯酰氯与胱氨酸反应合成了 *N,N'*-双(甲基丙烯酰)胱氨酸交联剂(MAS-S,如图3所示),与丙烯酸聚乙二醇酯、2-羟乙基丙烯酸乙酯共聚反应得到氧化还原型水凝胶(如图3所示)。Yang 等^[35]以 *N,N'*-(双丙烯酰)胱胺为交联剂(BAC),*N*-乙烯基内酰胺、聚乙二醇单甲醚甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸为单体,通过水相沉淀聚合制备温度、pH 和氧化还原型微水凝胶。

2.2 聚酯类交联剂

聚酯是一类研究较早的合成高分子材料,主链中的酯键(碳酸酯键、磷酸酯键)可在生物体中降解且

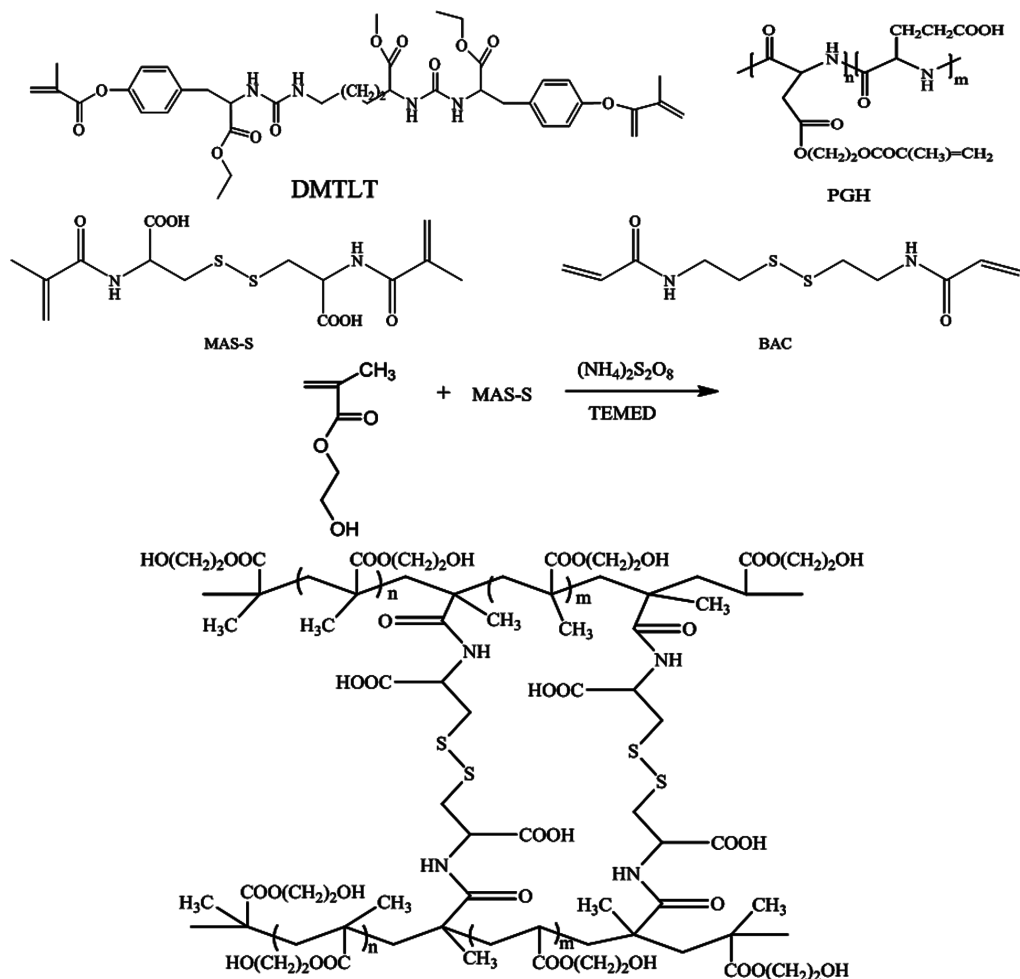


图 3 聚氨基酸交联剂的结构式及其合成水凝胶的方程式

Figure 3 Structures of poly(amino acid) crosslinkers and the typical synthetic equation of hydrogel

降解产物对生物体不产生危害,具有生物相容性和生物可降解性,已广泛应用于生物医学领域。自水凝胶材料研究开始,其作为交联剂的设计开发一直受到人们青睐。Allen 等^[36]通过乙醇酸苄酯/乳酸苄酯与丁二酰氯的缩合反应、氢解脱保护苄基以及所得产物中羧基与 *N*-羟丙基甲基丙烯酸胺中羟基的酯化反应,合成了低分子量的两端双键聚乙交酯/聚丙交酯交联剂(PGLA-Cro,如图 4 所示),与 *N*-羟丙基甲基丙烯酸胺共聚反应制备了温敏水凝胶。开环聚合是合成聚酯常用的一种聚合方法,环状内酯通过开环聚合可制备羟基封端聚酯化合物,利用羟基的进一步反应,便可制备结构多样的聚酯交联剂。如张军华等^[37]通过甘油引发丙交酯开环聚合,制备了端羟基聚丙交酯,再经与富马酸酯化反应,得到两端双键聚丙交酯。Jaiswal 等^[38]通过微量水引发己内酯开环聚合合成端羟基聚己内酯,与丙烯酰氯反应制备两端双键聚己内酯(PCL-Cro),与丙烯酰胺共聚得到明胶-聚丙烯酰胺半互传网络水凝胶(如图 4 所示)。周长忍课题组^[39,40]分别以甘二醇/聚乙二醇为引发剂,利用 D,L-丙交酯开环聚合,合成了羟基封端聚乳酸,与丙烯酰氯反应制备了双键封端聚丙交酯(PLLA-Cro,如图 4 所示),与乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸羟乙酯共聚得到两亲性可生物降解共聚膜。Lee 等^[41]直接将聚己内酯与丙烯酰氯反应制备了两端双键聚己内酯,与丙烯酸、*N*-异丙基丙烯酸胺共聚反应制备了 pH 和温度双重响应水凝胶。徐亮等^[42]将甲基丙烯酸酐代替丙烯酰氯,制备了双甲基丙烯酸聚乳酸-*b*-聚乙二醇-*b*-聚乳酸酯,与 *N*-异丙基丙烯酸胺、丙烯酸共聚制备光引发聚合水凝胶。Swern 氧化反应是一种在温和反应条件下,将一级醇或二级醇氧化成醛和酮的反应。Gamiz 等^[43]将己内酯的开环聚合和 Swern 氧化反应相结合,制备醛基封端聚己内酯(PCL-

Ald,如图 4 所示),通过与壳聚糖的席夫碱反应,形成了吸水量为壳聚糖 70%的两亲性壳聚糖-聚己内酯网络结构。

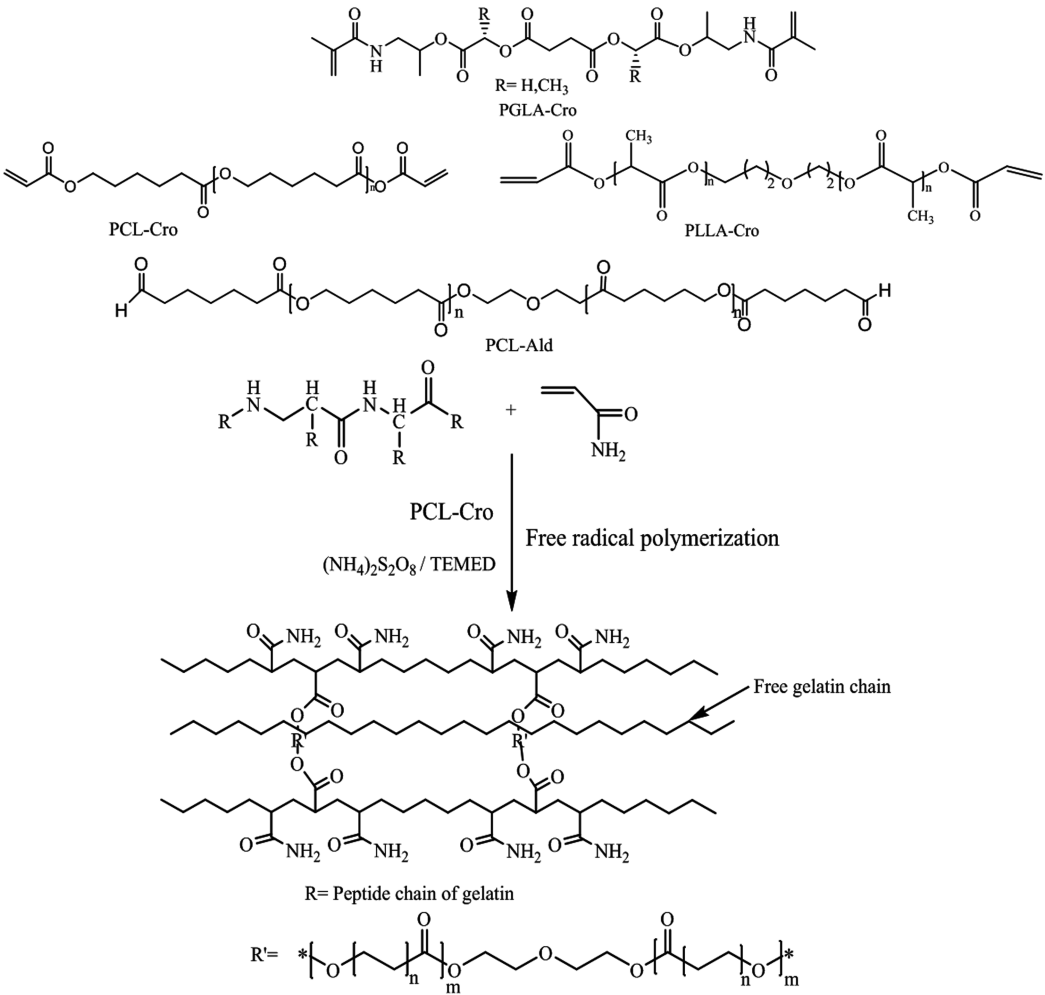


图 4 聚酯交联剂的结构及其合成水凝胶的方程式

Figure 4 Structures of polyester crossing linkers and the typical synthetic equation of hydrogel

磷酸酯类是一类与核酸、磷壁酸具有相似结构的正磷酸酯类衍生物。因生物相容性、生物可降解性及易改性的侧基,其作为交联剂的研究也引起人们关注^[44]。He 等^[45]在辛酸亚锡催化下,以甲基丙烯酸-2-羟乙酯(HEMA)为引发剂,自制 2-乙氧基-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷为单体,合成了 α -甲基丙烯酰氧乙基聚乙基乙撑磷酸酯(HEMA-PEOP,如图 5 所示),再通过与丙烯酸酯化反应,将末端羟基转变为丙烯酰氧基,最终合成了 α -甲基丙烯酰氧乙基- ω -丙烯酰氧基聚乙基乙撑磷酸酯交联剂,分别与丙烯酸和甲基丙烯酸二甲氨基乙酯共聚,得到阴离子水凝胶阳离子水凝胶。Yasuhiko 等^[38]以 2-异丙基-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷和甲基丙烯酸乙 2-(2-氧-1,3,2-二氧磷酰氧甲基丙烯酸乙酯为单体,在三异丁基铝催化下,开环聚合合成了两端双键聚磷酸酯(PIOP,如图 5 所示),经与 2-甲基丙烯酰氧磷酸胆碱共聚,制备含胆碱水凝胶,实验表明该水凝胶在 pH=11 的环境下,6 天时间可完全降解。

3 结语

生物可降解高分子交联剂的合成及利用为制备生物可降解性水凝胶提供了一种简单、易操作方法,并满足了水凝胶作为组织工程支架、药物释放载体等医用材料要求。对比天然高分子交联剂和合成高分

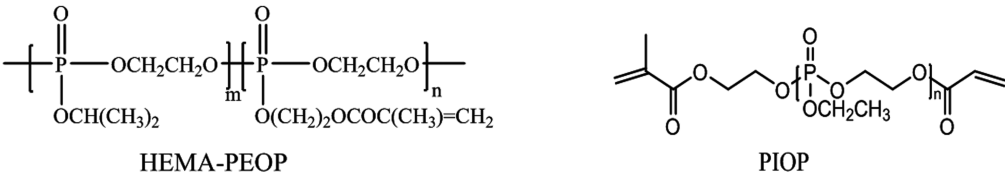


图 5 HEMA-PEOP 和 PIOP 交联剂的结构

Figure 5 Structures of HEMA-PEOP and PIOP crossing linker

子交联剂,前者原料源于自然界、广泛、低毒,但受天然高分子来源地和自身性质影响,在原料稳定性、溶解性、分子量、重复生产等方面不尽人意。后者通过人工合成而得,结构可控,易重复生产,品种多,但生产工艺较长,耗时,价格高,生物毒性较大。此外,两者在结构上存在很大区别,前者在一条大分子链上往往含多个交联功能基团,交联反应发生在主链的侧基上;而合成高分子交联剂一个大分子结构中常常含 2~3 个交联功能基团,交联反应多通过主链上的端基。

近年来,随着科研工作人员的研究,新型生物可降解高分子交联剂不断问世,但此领域仍存在不少问题和挑战。一方面交联剂种类少,天然高分子交联剂多为壳聚糖、海藻酸类,而其它天然高分子研究较少,如纤维素类、黄原胶、瓜尔胶等交联剂工作开展较少;合成高分子交联剂中降解基团和交联功能基单调,降解基团多为酯基、酰胺基等,交联功能基局限于不饱和双键、醛基等,需开发设计含亚胺、酰胺键、原酸酯、缩(醛)酮)的交联剂,以满足不同环境下对生物可降解性的要求;另一方面,已开发应用的交联剂缺少对介质刺激响应功能,应开发将环境响应基团和生物可降解基团结合于一体的生物可降解交联剂,从而赋予其所制备水凝胶的多重功能性。

参考文献:

[1] Sana S S, Boya V K N. Iet Nanobiotechnol, 2017, 1: 52~56.

[2] Gulsonbi M, Parthasarathy S, Raj K B, Jaisankar V. Ecotoxicol Environ Saf, 2016, 134: 421~426.

[3] Tanjim M, Rahman M A, Rahman M M, Minami H, Hoque S M, Sharafat M K, Gafur M A, Ahmad H. Soft Matter, 2018, 14 (26): 5469~5479.

[4] Kouser R, Vashista A, Zafaryab M, Rizvi M A, Ahmad S. Mater Sci Eng C, 2018, 84: 168~179.

[5] Xu Q, Huang W J, Jiang L B. Carbohydr Polym, 2013, 97(12): 565~570.

[6] Giri T K, Thakur A, Tripathi D K. Curr Drug Ther, 2016, 11(999): 150~162.

[7] Al-Mubaddel F S, Haider S. Aijaz M O, Haider A, Kamal T, Almasry W A, Javid M, Khan U D. Polym Bull, 2017, 74(5): 1535 ~1551.

[8] Perumal S, Archudan R, Yoon D H, Jin J, Cheong I W. Ind Eng Chem Res, 2019, 58(23): 9000~9009.

[9] Yi J Z, Li Y Q, Yang L Q, Zhang L M. J Polym Res, 2019, 26: 235~242.

[10] Distantina S, Rochmadi R, Fahrurrozi M, Wiratni W. Mod Eng Technol, 2013, 17(3): 57~66.

[11] Domingues R, Junior S, Bernardes R, Reis M H M. Process Biochem, 2012, 47: 467~471.

[12] Hu S H, Bi S C, Yan D, Zhou Z Z, Sun G H. Carbohydr Polym, 2018, 184(15): 154~163.

[13] Zeng D F, Wu J J, Kennedy J F. Carbohydr Polym, 2008, 71(1): 135~139.

[14] Morin-Crini N, Lichtfouse E, Torri G, Crini G. Environ Chem Lett, 2019, 17(4): 1667~1692.

[15] Sakai S, Yamada Y, Zenke T, Kawakamia K. J Mater Chem, 2009, 19: 230~235.

[16] Xie W M, Xu P X, Wang W, Zhou Z Z, Sun G H. Carbohydr Polym, 2002, 50(1): 35~40.

[17] Cho J Y, Grant J, Micheline P M, Allen C. Biomaterials, 2006, 7(10): 2845~2855.

[18] Yu Y Q, Zhu C J, Liu Y P, Zhang E, Kong Y. Polym Plast Technol Eng, 2011, 50: 525~529.

[19] Yu Y Q, Liu L X, Kong Y Y, Zhang E C, Liu Y P. J Polym Environ, 2011, 19: 926~934.

[20] Yu Y Q, Liu Y P, Kong Y Y, Zhang E C, Li S H, Jia F Q. Polym Plast Technol Eng, 2012, 51(8): 854~860.

[21] Yu Y Q, Li Y S, Liu L X, Zhu C J, Xu Y. J Polym Res, 2011, 18: 283~291.

[22] Su Y J, Zhao Q, Sun J Z, Wu J J. Soft Mater, 2012, 16(8): 4382~4389.

[23] 王践云, 金娟, 叶文靖, 姚建伟, 詹陶, 万昌秀. 化学试剂, 2009, 31(2): 97~100.

[24] 梁晔, 刘万顺, 韩宝芹, 位晓娟, 彭燕飞, 杨艳. 中国海洋大学学报, 2008, 38(4): 590~594.

[25] 王琴梅, 张亦霞, 李卓萍, 许嘉琪, 叶惠兰, 纪小莉, 滕伟. 应用化学, 2010, 27(2): 155~158.

[26] Liu Y, Yu W, Jun F, Wei X J, Gu Q S, El-Hamshary H, Al-Deyab S S, Morsi Y, Mo X M. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2017, 45(1): 76~83.

[27] 张鸿鑫, 鲁路, 李立华, 焦延鹏, 周长忍. 高分子学报, 2016, 3: 368~374.

[28] 王健强, 肖艳. 功能高分子学报, 2018, 1: 69~74.

[29] 何广华, 赵洒, 王海波, 王中元, 王卫星, 柴赉, 樊李红. 武汉大学学报(理科版), 2019, 65(4): 369~376.

[30] 肖云若, 吴晶军, 赵骞. 功能高分子学报, 2014, 27(2): 194~199.

[31] Perez P, Plieva F, Gallardo A. Biomacromolecules, 2008, 9: 66~76.

[32] Khelfallah N S, Decher G, Philippe J. Macromol Rapid Commun, 2010, 27(13): 1004~1008.

[33] Zhao C W, He P, Xiao C S, Gao X, Zhuang, X, Chen X. J Appl Polym Sci, 2012, 123: 2923~2932.

[34] Andac M, Plieva F M, Denizli A, Galaev I Y. Macromol Chem Phys, 2010, 9(6): 577~584.

[35] WangY, Nie J S, Chang B S, Sun Y F, Yang W L. Biomacromolecules, 2013, 14: 3034~3046.

[36] Thomas A A, Kim I T, Kiser F. Tetrahedron Lett, 2005, 46: 8921~8925.

[37] 张军华, 刘孝波, 杨德娟, 何毅. 合成化学, 1999, 7(3): 222~225.

[38] Jaiswal M, Amit K D, Asheesh G, Koul V. Biomed Mater, 2010, 5(6): 1~13.

[39] 杨媛, 李立华, 周长忍. 材料科学与工程学报, 2004, 22(2): 292~295.

[40] 刘源岗, 罗丙红, 周长忍. 华侨大学学报(自然版), 2007, 28(4): 394~398.

[41] Lee W F, Cheng T S. J Appl Polym Sci, 2013, 128(1): 231~238.

[42] 徐亮, 赵景, 陈泽旭, 李松彦, 盛扬, 孙一新, 张嵘. 化工新型材料, 2018, 46(3): 210~214.

[43] Gámiz-González M A, Vidaurre A, Gómez Ribelles J L. Polym Degrad Stab, 2017, 138: 47~54.

[44] Yilmaz Z E, Jérôme C. Macromol Biosci, 2016, 16: 1745~1761.

[45] He J L, Ni P H, Wang S, Shao Y. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 2010, 48: 1919~930.

[46] Iwasaki Y, Nakagawa C, Ohtomi M, Ishihara K, Akiyoshi K. Biomacromolecules, 2004, 5: 1110~1115.

The Development of Biodegradable Polymer Crossing Linker

LI Cui-zhen^{*}, DENG Hui-yu, ZOU Li-xia

(School of Chemical Biology and Materials Science Institute, East China University of Technology,
State Key Laboratory of Nuclear Resources and Environment, Nanchang 330013, China)

Abstract:Crossing linker was an indispensable component in the preparation of the hydrogel and its composition and structure influenced the properties and applications of hydrogels. Biodegradability and biocompatibility were essential properties of biomedical materials applied as drug carriers and tissue engineering scaffolds. The biodegradable agent as crossing linker could endow the hydrogel with biodegradability and biocompatibility and meet the requirements as biomedical materials. In this paper, the synthesis and application of natural and synthetic biodegradable polymer crossing linkers such as polysaccharide, polyester, poly(amino acid) were summarized. The development of the future biodegradable polymer crossing linker was also proposed.

Key words:Biodegradability; Polymer crossing linker; Hydrogel