

磷脂聚合物的研究进展

张秀彩¹, 钟伟^{2*}, 孟晟² 程为庄¹, 杜强国²

(1. 同济大学材料学院, 上海 200092;

2. 复旦大学教育部聚合物分子工程重点实验室, 高分子科学系, 上海 200433)

摘要: 磷脂聚合物是一类生物相容性很好的生物材料。本文从其化学组成和微观结构出发, 综述了磷脂聚合物的发展及应用现状。

关键词: 磷脂聚合物; 生物相容性; 仿生材料

生物膜对于生命的运作有着举足轻重的作用, 它将各种生物机质组织起来, 使它们协调地为新陈代谢服务。生物膜的主要组成是脂质和蛋白质, 脂质的主要成分是磷脂。磷脂是一种由亲水部分和疏水部分以双分子层排列成的两性分子, 亲水部分在膜表面, 疏水部分朝向膜的中间。脂质双层构成生物膜的骨架, 蛋白质镶嵌在脂质双层中。膜表面的亲水区是脂质, 疏水区是蛋白质, 构成了亲水区、疏水区镶嵌的微观非均相结构。

生物膜的血液相容性就主要取决于其天然的双层非均相结构, 而磷脂又恰恰是这种双层结构的主要构建者。因此, 合成与磷脂结构相类似的高分子材料便成为开发生物材料的一个重要方向^[1~5]。一般的, 此类聚合物统称为磷脂聚合物。

磷脂聚合物通常含有阴阳两性端基和烷烃非极性分子链。这使得磷脂聚合物容易自发组织形成与生物膜非常相似的微观非均相结构, 因此磷脂聚合物通常具有优异的血液相容性。另外, 这种自发组织性使得磷脂聚合物容易自动形成液晶态, 表现出液晶行为。由于两性端基的存在, 通常磷脂聚合物的分子形态随着周围环境 pH 值的变化而变化, 因而表现出很强的环境敏感性。正因为这些特殊的性质, 磷脂聚合物性能和合成方法的研究愈来愈引起人们的兴趣^[6~10]。

磷脂聚合物的研究最初开始于 1971 年。到目前为止, 已经合成出各种性能各异的磷脂聚合物。以分子链中亲水性磷脂端基所在的位置来划分, 可将磷脂聚合物分为三种: (1) 侧链型磷脂聚合物, 主链为碳链, 磷脂基在侧链上; (2) 主链型磷脂聚合物, 磷脂基在主链上; (3) 含有 Si 和 N 等杂原子的其它磷脂聚合物。

1 侧链型磷脂聚合物

1.1 初期磷脂聚合物

最初的磷脂聚合物, 其单体没有明显的双离子性, 见图 1。这是初期磷脂聚合物的共同特征。因此, 聚合物在自发组织过程中, 不能完全相分离, 不能形成类似生物膜的双层非均相结构, 达不到最佳生物相容性。

基金项目: 上海高分子材料研究开发中心资助课题;

作者简介: 张秀彩(1978—), 女, 山东日照人, 同济大学硕士研究生, 主要从事功能高分子材料的研究;

* 通讯联系人。

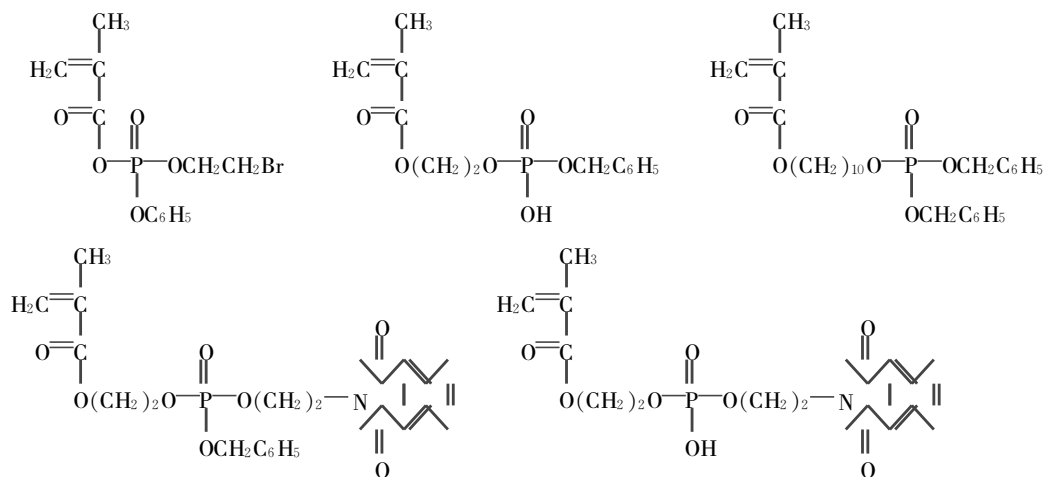


图 1 最初时期的磷脂聚合物单体

Figure 1 Monomers of phospholipid polymers by initial approach

1.2 磷脂酰乙醇胺类聚合物

从 1974 年到 1977 年,一系列有价值的磷脂聚合物相继而出。最具有代表性的是分别于 1977 年和 1978 年合成的 2-甲基丙烯酰氧乙基-2'-氨基乙基磷酸酯、2-氨基乙基-2'-(*p*-甲基丙烯酰氧苯基)乙基磷酸酯^[11],见图 2(a)和(b)。由于后者分子链中苯环的存在,其聚合物憎水性会有很大的提高,而其亲水性基本不受影响。这两种单体的合成是磷脂聚合物发展史上的一个重大突破。利用同样的合成方法,其它的磷脂聚合物相继问世。此类聚合物单体的端基是磷脂酰乙醇胺,称之为磷脂酰乙醇胺类聚合物。

与初期的磷脂聚合物单体相比,它们已经具有非常明显的双离子性。从理论角度出发,一定条件下磷脂酰乙醇胺类聚合物能够形成类似生物膜的双层非均相结构。但是此类单体也有不足之处,其合成过程非常繁琐,而且成本高、难度大。

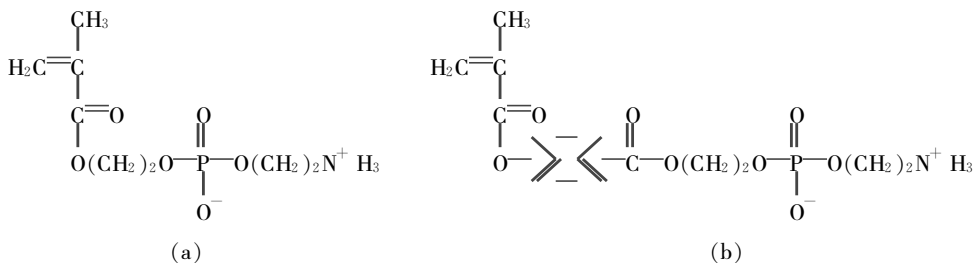


图 2 磷脂酰乙醇胺类聚合物单体

Figure 2 Phosphatidylethanolamine monomers of phospholipid polymers

1.3 磷酸胆碱类单体

1982 年,日本的 Nakaya 等利用另外一种方法成功合成了第一种磷酸胆碱类单体,即 2-甲基丙烯酰氧乙基-2'-三甲氨乙基磷酸酯·内盐(简称为 MPC)^[12],并对 MPC 的合成方法进行了改进。磷酸胆碱类单体在结构上的共同特征是含有磷酸胆碱端基,具有双离子性,一定条件下其聚合物可以形成类似生物膜的双分子层。

与磷脂酰乙醇胺类单体相比,磷酸胆碱类单体的合成过程相对简单,而且成本较低。因此,在很短的时间里,磷酸胆碱类单体彻底取代了磷脂酰乙醇胺类单体,是磷脂聚合物发展史上的一个里程碑。

图 3 表示了磷酸胆碱类单体的合成途径。I 简称 COP, 各种反应路线可概括为如下过程: COP → 脱氯 → 开环。对于侧链型磷酸胆碱类聚合物的单体,在第一个过程中, COP 与醇类(尤其是单羟基醇)反应,脱氯,通常此过程的主要作用是在单体中引入憎水链段;在第二个过程中,中间产物与开环剂(例如三甲胺)反应,开环,此过程的主要作用是形成双离子性的磷脂端基。一般在这两个过程中,还要引入不饱和基团,例如乙烯基,以便以后聚合生成磷脂聚合物。

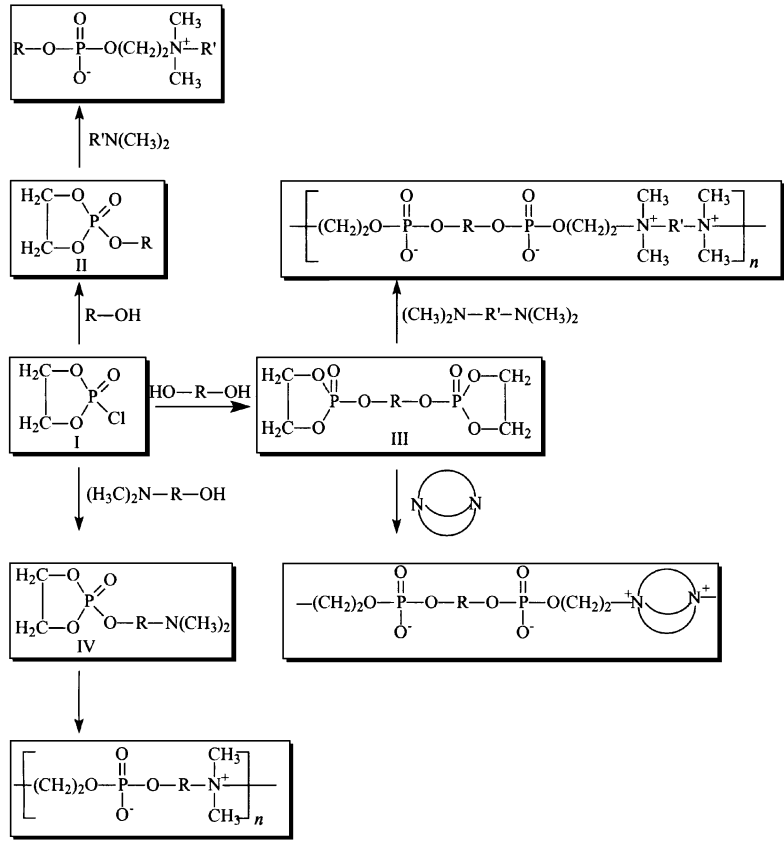


图 3 磷酸胆碱类单体的合成路线

Figure 3 General reaction routes to synthesize phospholipid polymers

根据开环剂,磷酸胆碱类单体可以分为两种:以三甲胺为开环剂,见图 4;以二甲胺乙(己)基甲基丙烯酸酯为开环剂^[13,14],见图 5。两类单体不同的是,前者单体的不饱和基团是在脱氯过程中引入的,而后者是在开环过程中引入不饱和基团。

1.4 其它侧链型磷脂聚合物单体

在侧链型磷脂聚合物中,除了以上三种外,还有一些结构稍微复杂的磷脂聚合物单体。见图 6^[15]。它们通常具有庞大的烷烃分子链,因而往往与普通的聚合物有较好的相容性。而且,对于非极性材料的表面,此类聚合物将呈现出很好的黏附性,极大的改善材料表面的生物相容性。

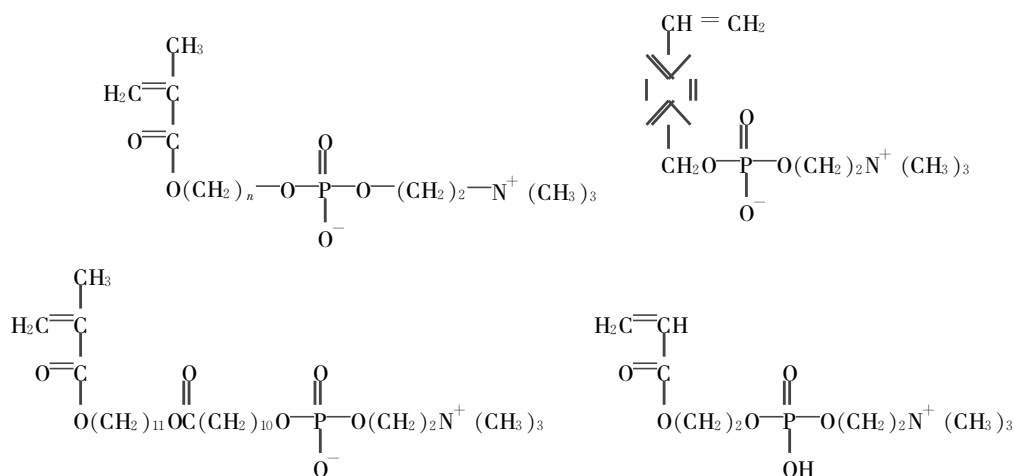


图 4 开环剂为三甲胺的磷酸胆碱类单体

Figure 4 Phosphatidylcholine monomers-trimethylamine as ring-opening reagent

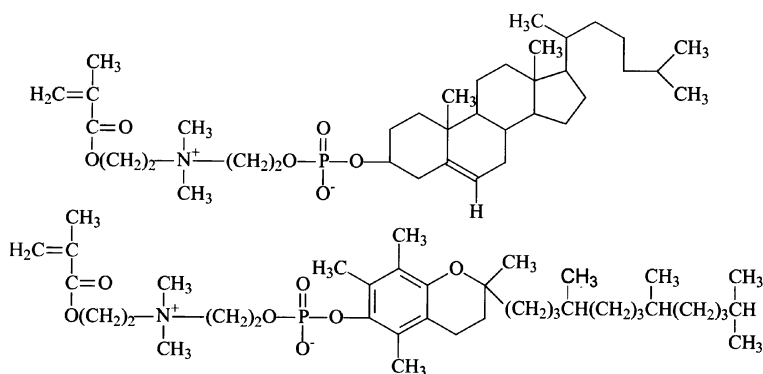
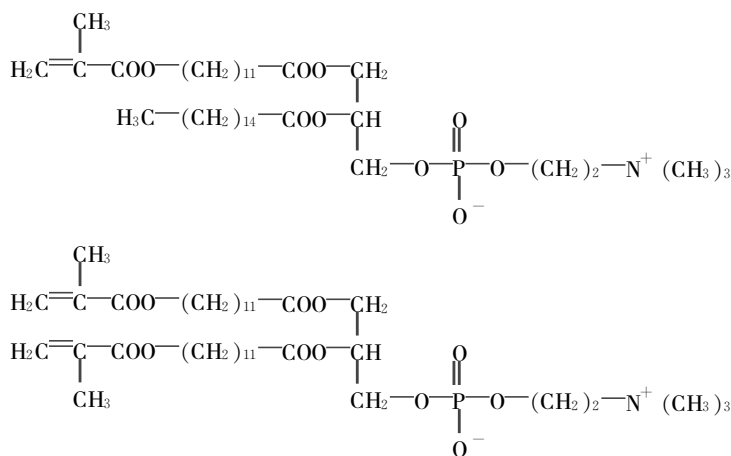


图 5 以二甲胺乙(己)基甲基丙烯酸酯为开环剂的磷酸胆碱类单体

Figure 5 Phosphatidylcholine monomers-2-dimethylaminoethyl methacrylate or 6-dimethylaminohexyl methacrylate as ring-opening reagent



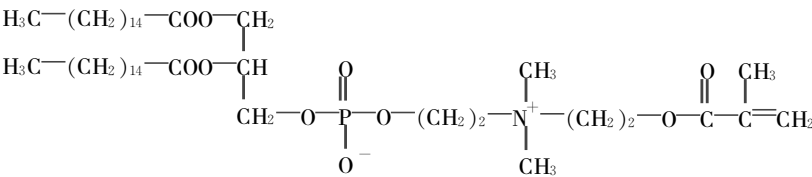


图 6 其它磷脂聚合物单体
Figure 6 Other phosphatidylcholine monomers

2 主链型磷脂聚合物

除侧链型磷脂聚合物外,主链型磷脂聚合物同样具有优越的性能,也引起了人们极大的兴趣。参照图 3,当 COP 与 HO-R-OH 反应时,可形成两端闭环的中间产物,用冠醚或二胺开环,则直接生成主链型磷脂聚合物,此类聚合物见图 7;若 COP 与 HO-R-N(CH₃)₂ 反应时,不用开环剂,则产物自发生成主链型磷脂聚合物,图 8 列出了几种此类聚合物的结构式^[16]

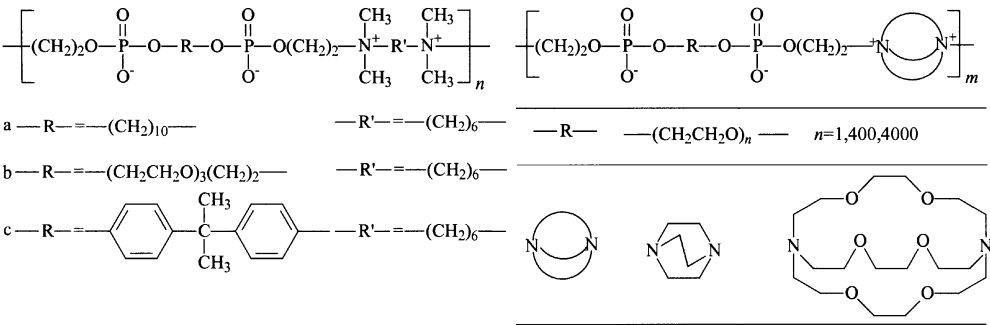


图 7 主链型磷脂聚合物
Figure 7 Polymers bearing phospholipid analogues in the main chains

与侧链型磷脂聚合物不同的是,主链型磷脂聚合物往往不是引发聚合生成,而类似一种开环聚合。显而易见,它的合成方式避免了引发剂等杂质的引入,这对于改善生物相容性是非常有利的。

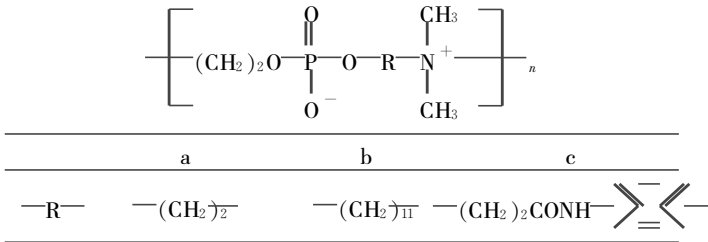


图 8 不用开环剂的主链型磷脂类聚合物
Figure 8 Polymers bearing phospholipid analogues in the main chains without ring-opening reagent

3 其它磷脂聚合物

迄今为止,出现了形式多样的磷脂聚合物。除了前面所述的两大类外,还有一些其它磷脂聚合物具有独特的性能和结构。

为了最大程度的模仿生物膜,1988 年,有关报道提出了主链为多肽,侧链为类磷脂基的磷脂多

肽聚合物^[17], 见图 9(a)。1995 年, 侧链为类磷脂基的有机硅氧烷^[18] 也问世, 它具有较高的强度、良好的耐热性和生物相容性, 见图 9(b)。

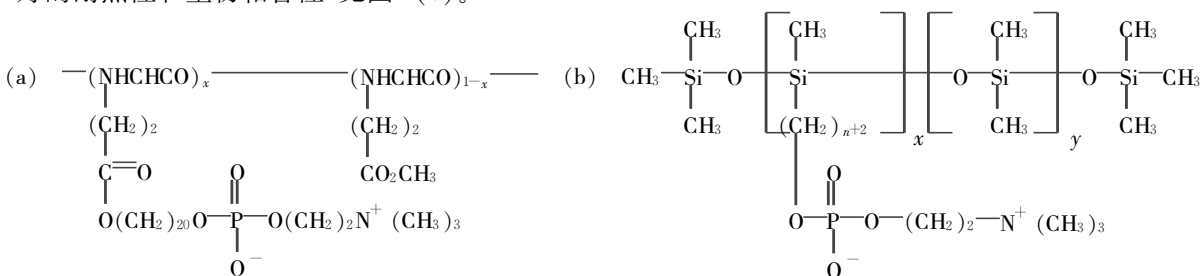


图 9 其它磷脂聚合物

Figure 9 Other phospholipid analogous polymers

4 应用现状

虽然磷脂聚合物的研究只有短短 30 年的历史, 是一个较新的研究领域, 但它却得到了迅猛的发展。磷脂聚合物特殊的性能及用途是与其微观结构形态分不开的。磷脂聚合物通常含有极性端基和非极性尾链。在特定的条件下, 这种特殊的组成使得磷脂聚合物可以自发组织形成各种微观非均相结构, 主要有: (1) 胶束, (2) 微管, (3) 涂层^[19]。

(1) 胶束, 图 10^[19] 分别是胶束和反胶束的剖面图, 胶束外层由磷脂聚合物组成, 内部一般是特定的脂质体, 用来存储药物并控制药物在胶束内部的行为^[20~25]。例如, 以 MPC 共聚物为乳化剂制作可降解聚乳酸微球, 通过 MPC 的使用量调节胶束直径, 从而达到控制药物释放速度的目的^[26], 见图 11^[27]。但是, 目前胶束往往存在一个很大的缺陷, 其外层的磷脂聚合物容易与内部基体发生不良反应, 从而影响药物的控制释放效果^[28~32]。

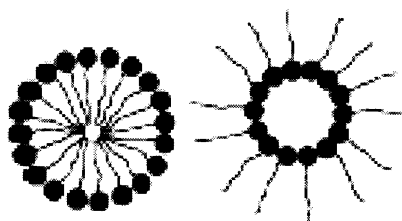


图 10 胶束和反胶束

Figure 10 Micelle and inverse micells

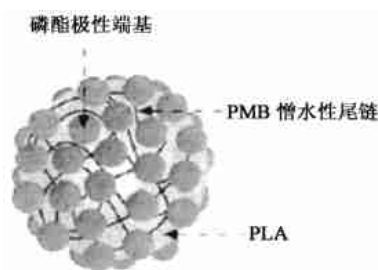


图 11 PMB/PLA 微球的理想结构图

Figure 11 Ideal structure of PMB/PLA nanoparticle

(2) 微管, 见图 12。同磷脂聚合物胶束一样, 微管同样可实现药物或其他活性物质的控制释放。管内中空部分充满了特定脂质体和药物, 而磷脂聚合物构成管壁^[3]。目前, 实验室条件下微管直径可控制在 100nm 之内。与胶束不同, 微管可实现以恒定的速度释放药物, 但其微观构不太稳定, 易受环境的影响而发生扭曲变形^[33~36]。目前, DC_{8,9}PC 是研究比较成熟的磷脂聚合物微管, 见图 13^[19]。在一定时期内, DC_{8,9}PC 微管可以实现以恒定速度释放药物, 而且微管本身可以逐渐降解^[37~39]。

(3) 生物活性涂层。磷脂聚合物可在基体材料表面形成脂质双分子层, 改善生物相容性。最简

单的方法是将其溶液涂覆在材料表面,自由取向,除掉溶剂后自然成膜^[40]。这种膜与基体材料的黏结力一般较差,不适合长期使用^[41]。一种更好的方法是通过共价键将磷脂聚合物与基体材料表面连接起来^[42~47],这种膜粘附性好,性能比较稳定。目前基体材料主要包括人造血管、不锈钢支架、过滤膜和医用导管等。人工肾的血液渗析膜经常使用纤维素膜,虽然其渗透性和机械强度比较好,却容易引发凝血反应,若在膜上固定一层磷脂聚合物,可极大的改善人工肾的抗凝血性。图 14^[48]中,(a)和(b)是医用导丝分别置于血管内 28 min 和 108 min 后的电镜图片,显然(a)表面已经凝血,而(b)表面未发生明显反应。

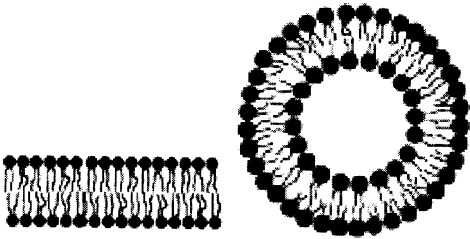


图 12 微管
Figure 12 Microtubules

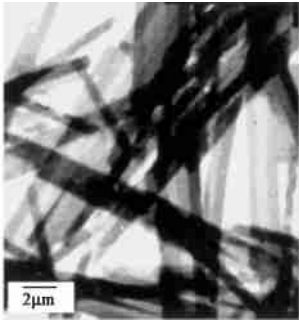


图 13 DC_{8,9}PC 微管的透射电镜
Figure 13 Transmission electron micrograph(TEM)
of DC_{8,9}PC microtubules

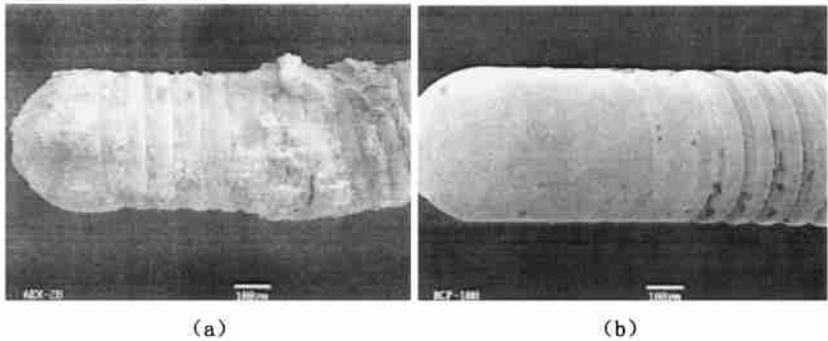


图 14 (a)没有磷脂涂层的医用导丝;(b)有磷脂涂层的医用导丝
Figure 14 (a) Uncoated guidewire following a 28 min procedure;
(b) A PC-coated guidewire following a 108 min procedure)

磷脂聚合物是一种性能优异的仿生材料,具有非常广泛的应用领域,潜藏着巨大的使用价值。合成不同结构的磷脂聚合物并研究其相应的性能具有非常重大的意义。目前,这方面的工作已经引起人们足够的重视并正在研究探索之中。

参考文献:

[1] Hancer M,Patist A,Kean R T,Muralidhara H S·Colloids and Surfaces,2002,204,31.
[2] Ishihara K,Tsujino R,Hamada M,et al· Colloids and Surfaces B;biointerfaces,2002,25,325.
[3] James L T,David A T·Journal of Controlled Release,2000,67,203.
[4] Su Y K,Mahn W K·Current Applied Physics,2002,2,71.

- [5] Iwasakia Y, Uchiyama S, Nakabayashi N, et al. *Biomaterials*, 2002, 23, 3421.
- [6] Ishihara K, Ueda T, Nakabayashi N. *Polym J*, 1990, 22, 355.
- [7] Yamada K, Tsutaya H, Tatekawa S, et al. *J Appl Polym Sci*, 1992, 46, 1065.
- [8] Ishihara K, Hanyuda H, Nakabayashi N. *Biomaterials*, 1995, 16, 873.
- [9] Kohler A S, Parks P J, Mooradian D L, et al. *J Biomed Mater Res*, 1996, 32, 237.
- [10] Ishihara K, Fukumoto K, Iwasaki Y, et al. *Biomaterials*, 1999, 20, 1545.
- [11] Nakaya T, Li Y-J. *Prog Polym Sci*, 1999, 24, 143.
- [12] Umeda T, Nakaya T, Imoto M. *Makromol Chem Rapid Commun*, 1982, 3, 457.
- [13] Yamada M, Yasuzawa M, Nakaya T. *Chem Express*, 1992, 7, 861.
- [14] Nakaya T, Yasuzawa M, Imoto M. *Macromol Reports*, 1994, A31, 207.
- [15] Samuel N K, Singh M, Yamaguchi K, et al. *J Am Chem Soc*, 1985, 107, 42.
- [16] Nakaya T, Yasuzawa M, Imoto M. *Macromolecules*, 1989, 22, 3180.
- [17] Nakaya T, Shoji H, Imoto M. *Macromol Sci Chem*, 1988, A25, 115.
- [18] Yamada M, Li Y J, Nakaya T. *Macromolecules*, 1995, 28, 2590.
- [19] Joel H C, Phillip B M. *Annu Rev Mater Res*, 2001, 31, 237.
- [20] Kim J C, Kim J D. *Colloids and Surfaces B; Biointerfaces*, 2002, 24, 45.
- [21] Ditzio V, Ferguson G W, Mittelman M W, et al. *Biomaterials*, 1998, 19, 1877.
- [22] Weiner A L, Carpenter S S, Soehngen E C. *J Pharm Sci*, 1985, 74, 922.
- [23] Gabrijelcic V, Sentjurc M. *J Pharmaceutics*, 1995, 188, 207.
- [24] Monshipouri M, Rudolph A S. *J Microencapsul*, 1995, 12, 117.
- [25] Takagi I, Nakashima H, Takagi M, et al. *Chem Pharm Bull*, 1997, 45, 389.
- [26] Ishihara K. *Science and Technology of Advanced Materials*, 2000, 1, 131.
- [27] Tomohiro K, Kimio K, Yasuhiko I. *Biomaterials*, 1996, 22, 1883.
- [28] Ditzio V, Karlgard C, Lilje L, et al. *J Biomed Mater Res*, 2000, 51, 96.
- [29] Westhaus E, Messersmith P B. *Biomaterials*, 2001, 22, 453.
- [30] Lamparski H, Liman U, Barry J A, et al. *Biochemistry*, 1992, 31, 685.
- [31] You H, Tirrell D A. *J Am Chem Soc*, 1991, 113, 4022.
- [32] Gerasimov O V, Boomer J A, Qualls M M, et al. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, 38, 317.
- [33] Kulkarni V S, Boggs J M, Brown R E. *Biophys J*, 1999, 77, 319.
- [34] Thomas B N, Safinya C R, Plano R J. *Science*, 1995, 267, 1635.
- [35] Spector M S, Selinger J V, Schnur J M. *J Am Chem Soc*, 1997, 119, 8533.
- [36] Carlson P A, Gelb M H, Yager P. *Biophys J*, 1997, 73, 230.
- [37] Spector M S, Price R R, Schnur J M. *Adv Mater*, 1999, 11, 337.
- [38] Price R R, Patchan M. *J Microencapsul*, 1993, 10, 215.
- [39] Yu X, Dillon G P, Bellamkonda R B. *Tissue Eng*, 1999, 5, 291.
- [40] Joel S. *Physica A*, 2002, 306, 368.
- [41] Korematsu A, Takemoto Y, Nakaya T. *Biomaterials*, 2002, 23, 263.
- [42] Uchiyama T, Watanabe J, Ishihara K. *J Membr Sci*, 2002, 208, 39.
- [43] Hayward J A, Chapman D. *Biomaterials*, 1984, 5, 135.
- [44] Durrani A A, Hayward J A, Chapman D. *Biomaterials*, 1986, 7, 121.
- [45] Hayward J A, Durrani A A, Shelton C J, Lee D C, Chapman D. *Biomaterials*, 1986, 7, 126.
- [46] Hayward J A, Durrani A A, Lu Y, Clayton C R, Chapman D. *Biomaterials*, 1986, 7, 252.
- [47] Ishihara K, Hanyuda H, Nakabayashi N. *Biomaterials*, 1995, 16, 873.
- [48] Lewis A L. *Colloids and Surfaces B; Biointerfaces*, 2000, 18, 261.

(下转 92 页)

- [14] Scialdone M A. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 8141~8144.
- [15] Scialdone M A, Shuey S W, Soper P, et al. *J Org Chem.*, 1998, 63, 4802~4807.
- [16] Arshady R, Atherton E, Clicer D L J, et al. *J Am Chem Soc, Perkin Trans.*, 1981, 1, 529~537.
- [17] Kanda P, Kennedy R C, Sprrow J T. *Int J Peptide Protein Res.*, 1991, 38, 385~391.
- [18] Sprrow J T, Knieb-Cordonier N G, Obeyesekere N U, et al. *Peptide Res.*, 1996, 9, 297~304.
- [19] Calas B, Mery J, Parello J, et al. *Tetrahedron*, 1985, 41, 5331~5339.
- [20] Guadarrama P, Fomina L, Fomine S. *Polym Int.*, 2001, 50, 76~83.
- [21] Gremilch H U. *Biotechnol Bioeng.*, 1998/1999, 61, 179~187.
- [22] Quallrell R, Claridge T D W, Weaver G W, et al. *Mol Diversity*, 1996, 1, 223~232.
- [23] Gennari C, Longaria C, Ressler S, et al. *Eur. J Org Chem.*, 1998, 2437~2449.
- [24] Porco J A, Deegan T, Devonport W, et al. *Mol Diversity*, 1997, 2, 197.
- [25] Wilson M E, Peach K, Zhou W J, et al. *J Org Chem.*, 1998, 63, 5094~5099.
- [26] McCairn M C, Tonge S R, Sutherland A J. *J Org Chem.*, 2002, 67, 4847~4855.
- [27] Toy P H, Janda K D. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 6329~6332.
- [28] Toy P H, Reger T S, Garibay P, et al. *J Comb Chem.*, 2001, 3, 117~124.
- [29] Czarnik A W. *Biotechnol Bioeng.*, 1998, 61, 77~79.
- [30] Rademann J, Gräli M, Meldal M, et al. *J Am Chem Soc.*, 1999, 121, 5459~5466.
- [31] Gräli M, Rademann J, Groth T, et al. *J Comb Chem.*, 2001, 3, 28~33.
- [32] Miranda L P, Lubell W D, Halkes K M, et al. *J Comb Chem.*, 2002, 4, 523~529.
- [33] Rademann J, Meldal M, Bock K. *Chem Eur J.*, 1999, 5, 1218~1225.

Progress of Polymer Supports for Solid-phase Synthesis and Combinatorial Chemistry

HUANG Qiang, LONG Quan, ZHENG Bao-zhong

(*Department of Materials Science and Engineering, Yunnan University, Kunming 650091, China*)

Abstract: The preparations, characteristics, applications and developments of polymer supports for solid-phase synthesis and combinatorial chemistry are reviewed. PS-DVB resins, polyacrylamide resins and TentaGel resins are emphasized and some novel PS resins including resins modified by PEG derivative cross-linkers and by PTHF derivative cross-linkers are recommended, also nonaromatic POEPOP and SPOCC resins.

Key words: Combinatorial chemistry; Solid-phase synthesis; Polymer supports; PS-DVB resins

(上接 72 页)

Research Progress in Phospholipid Polymers

ZHANG Xiu-cai¹ ZHONG Wei^{2*} MENG Sheng² CHENG Wei-zhuang¹ DU Qiang-guo²

(1. *Institute of materials, Tongji University, Shanghai 200092, China*;

2. *Department of Macromolecular Science, The Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymers, Fudan University, Shanghai 200433, China*)

Abstract: Phospholipid Polymers are a family of biomimetic materials and proved to be biocompatible, specifically blood-compatible. Based on their chemical compositions and microstructures, this article provides an overview of development and biomedical applications of phospholipid polymers.

Key words: Phospholipid polymers; Biocompatibility; Biomimetic materials