

可注射温敏性聚合物的研究进展

李晓卫¹, 刘文广^{1*}, 朱敦皖¹, 姚康德¹, 刘作勤², 盛锡忠²

(1. 天津大学高分子材料研究所, 天津 300072;

2. 山东省医学影像学研究所介入放射学研究室, 济南 250021)

摘要: 可注射温敏性聚合物广泛用于药物释放载体及组织工程支架, 本文综述了一些可溶胶-凝胶转变的温敏性聚合物的最新研究进展, 包括天然及改性的天然高分子、异丙基丙烯酰胺共聚物和聚乙二醇/聚(*D,L*-乳酸- ω -乙醇酸)共聚物等体系, 并简要介绍了它们在医学领域的应用。

关键词: 温敏性; 溶胶-凝胶转变; 可注射的

近几十年来, 微球与移植物等药物释放体系受到人们广泛的探讨与研究。但是, 移植物的植入需做外科手术, 势必增加医疗费用及危险, 在植入点还可能引起机械性组织刺激。而微球体系在形成过程中, 需用有机溶剂溶解不溶于水的可生物降解聚合物, 如聚(*DL*-或*L*-乳酸), 聚(乳酸- ω -乙醇酸)以及聚己内酯等。通常所用有机溶剂是三氯甲烷和二氯甲烷, 它们易残留在体内, 可致癌、使神经中毒以及引发畸变等。采用毒性较小的有机溶剂, 如 *N*-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷和乙酸乙酯等, 易使蛋白质类药物变性。这些问题的存在使人们将目光聚焦于可注射温敏性水凝胶^[1~3]。此类聚合物在无需外科手术的情况下注射入体内, 体温下发生溶胶-凝胶转变而原位形成水凝胶, 避免使用有机溶剂和交联剂, 体内操作简单安全。

鉴于此, 本文综述了天然及改性的天然高分子体系、异丙基丙烯酰胺共聚物体系、聚乙二醇/聚(*D,L*-乳酸- ω -乙醇酸)共聚物体系温度诱导的溶胶-凝胶转变的研究概况, 并介绍了其可注射性在生物医学领域的应用。

1 天然及改性的天然高分子体系

可逆温敏溶胶-凝胶转变的天然高分子有明胶和多糖, 如琼脂糖、直链淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物及角叉菜等。高温时天然高分子呈无规线团状, 降低温度, 无规线团形成螺旋, 聚集成物理交联点, 如图1所示。物理交联点须经受熵驱使的溶剂溶解力, 其产生及发展是凝胶发生的先决条件之一。凝胶时, 明胶的三螺旋构象及多糖的双螺旋构象使得晶核得以产生, 晶体生长。大多数天然高分子降温形成凝胶相, 而一些纤维素衍生物的水溶液升温时发生凝胶, 如甲基纤维素和羟丙基纤维素。纤维素并不溶于水, 引入亲水性基团, 衍生物可水溶。具有适宜亲水基和疏水基时, 其水溶液可发生溶胶-凝胶转变, 转变温度取决于纤维素上羟基的取代度。随温度升高, 分子间疏水基团的缔合作用增强, 形成疏水交叠区, 此微区含有三甲基葡萄糖单元的结晶序列, 起到交联作用, 凝胶得以形成^[4]。

1.1 改性的壳聚糖体系(C/GP)

作为甲壳素的脱乙酰化衍生物, 壳聚糖具有良好的生物相容性, 生物可降解性和低细胞毒性。其 pH 敏感性已被广泛用于药物控释体系中。最近, Chenite 等^[5]报道了一种温敏性甘油磷酸盐改性的壳聚糖体系(C/GP), 在 pH=6.8~7.2 时, 室温下, 该壳聚糖衍生物在水中可形成均一溶液, 体温时, 较低浓度的溶液可转变成凝胶。

C/GP 体系中存在的作用力包括: (1) 壳聚糖链间静电斥力; (2) 壳聚糖上氨基与磷酸甘油上的磷酸

基金项目: 国家 863 计划资助课题(2002AA326100);

作者简介: 李晓卫(1980—), 男, 天津大学材料学院材料学专业硕士研究生, 主要从事生物医用材料研究;

* 通讯联系人, E-mail: wgliu@tju.edu.cn.

间的静电引力; (3) 壳聚糖链间的氢键; (4) 壳聚糖间的疏水相互作用^[9]。低温时, pH 值较高(大于 6.2) 时, 壳聚糖主链上电荷密度降低, 静电斥力减小, 氢键和疏水相互作用增强并占主导地位, 致使壳聚糖沉淀。而 GP 的加入却使该体系在中性 pH 时仍呈溶解状态, 这是因为 GP 为弱碱, 其上的磷酸与壳聚糖上的氨基相互吸引, 并且 GP 上多醇基团将壳聚糖链分开, 加快壳聚糖分子周围水壳层形成, 提高了壳聚糖链保护性水合作用, 致使壳聚糖链在低温中性 pH 时仍不能缔合。但随温度升高, 壳聚糖链间疏水相互作用和氢键作用迅速处于主导地位, 整个溶液中出现物理交联区, 凝胶得以发生。总之, 疏水相互作用在 C/GP 体系凝胶过程中扮演最重要角色。

灭菌是各种生物材料应用于体内必不可少的一步, Jarry 等^[7,8] 研究了热灭菌和 γ 射线灭菌对该体系温敏性的影响。热灭菌引发壳聚糖链降解, 使得体系动力学粘度及机械性能部分丧失, 但并不影响其在体内形成凝胶。在灭菌之前加入添加剂, 如甘油醇、山梨醇、葡萄糖及 PEG 等, 并不能消除壳聚糖链降解, 但体系粘度丧失的程度有所减轻, 机械性能提高。即使在添加剂存在的零下 80 °C 条件下, γ 射线仍使壳聚糖链大量降解, 灭菌产物化学性质不稳定。由此可见, 热灭菌是该体系理想的消毒方法, 多醇添加剂将起关键作用。此外, Molinaro 等^[9] 揭示壳聚糖链的脱乙酰度越高, 该体系生物相容性越好。

C/GP 体系在细胞微包裹和药物释放方面蕴藏着巨大潜力, 尤其便于传输蛋白质和活细胞等。细胞外基质中存在糖胺聚糖, 使得大多数人体组织荷负电, 因氨基质子化而带正电的壳聚糖增加了该体系对组织表面的亲和力。为了考察 C/GP 的细胞相容性, Chenite 等^[5] 将一些细胞株(cos-7、L929 及 Rat-1) 及新分离的原代牛和人的软骨细胞用 C/GP 包裹, 体外培养一段时间后, 细胞可保持大于 80% 的成活率。将牛关节软骨细胞以 C/GP 包裹, 植入到裸鼠皮下, 三周后发现, 一些区域的软骨细胞分泌出具有正常软骨特征的基质。

C/GP 水凝胶中存在较大的孔隙并富含水分, 低分子量亲水性药物在最初 24h 内便可完全释放出来。提高聚合物浓度或改变壳聚糖类型, 并不能获取与药物分子量无关的持续释放。Ruel-Garicépy 等^[10] 将药物预先包裹到脂质体中, 再将其结合到 C/GP 体系中。脂质体的存在并不阻碍凝胶过程, 也不改变凝胶结构, 而是缩短了溶胶-凝胶转变时间, 并提高了凝胶强度。水凝胶中脂质体的缓慢扩散及脂质双层所形成的物理障碍, 显著降低药物释放速率, 达到缓释的目的。用脂质体包裹的羧基荧光素加到 C/GP 溶液中, 其释放可持续几个星期之久, 释放速率可由脂质体的大小和组成来调整。采用较大的多层脂质体, 释放几乎完全被抑制, 7d 后只有很少量的羧基荧光素(低于 6%) 被释放出来。体系中加入 40mol% 胆固醇, 显著降低其释放速率, 这是因为胆固醇降低脂质双层渗透性, 提高其稳定性。

紫杉醇是一种在卵巢癌和乳腺癌方面广泛使用的疏水性抗癌药物, 它可与微管蛋白作用抑制癌细胞分裂。当前采用的释放载体纳米颗粒、微球及脂质体等难以达到理想的包裹效率, 胶束载体则易溶解, 并伴随着暴释及毒性反应。紫杉醇在该体系中体外控制释放可持续一个月, 药物的最初加载量越高, 暴释率越低且释放速率越慢。Balb/c 雌鼠体内局部释放紫杉醇以抑制 EMT-6 癌细胞生长的研究表明, 将含有紫杉醇的 C/GP 体系进行一次性肿瘤内注射与四次静脉内注射抗癌药物 Taxol 获得相同的治疗效果, 且毒性较低^[11]。聚[乙二醇-b-(乳酸- ω -乙醇酸)-b-乙二醇]体系(PLGA-PEG-PLGA)^[12] 也可作为紫杉醇的释放载体进行肿瘤内局部治疗, 可控制释放紫杉醇 50d, 但与 C/GP 体系相比, PLGA-PEG-PLGA 体系在 18 °C 左右即可形成凝胶, 浓度高达 23%, 在室温下操作很不方便。

2 异丙基丙烯酸酰胺共聚物体系

聚异丙基丙烯酸酰胺(PNIPAAm)水溶液低临界溶解温度(LCST)为 32 °C 左右。在 LCST 以下, 聚合物链上极性基团与水分子之间形成氢键, 聚合物溶解。在 LCST 之上, 水分子与分子链的氢键解离, 裸露的异丙基间的疏水相互作用占主导地位, 使聚合物从水相中沉析出来。但是, 沉淀的异丙基丙烯酸酰胺上 83%

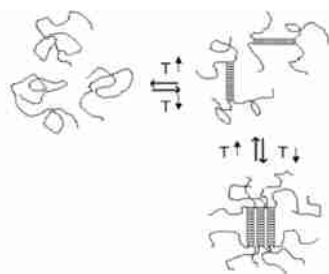


图 1 多糖水溶液的凝胶机理
Figure 1 Gelation mechanism of polysaccharides in water

羰基仍然与水分子形成氢键。异丙基丙烯酰胺共聚物的 LCST 可由与其共聚的单体的亲疏水性来调节, 共聚单体疏水性越强, LCST 越低。

Lin 等^[13] 合成了异丙基丙烯酰胺低聚体与聚乙二醇(PEG) 的嵌段共聚物 AB 以及星形嵌段共聚物 A(B)₂、A(B)₄ 及 A(B)₈。A 代表星型中心亲水性 PEG, B 代表温敏性异丙基丙烯酰胺低聚体。当聚合物溶液浓度大于 20%(wt) 时, 升温至 26~33℃, 溶液体系 1min 内形成粘弹性凝胶。AB 型嵌段共聚物凝胶机理是胶束的聚集, 而星型嵌段共聚物则是坍塌的异丙基丙烯酰胺低聚体通过链段间疏水相互作用形成坚固的缔合网络。共聚物水溶液粘度较低, 可用 25G 针头注射, 凝胶强度高且脱水收缩率低, 凝胶过程迅速, 有望用于药物释放体系、细胞包囊及栓塞材料。

Han 等^[14] 合成出较高分子量的异丙基丙烯酰胺与丙烯酸共聚物, 其水溶液临界凝胶浓度 4%(wt), 32℃附近, 聚合物链的缠结以及带有少许离子基团的聚合物轻微物理缔合使凝胶形成。过程可逆且无脱水收缩。凝胶不透明且比较松散, 一定剪切力下可变形。该凝胶无细胞毒性, 有望用于人造胰脏。室温时胰岛悬浮于聚合物溶液中, 注射入体内后被包封在凝胶中, 分泌出较高渗透性的胰岛素^[15]。该共聚物凝胶还可作为关节软骨细胞三维培养基体。软骨细胞在其中增殖, 室温下离心聚合物与细胞的悬浮液, 可将细胞从凝胶基体中分离出来。相比于二维培养皿, 固定于该凝胶中的软骨细胞能很好地表型^[16]。

Rancee 等^[17~20] 以亚甲基双丙烯酰胺为交联剂, 合成了轻度交联的异丙基丙烯酰胺与丙烯酸共聚物 P(NIPAAm-co-AAc) 凝胶。室温下凝胶柔软透明, 可通过小直径孔隙, 体温时变成不透明坚硬凝胶, 体积无明显变化, 仅释放出少量的孔隙水。用该凝胶体外培养的牛关节软骨细胞, 可存活 28d, 在基质中形成软骨状组织。但是, 该凝胶在分子水平上与牛关节软骨组织并不相互作用。

为了抑制聚异丙基丙烯酰胺的沉淀脱水现象, Liu 等^[21] 将聚异丙基丙烯酰胺接枝到甲基纤维素上合成出甲基纤维素-g-聚异丙基丙烯酰胺(MC-g-PNIPAAm) 温敏性凝胶。该体系相变温度可由其组成来调节, 溶胶凝胶可逆转变迅速, 1min 内即可完成, 凝胶强度高, 富含水份且无脱水收缩现象。由于该体系响应速度快, 强度高, 有望作为血管栓塞剂来治疗脑血管畸形及动脉瘤等。

最近, Cho 等^[22] 将异丙基丙烯酰胺接枝到水溶性壳聚糖上合成出水溶性壳聚糖-g-聚异丙基丙烯酰胺(WSC-g-PNIPAAm) 共聚物。该体系温敏性与 PNIPAAm 相似, 32℃形成不透明的松散凝胶, 一定剪切力下变形, 且细胞相容性良好。体外和体内实验表明, 包囊于该体系的间充质干细胞(MSCs) 均可分化成软骨细胞。包封 MSCs 的凝胶被注射到新西兰白兔膀胱黏膜下层, 从 MSCs 分化的软骨细胞在 3 个月内可产生软骨基质, 凝胶在软骨基质形成之前可保持其结构, 形成之后可被缓慢吸收, 并且该凝胶对小分子的高渗透性利于软骨增长。在治疗膀胱输尿管反流方面, 该体系只需一次注射, 费时短, 与基于藻酸盐包囊的方法相比更为简单。并且细胞来源丰富, 可在局部麻醉条件下进行, 致死率低, 比外科手术更有效。但凝胶的体内降解和生物相容性还需进一步研究以期在临床上得到应用。

3 聚(氧化乙烯-氧化丙烯-氧化乙烯) 体系(PEO-PPO-PEO)

近年来, 温敏性聚合物 PEO-PPO-PEO(Poloxamers 或 Pluronic) 受到人们广泛研究。当聚合物溶液的浓度在某一临界值之上, 随着温度的单调上升, 该体系表现出溶胶-凝胶(低温溶胶-凝胶边界) 和凝胶-溶胶(高温凝胶-溶胶边界) 的转变, 凝胶相在两临界转变温度之间出现, 转变温度依聚合物组成和浓度而异。Alexandridis 和 Hatton^[23] 详细论述了 Poloxamers 的物理化学性质及其应用, 图 2 所示为 PEO-PPO-PEO 三嵌段共聚物的化学结构。

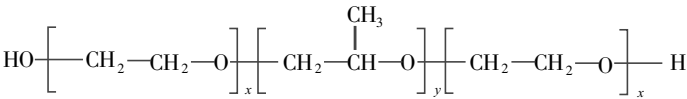


图 2 PEO-PPO-PEO 的化学结构

Figure 2 The chemical structure of PEO-PPO-PEO

Poloxamers 的凝胶机理一直存在争议。在低温临界胶束浓度以上时, 三嵌段的 Poloxamers 形成胶束,

与其单聚体保持平衡。升高温度,平衡由单聚体向胶束转移,溶液中未缔合的单聚体减少,胶束体积分数(ϕ_m)随之变大。当 ϕ_m 大于0.53时,胶束堆积成凝胶。高温下凝胶到溶胶的转变机理可能与胶束外 PEO 壳收缩有关,PEO 壳收缩可能是温度对 PEO 溶解性及 PEO 链与 PPO 硬核间相互作用的影响所致^[24]。小角中子散射仪研究确认,胶束结构从球形到圆柱形转变中释放了对胶束堆积的约束力,致使更高的温度下凝胶解体。

Poloxamers 水溶液相转变的独特性质使其作为可注射药物传输基体颇具吸引力。遗憾的是,聚合物浓度高达 20%~30% 时才能获取 Poloxamers 凝胶,15℃即可发生凝胶,使得体系在室温不好处理;胶束堆积形成的凝胶很容易在过量的水中解离,仅能在体内存在几天,不适于长期药物释放;该聚合物不可生物降解,鼠体内实验显示 Poloxamers 还具有一定毒性^[25-29]。

4 可生物降解的聚乙二醇/聚(*D,L*-乳酸-co-乙醇酸)(PEG/PLGA)共聚物体系

4.1 聚(乙二醇-*b*-L-乳酸-*b*-乙二醇)(PEG-PLLA-PEG)

Jeong 等^[27]用可降解的聚乳酸(PLLA)代替 Poloxamers 中的 PPO 合成出可降解的 PEG-PLLA-PEG 共聚物。降温时,共聚物水溶液表现出单一的溶胶-凝胶转变。该体系的温敏性可由中间嵌段 PLLA 的链长进行调节,随疏水性 PLLA 链长增加,其临界凝胶浓度降低。在临界凝胶温度之上,将 FITC 标记的葡聚糖混于 PEG-PLLA-PEG 水溶液中,体温时发生凝胶化而被固定其中。葡聚糖以恒定速率释放 10d 以上,而暴释的存在与否取决于聚合物浓度。作为可注射性凝胶,该体系无毒,可生物降解,并且药物释放时间较长。遗憾的是,该体系在较高温度才呈液态,并不适合活细胞和蛋白质类药物释放。

4.2 聚(乙二醇-*b*-[乳酸-co-乙醇酸]-*b*-乙二醇)(PEG-PLGA-PEG)

改变 PEG-PLLA-PEG 聚合物的组成,尤其是中间嵌段的组成、嵌段长度和嵌段率等,形成 PEG-PLGA-PEG,如图 3 所示化学结构。体系临界凝胶浓度 16%(wt),聚合物水溶液在 30℃时转变成透明凝胶,随温度继续升高最终转变为不透明溶液。相图如图 4 所示。随溶液浓度升高,低临界转变温度降低,而高临界转变温度升高,后者受浓度影响较大。该聚合物水溶液体温时可发生凝胶,形成的凝胶透明均一,具有生物降解性,无毒,可作为药物传输体系。凝胶的形成从体系表面开始,可阻止所载药物初期的暴释。而对疏水性药物,嵌段共聚物的表面活性可提高其在水中的溶解性。但是,聚合物的形成需开环共聚,实验条件较为苛刻,诸如高纯度单体及特殊催化剂等,形成的共聚物也需进一步纯化。

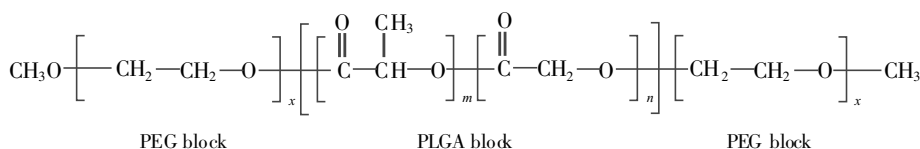


图 3 PEG-PLGA-PEG 的化学结构

Figure 3 The chemical structure of PEG-PLGA-PEG triblock copolymer

PEG-PLGA-PEG 水溶液低温时的溶胶-凝胶转变机理被认为是疏水相互作用引起缔合数目的增多导致的胶束的膨胀。而较高温度时的凝胶-溶胶的转变被认为是 PEG 嵌段脱水引起胶束收缩及形状改变,三维胶束结构破坏所致^[28]。

皮下注射 PEG-PLGA-PEG 水溶液到鼠体内,凝胶在鼠体内形成,呈透明状,快速的溶胶-凝胶转变使其保持三维结构,并可完整存在一个月。由于 PEG 较易质量损失,凝胶因降解而变得不透明^[29]。Jeong 等^[30]研究了 PEG-PLGA-PEG 体系对两种药物酮洛芬和螺内酯的释放,揭示释放速率强烈地受药物疏水性影响。较亲水的酮洛芬可持续释放两周以上,而较疏水的螺内酯可释放两个月以上,释放呈两阶段模式,第一阶段,无降解的初期扩散;第二阶段,伴随体系降解的后期扩散。这是因为酮洛芬和螺内酯在具有区域结构的水凝胶中分布不同。越亲水的酮洛芬药物,越易分布到亲水性 PEG 壳,容易扩散出来。而较疏水的螺内酯容易进入疏水性 PLGA 核,少量螺内酯最初从 PEG 壳中释放出来,伴随体系 PLGA 核降解,后期的螺内酯主要从 PLGA 核中扩散出来。聚合物浓度越大,凝胶中大分子间相互作用越强,释放速率越

慢。聚合物结构也会影响药物释放速率。PEG-PLGA-PEG 嵌段共聚物中疏水链段 PLGA 越长, 凝胶中水分越少, 降解速率越慢, 对螺内酯来说, 释放速率势必越慢。

Li 等^[31] 以此体系作为基因释放载体。PEG-PLGA-PEG 体外降解可持续一月之久, HEK293 细胞系毒性实验显示, 在该体系中细胞 48h 后数量和形态都无变化, 活性超过 98%。与聚盐酸赖氨酸相比, 该体系毒性低并具有较高的生物相容性。体系可零级释放结超螺旋 pDNA 12d, 释放机制与疏水性药物释放类似, 是扩散与聚合物降解的共同作用。在 CD-1 鼠皮肤伤口上荧光素酶的基因表达在 24h 达最大, 72h 下降约 94%。Lee 等^[32] 采用此体系作为 TGF-β₁ 基因的释放载体以促进糖尿病鼠的伤口愈合。他们发现在伤口愈合初期(1~5d), 单独的温敏性凝胶对表皮再生略显有利, 但含有质粒 TGF-β₁ 的凝胶显著加速了表皮的再生及细胞增殖, 伤口处可观察到组织化胶原, 并没出现皮肤纤维化。可以预见, 该体系作为 DNA 释放载体在糖尿病人的创伤治疗上具有潜在的应用前景。

4.3 PLGA-PEG-PLGA

通过改变 LA/GA 和 PEG/PLGA 的配比, 可合成一系列低分子量 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物, 该共聚物也显示出与 PEG-PLGA-PEG 相似的热可逆溶胶-凝胶转变行为^[33]。由于 PLGA 封端, 其凝胶机理与 PEG-PLGA-PEG 明显不同。温度低于临界凝胶温度时, PLGA 链段间强烈疏水相互作用使聚合物形成以 PLGA 为核、PEG 为壳的胶束。随温度和浓度的升高, 疏水 PLGA 扩散到不同的胶束中形成胶束区。可逆的凝胶-溶胶转变可能是因为胶束收缩所致。胶束的大小及其分布是温度的函数。该共聚物在体内比 PEG-PLGA-PEG 更易降解。

PLGA-PEG-PLGA 的研究集中于如何用其溶解和稳定不溶于水的药物, 诸如环孢霉素 A 和紫杉醇, 以及蛋白质药物等^[12]。紫杉醇和环孢霉素 A 在该聚合物水溶液中更易被溶解, 释放可达 50d 以上, 蛋白质类药物也可被控制释放两周以上。体外试验表明, 胰岛素从该体系中以恒定速率零级释放出来, 并无暴释发生。锌存在情况下形成的胰岛素晶体, 混于 PLGA-PEG-PLGA 溶液中, 经皮下注射到 Sprague Dawley 大鼠体内, 血浆的胰岛素水平保持在 20~35μIU/mL 范围内两周之久^[34]。

4.4 PEG/PLGA 接枝聚合物

近来, Jeong 等^[35~37] 研究了 PLGA/PEG 接枝聚合物体系, 低温时体系呈低粘度液态, 体温时形成凝胶, 其结构如图 5 所示。PLGA-g-PEG 具有疏水性的 PLGA 主链而 PEG-g-PLGA 则具有亲水性的 PEG 主链, 它们在水溶液中形成以 PLGA 为核, PEG 为壳的胶束。类似于 PEG-PLGA-PEG 体系, 胶束构象的改变是凝胶的主要原因。与 PLGA-g-PEG 在体内存在 3 个月相比, PEG-g-PLGA 凝胶显示出较快的降解性, 仅在体内存在三周, 这是由于具有柔性主链 PEG 的 PEG-g-PLGA, 凝胶强度较低且短支链 PLGA 易被体液冲走。该

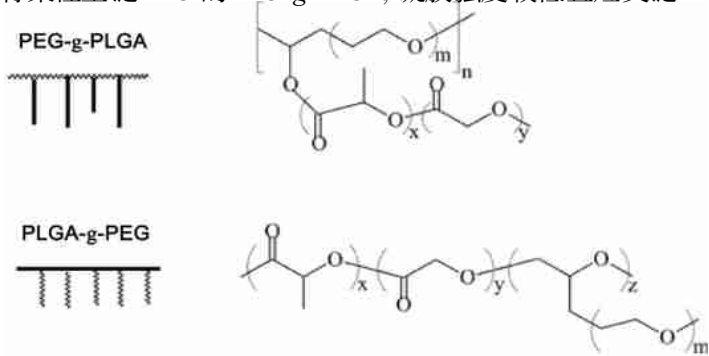


图 5 PEG-g-PLGA 和 PLGA-g-PEG 的化学结构

Figure 5 Chemical structures of PEG-g-PLGA and PLGA-g-PEG copolymers

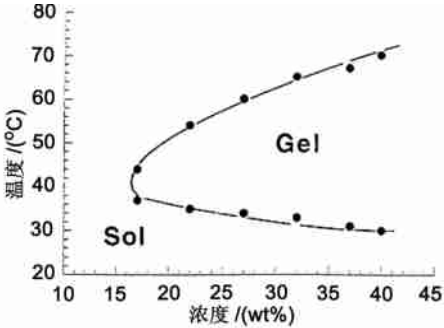


图 4 PEG-PLGA-PEG 水溶液的相转变

Figure 4 Phase diagram of PEG-PLGA-PEG triblock copolymer aqueous solution

体系可作为胰岛素的释放载体来维持患糖尿病鼠的血糖水平,低血糖水平可根据混合物中两种聚合物比例的不同控制在 5~16d 之间。该体系还可用于软骨组织修复。悬浮于 PLGA-g-PEG 体系中软骨细胞被注射入兔的缺损软骨部位,一次注射即获痊愈且降解材料逐渐被新生的组织所取代。与此体系相对照的聚(异丙基丙烯酸酯/丙烯酸体系)/羟基磷灰石胶原体系,由于其不可降解,软骨的生长受其抑制,缺损部位恢复并不完全。

5 结束语

可注射温度敏感聚合物是理想的药物释放载体和组织工程支架材料,在不加有机交联剂的情况下,其水溶液在生理温度下原位凝胶,可负载多种治疗剂,且不受植入部位的几何形状限制。但是,为了实现最终的临床应用,凝胶形成的动力学,力学强度,凝胶基体的吸收,降解产物可能的毒性和排除体外的途径等均需进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Gutowska A, Jeong B, Jasionowski M. *Anat Rec*, 2001, 263 (4): 342~349
- [2] Jeong B, Kim S W, Bae Y H. *Adv Drug Delivery Rev*, 2002, 54 (1): 37~51
- [3] Jeong B, Gutowska A. *Trends Biotechnol*, 2002, 20 (7): 305~311.
- [4] Zheng P J, Li L, Hu X, Zhao, X Y. *J Polym Sci, Part B: Polym Phys*, 2004, 42(10):1849~1860
- [5] Chenite A, Chaput C, Wang D, et al. *Biomaterials*, 2000, 21 (21): 2155~2161.
- [6] Chenite A, Buschmann M, Wang D, et al. *Carbohydr Polym*, 2001, 46 (1): 39~47.
- [7] Jary C, Chaput C, Chenite A, et al. *J Biomed Mater Res (Appl Biomater)*, 2001, 58 (1): 127~135
- [8] Jary C, Leroux J C, Haeck J, Chaput C. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50 (10): 1335~1340.
- [9] Molinaro G, Leroux J C, Damas J, Adam A. *Biomaterials*, 2002, 23 (13): 2717~2722
- [10] Ruel-Garçépy E, Leclair G, Hildgen P, Gupta A, *J Controlled Release*, 2002, 82 (2-3): 373~383.
- [11] Ruel-Garçépy E, Shive M, Bichara A, et al. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 57 (1): 53~63
- [12] Zentner G M, Rathi R, Shih C, et al. *J Controlled Release*, 2001, 72(1-3): 203~215
- [13] Lin H H, Cheng Y L. *Macromolecules*, 2001, 34 (11): 3710~3715.
- [14] Han C K, Bae Y H. *Polymer*, 1998, 39 (13): 2809~2814
- [15] Vernon B, Kim S W, Bae Y H. *J Biomater Sci Polym Ed*, 1999, 10: 183~198.
- [16] Ahn Y H, Mironov V A, Gutowska A. *USP 6103528*, 2001
- [17] Stile R A, Burghardt W R, Healy K E. *Macromolecules*, 1999, 32 (22): 7370~7379
- [18] Stile R A, Healy K E. *Biomacromolecules*, 2001, 2 (1): 185~194
- [19] Stile R A, Healy K E. *Biomacromolecules*, 2002, 3 (3): 591~560
- [20] Stile R A, Kenneth R S, Healy K E. *Langmuir*, 2003, 19 (5): 1853~1860.
- [21] Liu W G, Zhang B Q, Lu W W, et al. *Biomaterials*, 2004, 25 (15): 3005~3012
- [22] Cho J H, Kim S H, Park K D, et al. *Biomaterials*, 2004, 25 (26): 5743~5751.
- [23] Alexandridis P, Hatton T A. *Colloids Surfaces A: Physicochem Eng Aspects*, 1995, 96 (1-2): 1~46.
- [24] Li H, Yu G E, Price C, et al. *Macromolecules*, 1997, 30 (5): 1347~1354
- [25] Desai S D, Blanchard J. *J Pharm. Sci*, 1998, 87 (2): 226~230
- [26] Bhardwaj R, Blanchard J. *J Pharm Sci*, 1996, 85 (9): 915~919.
- [27] Jeong B, Bae Y H, Lee D S, Kim S W. *Nature*, 1997, 388: 860~862
- [28] Jeong B, Bae Y H, Kim S W. *Macromolecules*, 1999, 32 (21): 7064~7069.
- [29] Jeong B, Bae Y H, Kim S W. *J Biomed Mater Res*, 2000, 50 (2): 171~177.
- [30] Jeong B, Bae Y H, Kim S W. *J Controlled Release*, 2000, 63 (1-2): 155~163.
- [31] Li Z H, Ning W, Wang J M, et al. *Pharm Res*, 2003, 20 (6): 884~886.
- [32] Lee P Y, Li Z H, Huang L. *Pharm Res*, 2003, 20 (12): 1995~2000
- [33] Lee D S, Shin M S, Kim S W, et al. *Macromol Rapid Commun*, 2001, 22 (8): 587~592.
- [34] Choi S, Kim S W. *Pharm Res*, 2003, 20 (12): 2008~2010.
- [35] Jeong B, Kibbey M R, Bimbaum J C, et al. *Macromolecules*, 2000, 33 (22): 8317~8322.
- [36] Chung Y M, Simmons K L, Gutowska A, Jeong B. *Biomacromolecules*, 2002, 3 (3): 511~516.

[37] Jeong B, Lee K M, Gutowska A, An Y H. *Biomacromolecules*, 2002, 3 (4): 865 ~ 868.

Advances in Injectable Thermosensitive Polymers

LI Xiao-wei¹, LIU Wen-guang^{1 *}, ZHU Dun-wan¹, YAO Kang-de¹,
LIU Zuo-qin², Sheng Xi-zhong²

(1. *Research Institute of Polymeric Materials, Tianjin University, Tianjin, 300072, China;*

2. *Interventional Radiology Division of Shandong Medical Imaging Research Institute, Ji' nan, 250021, China*)

Abstract: Injectable temperature-sensitive polymers have been widely used as drug delivery carriers and tissue engineering scaffolds. This review summarizes the latest progress in sol-gel thermoreversible polymeric systems covering natural and modified natural polymers, N-isopropylacrylamide copolymers and poly (ethylene glycol) /poly (D, L-lactide-co-glycolide) block copolymers. Their applications in biomedical field are also introduced briefly.

Key words: Thermosensitivity; Sol-gel transition; Injectable

(上接第 75 页)

- [41] 万昌秀, 吴刚, 赵强 等. 四川大学学报(工程科学版), 2001, 33: 82 ~ 84.
[42] Roberts C, Chen C S, Mksidh M, et al. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 6548 ~ 6555.
[43] Chkiba J, Voegel J C, Decher G, et al. *Biomacromolecules*, 2001, 2: 800 ~ 805.
[44] Kam L, Shain W, Tumer J N, et al. *Biomaterials*, 2001, 22: 1049 ~ 1054.
[45] Lauer L, Klein C, Offenhausser A, *Biomaterials*, 2001, 22: 1925 ~ 1932.
[46] Kam L, Boxer S G. *J Biomed Mater Res*, 2001, 55: 487 ~ 495.
[47] Wheeler B C, Corey J M, Brewer G J, et al. *J Biomech Eng—Trans ASME*, 1999, 121: 73 ~ 78.
[48] Csucs G, Michel R, Lussi J W, et al. *Biomaterials*, 2003, 24: 1713 ~ 1720.

The Functionalization and Biological Modification of
Biodegradable Polymers for Tissue Engineering

ZHAO Jie, QUAN Da-ping, LIAO Kai-rong, WU Qing

(*Institute of Polymer Science, School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275 China*)

Abstract: Biodegradable polymers with functional groups play an important role in tissue engineering. The main approaches of functioning and biological modifying of biodegradable polymers are reviewed and the immobilization of RGD(Arg-Gly-Asp) sequence via bulk modification, gelation and surface modification are discussed in detail.

Key words: Tissue engineering; Biodegradable polymer; Bulk modification; Gelation; Surface modification