

水凝胶的制备及应用

刘 锋 卓仁禧

(武汉大学化学系, 武汉, 430072)

提要 本文回顾了“普通”和“环境敏感”水凝胶的制备方法及其作为生物材料在固定化酶、固定化细胞、免疫测试和药物控制释放等领域的应用

关键词 水凝胶, 固定化酶, 固定化细胞, 免疫测试, 药物控制释放。

1 前言

水凝胶可以定义为在水中溶胀并保持大量水分而又不溶解的聚合物。亲水的小分子能够在水凝胶中扩散。水凝胶具有良好的生物相容性, 与疏水聚合物相比, 同被固定化的酶或细胞只有弱得多的相互作用, 固定在水凝胶中的生物分子活性能够保持较长时间。因此, 水凝胶在生物化学、医学等领域有许多用途^[1]。

根据水凝胶对外界刺激的应答情况, 水凝胶可分为两大类: (1) “传统的”水凝胶, 这类水凝胶对环境的变化如温度和 pH 的变化不特别敏感; (2) “环境敏感的”水凝胶, 这类水凝胶在相当广的程度上对诸如温度或 pH 等的变化所引起的刺激有不同程度的应答^[2]。“传统的”水凝胶是人们 80 年代中期以前研究的热门, 而“环境敏感的”水凝胶则是人们从 1985 年以来最为感兴趣的课题。

此外, 人们还对具有以下性质的水凝胶特别感兴趣: (1) 能够在体内环境被分解的水凝胶, 如在体内的弱碱性条件下可被融蚀的水凝胶^[3]、能够被酶分解的水凝胶^[4,5]; (2) 能以离子交换形式释放蛋白质的水凝胶^[6]; (3) 具有“记忆”的水凝胶^[7]等。虽然人们研究的水凝胶种类繁多, 但最终目的是希望水凝胶在实际应用中按不同的目的和要求发挥作用。

2 水凝胶的制备

2.1 交联聚合

许多单体可用于水凝胶的制备, 表 1 列出了部分单体。

交联聚合水凝胶可以由一种或多种单体合成。为了特定的应用可以使用不同种类的单体以使水凝胶具有特殊的物理和化学性质。一般来说, 在形成水凝胶过程中需要加入少量交联剂。根据所用的单体和溶剂, 可以考虑使用辐射、紫外照射或化学引发聚合。辐射聚合不需要引发剂, 并能用于任何单体的聚合。

交联聚合中常用的化学引发剂有: (1) 热不稳定的过氧化物; (2) 氧化还原体系, 氧化剂如过硫酸铵或过氧化氢, 还原剂有亚铁盐、焦亚硫酸钠或四甲基乙二胺 (TEMED)。用于辐射聚合的辐射源有钴 60、铯 137 以及电子束加速器。

2.2 载体的接枝共聚

水凝胶的机械强度一般较差, 为了改善水凝胶的机械强度, 可以把水凝胶接枝到具有一定强度的载体上。在载体表面产生自由基是最为有效的制备接枝水凝胶的技术, 单体可以共



刘 锋 男, 1963 年 5 月出生。1988 年中山大学化学系有机合成专业毕业, 获硕士学位, 导师黄文洪、谢颂凯教授。1993 年毕业于武汉大学高分子专业, 获博士学位, 导师卓仁禧教授。现为中国科学院化学研究所博士后。已发表论文

10 余篇。获 1993 年湖北省青年优秀论文二等奖, 1993 年全国大学生第三届“挑战杯”三等奖。

* 本工作为自然科学基金资助项目。

表 1 用于制备水凝胶的单体

中性单体	酸性单体	碱性或离子型衍生物	交联剂
羟乙基甲基丙烯酸	丙烯酸衍生物	胺乙基甲基丙烯酸酯衍生物	亚甲基二丙烯酰胺
甘油甲基丙烯酸	巴豆酸	乙烯基吡啶	乙二醇二甲基丙烯酸衍生物
丙二醇甲基丙烯酸	苯乙烯磺酸钠		
2,4-戊二烯醇-1			
丙烯酰胺衍生物			
N-乙烯基吡咯烷酮			
丙烯酸酯衍生物			

价地连接到载体上。图 1 示出在载体表面产生自由基的几种技术^[8~10]。

在接枝共聚中除了使用化学法引发聚合外,辐射技术是最常用的产生载体表面自由基的一种技术。

2.2.1 用于载体表面接枝共聚的辐射技术

(1) 在单体存在下,交替或直接辐射载体表面。这种接枝方法必须在无氧条件下进行,因为氧会中止聚合反应

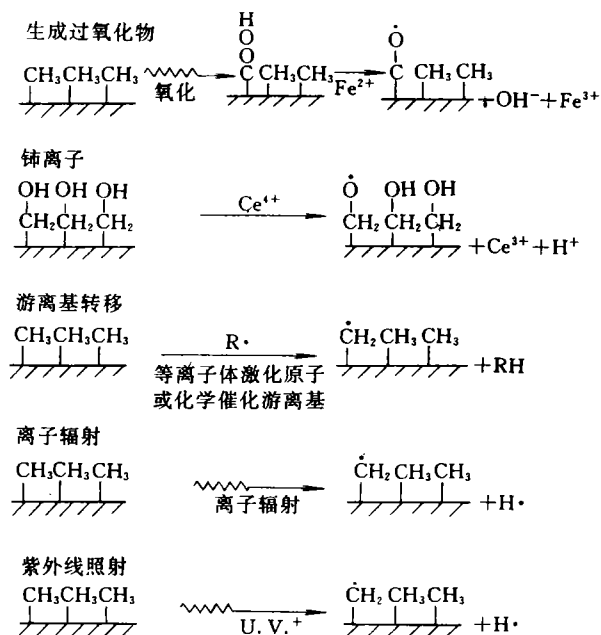


图1 用于水凝胶接枝的表面活化法

(2) 在氧的存在下预辐射载体表面,使载体表面产生过氧化物,然后加入单体并加热或加入还原剂(形成氧化还原对)以使聚合反应发

生。

(3) 在真空中预辐射载体表面以生成自由基,当加入单体时,含有自由基的表面则在没有引发剂的条件下即可以与单体发生聚合反应。

2.2.2 辐射源类型对接枝聚合物性能的影响

在辐射法中所使用的辐射源类型可以直接影响接枝水凝胶的性能。

(1) 钴 60 钴 60 产生的 γ 射线有极强的穿透能力,利用钴 60 辐射所制得的水凝胶在载体表面同时也在单体渗透到的地方形成。

(2) 电子束加速器 电子束加速器引发的反应主要发生在载体表面,因为这种辐射强度大但穿透能力差。

2.2.3 辐射剂量及辐射剂量率对接枝共聚物性能的影响

辐射剂量及辐射剂量率对接枝聚合物的性能也有影响。较高的辐射剂量能使较多的单体发生聚合,因此增加了载体表面的接枝量。较大的剂量率也会产生较大的表面接枝量;而较低的剂量率却可以使接枝聚合既在载体表面也在载体内部发生。

此外,在辐射聚合中,温度、溶剂组成、单体的性质、各组分的浓度、pH 值、各种金属离子的存在都会对接枝聚合物的性能有影响。

2.3 聚合物的转变

合成水凝胶可以由已有聚合物的转化来制备。一些可以用于转化为水凝胶的聚合物示于图 2。Sefton 和 Merrill^[11]将苯乙烯-丁二烯-苯乙烯三元共聚物薄膜表面羟基化,经过这样处理,可以在这种硬的载体表面得到一层软的水

凝胶层。Kudela 等人^[12]用盐酸水解聚丙烯酰胺得到了含有酰胺和羧基的水凝胶膜。Aladesulu 和 Graham^[13]等人用 4,4'-二苯甲烷二异氰酸酯交联 PEO(聚环氧乙烷)制备了聚氨基甲酸酯水凝胶。

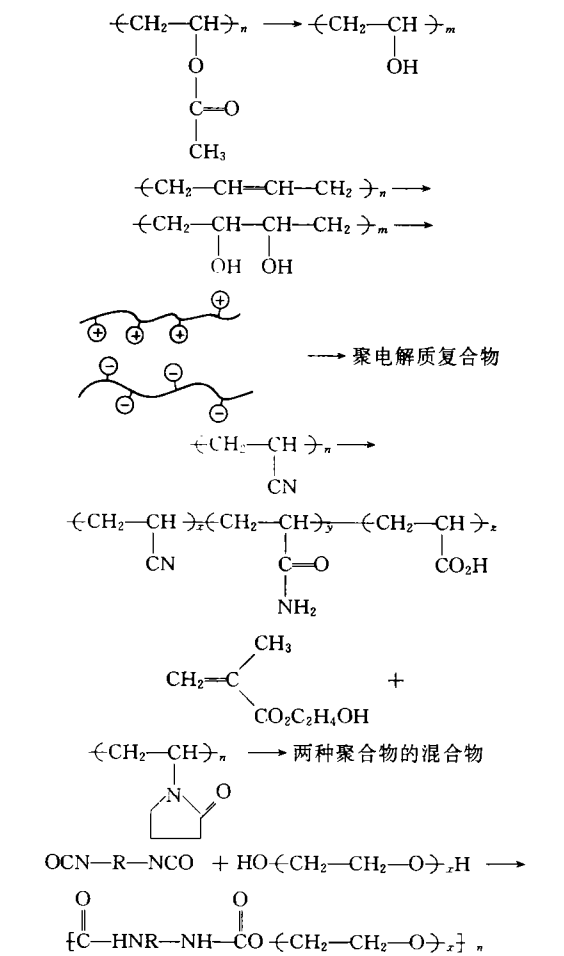


图 2 用于转化成水凝胶的聚合物

3 在水凝胶中固定化的生物分子和细胞类型

许多生物分子和细胞可以在水凝胶表面和水凝胶内进行固定化。表 2 给出了一些具有生物活性的分子种类和参考文献,这些分子可能会有潜在的应用价值。

4 固定化方法

表 2 用于固定化的生物活性分子种类及其应用

种类	应用	参考文献
酶	医用试剂、生物传感器、人工器官、工业反应器	[8,14]
抗体及抗原	免疫测试,医疗及诊断试剂,生物传感器	[11,15]
抗凝血抗原试剂		[11,16]
人造器官和血液相容表面		
药物	药物释放体系、药物机理研究、	[17,18]
激素	生物传感器	[17]
神经传递器和生物传感器		[17]
细胞	生物传感器,人工器官,生物反应器	[14,19]
氨基酸	肽合成	[20]
DNA	DNA 探针测试	
RNA	肽合成	

许多方法可用于生物分子和细胞在水凝胶表面及水凝胶内进行固定化,包括包埋法、物理吸附法及化学键合法,也可以将这些方法组合起来应用。以下我们将对这些方法逐个进行论述。

4.1 包埋法

包埋法是将生物分子或细胞包埋在水凝胶的格子里以限制这些生物分子或细胞向周围环境的扩散。这个方法不能保证绝对没有生物分子或细胞泄漏出水凝胶,而这种“泄漏”对于包埋药物的水凝胶体系却正是所希望的。包埋法可用于聚合水凝胶和接枝水凝胶对生物分子或细胞的固定化。与其他方法比较,包埋法的优点在于过程简单,许多生物分子和细胞可用此法进行固定化。一般来说,包埋法不引起所固定化分子结构的变化,尽管微环境可能会对这些分子的生物活性有很大影响。通常用这个方法固定的生物分子仍能保持很高的活性。

4.1.1 交联聚合水凝胶 当水凝胶的聚合反应发生在含有生物分子或细胞的水溶液中时,生物分子和细胞可以被包埋。聚合反应既可以用化学法也可以用辐射法引发。辐射法可使聚合反应在较低温度下进行,因此包埋的生物分子或细胞能保持较高的活力。选择交联度要适

当,虽然交联度高可以把生物分子或细胞紧密包埋,但却限制了底物和产物的扩散。单体的种类对活力也有影响,因为不同的功能团产生不同的微环境,这会引起被固定化的生物分子或酶的活力的升高或降低^[21]。

(1) 化学引发剂法 聚丙烯酰胺是最早用于固定化酶的水凝胶^[22]。当把酶固定化之后,将水凝胶磨碎,这样就得到了大小不同、形状不一的固定化酶颗粒。一般来说,这些颗粒的机械强度不高。

也可以利用乳液聚合或悬浮聚合来制备水凝胶小珠。Nilsson^[23]和 Bernfeld^[24]等人用这种方法分别包埋了胰蛋白酶和醛缩酶。这种方法得到的固定化酶小珠有一定的大小和机械强度,并且酶的泄漏也降低了。O'Driscoll 等人^[25]则以过氧化二叔丁基为引发剂,将胰蛋白酶在含有 2-甲基丙烯酸-2-羟乙酯(HEMA)和 *N*-乙烯基吡咯烷酮(NVP)的水溶液中进行包埋,制备了具有一定机械强度和水含量的水凝胶。

(2) 辐射法 以上所举的例子都是使用化学法引发聚合物,但在实际应用中最多的是辐射法引发的聚合反应。根据 Kawashiwa 和 Umeda^[26]的研究表明,使用辐射法引发聚合反应比使用化学法进行聚合反应有以下几个优点:

- (a) 不会因使用化学引发剂而引起酶的失活;
- (b) 由于反应可以在低温下进行,因此避免了加热聚合引起酶的失活;
- (c) 固定化过程可以迅速完成;
- (d) 能够制备出海绵状的大孔水凝胶表面^[27]。

Kumakura 等人^[28]研究了辐射温度对于酶活力的影响(如图 3 所示),低温辐射聚合可以使酶活力损失较少。

Maeda 等人^[29]使用单体如丙烯酸(AAc)、丙烯酸钠盐、2-羟基丙烯酸乙酯(HEA)、NVP 和乙二胺二丙酰胺(BIS)分别对葡萄糖淀粉

酶及 β -葡萄糖苷酶进行了包埋。Yoshida^[30]等人在研究中发现,当同时使用亲水和疏水单体固定葡萄糖淀粉酶时,酶的活力比单独使用亲

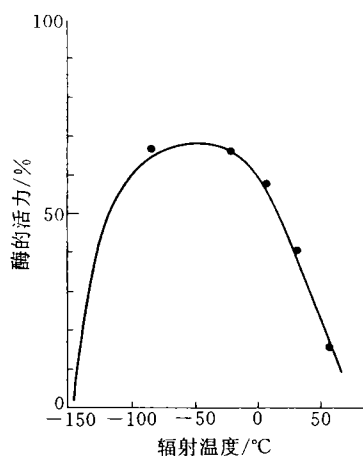


图 3 辐射温度对酶活力的影响

辐射剂量: 10 Mrad; HEMA 浓度: 30 %

水单体进行包埋有提高。这是因为亲水单体聚合形成的水凝胶比疏水单体形成的水凝胶容易使酶泄漏。Kumakura 等人^[31]则利用亲水单体如 HEMA、HEA 和聚环氧乙烯二甲基丙烯酸酯固定了木瓜酶。在固定化条件一样的情况下,木瓜酶的活力在疏水程度最大的单体 HEA 所形成的凝胶中最高。

4.1.2 胶囊法 胶囊法与包埋法不同,生物分子和细胞不是被包埋在水凝胶的格子里,而是悬浮在水凝胶内的小水舱中,膜阻碍了其中的生物分子或细胞的泄漏,但却允许小分子底物和产物的渗透。

Chang^[32]首次报道了利用渗透微胶囊包埋酶分子。Klomp 和 Ronel^[33]则利用水凝胶使胰岛素胶囊化以制备人造胰脏。

4.2 吸附法

通过分子间作用力的物理吸附也可以进行酶的固定化。由于吸附过程是可逆的,因此这种方法不如其他方法应用广泛。例如吸附了生物分子或细胞的水凝胶置于含有蛋白质的溶液中时,蛋白质会和已吸附的生物分子或细胞竞争水凝胶的活性点,从而引起解吸^[34]。

考虑到吸附法的局限性,在这里就不举例说明了。但需要强调的是,通过离子键作用制备的固定化酶、固定化细胞、固定化抗原和固定化抗体的用途还是相当广泛的^[35]。

4.3 共价键合法

与其他固定化方法比较,共价键合法有许多优点。如在测定酶的活力以及改变介质组成时都不必担心发生酶的脱落。当共价键在生物分子的非活性部位键合时,被固定的分子仍能保持较高的活力。这种方法的缺点则是固定化过程是不可逆的。此外,在固定化过程中也会引起生物分子的失活。

一般来说,共价键合法很少用于固定化细胞,因为正常细胞会不断生长、更换其表面蛋白。当把细胞固定到水凝胶上时会破坏这一过程。即使被固定的细胞可以产生下一代,其子细胞也极有可能逃逸出水凝胶^[36]。

有 3 种方法可用于将生物分子通过共价键键合到水凝胶中去^[8]。第一种方法是將水凝胶表面预活化,然后再与生物分子上的功能基团反应以达到固定化的目的。第二种方法是利用偶联试剂将生物分子和水凝胶连接起来。第三种方法则是预活化将被固定化的生物分子,然后再固定到水凝胶上去。图 4 以酶为模型图示了这 3 种方法。

表 3^[37]列出了一些常用的蛋白质功能基团,这些基团可以键联到水凝胶上而不影响生物分子的活力。

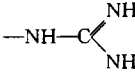
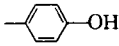
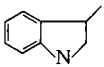
在上述方法中除了聚丙烯酰胺(PAAm)为经常用到的载体外^[38],还有许多载体被用来固定酶,如 PNVP、PAAc、PNVP/PHEMA 等^[39]。Hoffman 等人^[40]利用溴化氰将肝素酶键联到硅橡胶膜上的共聚物 NVP/HEMA 水凝胶表面,同肝素酶与载体直接相连比较,当使用 ε-氨基羧酸做“手臂”时,酶的活力得到提高(如图 5 所示)。

早在 1951 年 Campbell 等人^[41]即将抗原共价键联到纤维素载体上。自此已有许多抗体和抗原共价键联到载体上并用于免疫分离与免

疫测试^[42]。

在把生物分子固定到载体上之前,也可以先活化这些生物分子。如先把单体和酶结合,然后再共聚,这样就得到了既被包埋又被键合的固定化酶。

表 3 适于与水凝胶共价键联的蛋白质中的功能团

赖氨酸(Lys)中的氨基及 N-端的氨基	—NH ₂
胱氨酸(Cys)中的巯基	—SH
天冬氨酸(Asp)和谷氨酸(Glu)中的及 C-端的羧基	—COOH
蛋氨酸(Met)中的硫醚基	CH ₃ —S—
胱氨酸中的双硫基	—S—S—
丝氨酸(Ser)和苏氨酸(Thr)中的羟基	—CH ₂ OH
精氨酸(Arg)中的胍基	
酪氨酸(Tyr)中的苯酚基	
组氨酸(His)中的咪唑基	
色氨酸(Trp)中的吲哚基	

5 应用

水凝胶固定化的生物分子和细胞有非常广泛的应用。

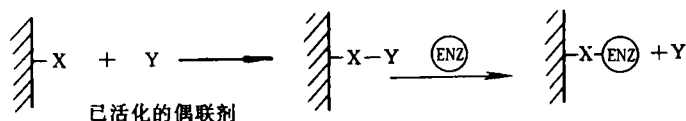
5.1 在分析和医学诊断方面的应用

在生化分析和生化制备中,固定化酶和固定化抗体或抗原有高度专一性、稳定性及重复使用性的优点。

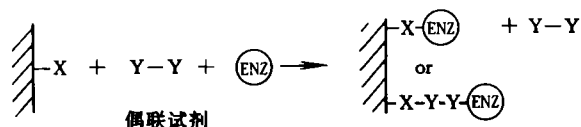
5.1.1 柱技术 生物分子和细胞可以固定在水凝胶小球的表面或其内部然后装填柱子,这样的柱子可用于分离混合物中的特殊生物分子或将某一组分进行转化。Hicks 等人^[43]用固定了葡萄糖氧化酶的 PAAm 凝胶小球装柱,然后将葡萄糖通过柱子,用显色剂使葡萄糖与固定化酶作用的产物显色,再用光谱法定量。

5.1.2 生物传感器 在化学分析及生化分析中生物传感器越来越重要。Clark 和 Lyons^[44]是使用生物传感器的先驱。

预先活化偶联剂与水凝胶键联



直接偶合与水凝胶键联



预先活化酶与水凝胶键联

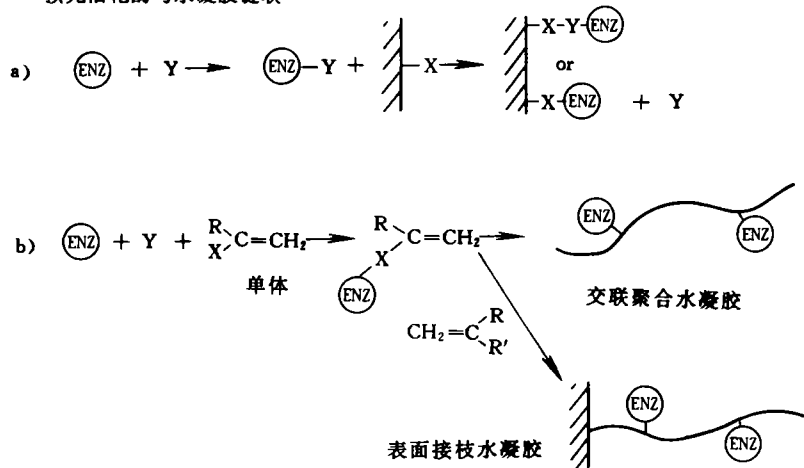


图 4 共价键联酶到水凝胶上的几种方法(ENZ 表示酶分子)

生物传感器是表面固定了生物分子或细胞的电化学传感器。生物分子一般固定在与生物传感器物理元件相连的水凝胶表面或其内部。这层膜是连接生物分子和物理元件的枢纽,因此很重要^[45]。物理原件可以把化学信号转变为电信号,通常由光纤、压电晶体或电极来制作^[46](见图 6)。

生物传感器在医药和工业上有许多用途。医生不仅可以利用传感器诊断出特殊的疾病,也可以做日常的各种监测。有些传感器小到能够装入尿道管以连续监测血中电解质和氧的浓

度。

Kumakura 描述了一种利用 HEMA 固定氧化氨基酶素制备的生物电极,并利用其测量血浆中的钾离子浓度。Driscoll 等人^[47]则利用固定化的葡萄糖氧化酶来监测血中的葡萄糖含量。

5.1.3 免疫测试 免疫测试可用于溶液中抗原或抗体的定量测定,包括药物、病毒性细菌、性传播细菌、呼吸道细菌等的监测以及组织类型和血液类型的确定。大多数免疫测试依赖于以下 3 种信号:放射活性(放射免疫测试,

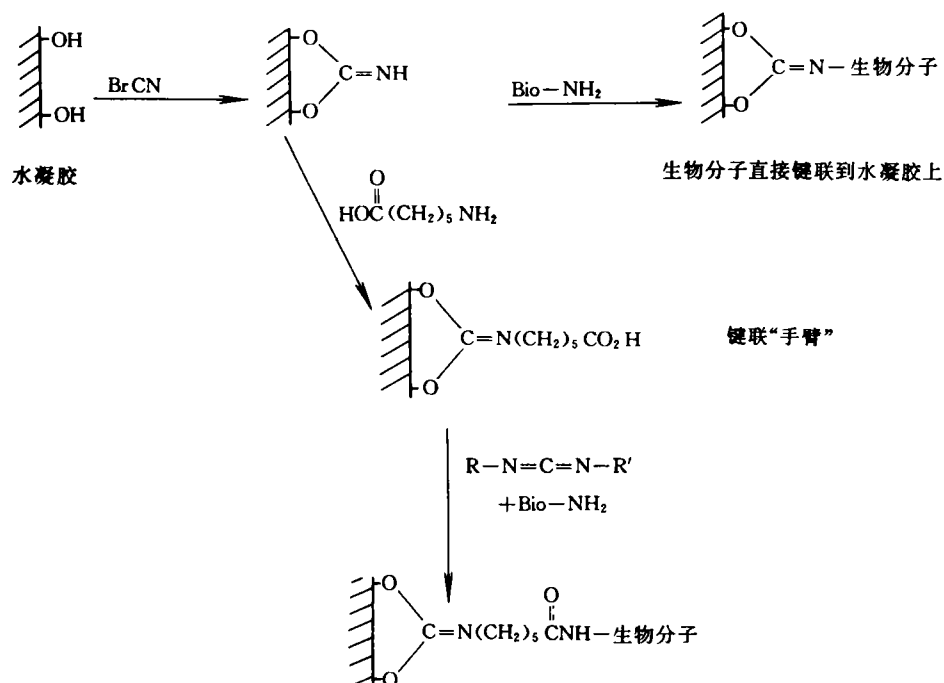


图5 生物分子在有“手臂”和无“手臂”的条件下共价键联到接枝水凝胶上

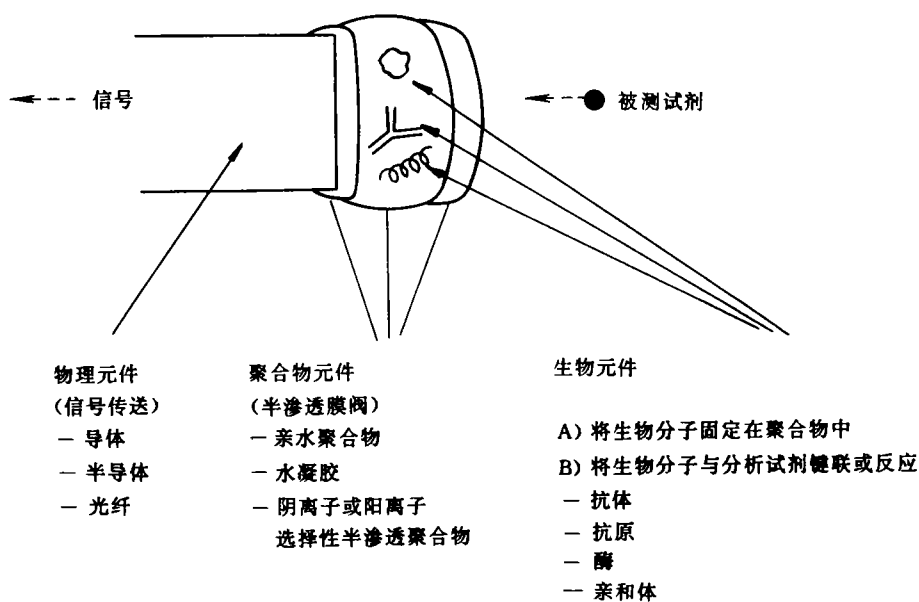


图6 生物传感器组成示意图

RIA), 荧光(荧光免疫测试, FIA)和底物颜色的变化(酶联免疫测试, ELISA)^[48]。

Bernfeld 和 Won 等人^[49]是最先用 PAAm 凝胶固定抗原来测定制备血浆中抗体含量的。Carrel 等人^[50], 则研究了 PAAm 凝胶对抗体抗原免疫反应的影响。PAAm 凝胶还可作为免疫吸附剂^[51]。此外还有许多水凝胶(如 PHEMA、PHEA 等)被用于免疫测试^[52, 53]。

抗体和抗原也已被用作生物传感器的元件。抗体抗原传感器与酶传感器不同, 因为抗体-抗原免疫反应通常是不可逆的^[54~56]。

5.2 药物释放体系

已经有许多类型的水凝胶被设计成诸如盘状、球状、片状等形状以用来做长效释药体系^[57, 58]。

有些水凝胶可以制备成 pH 敏感水凝胶, 即水凝胶的溶胀或去溶胀是随 pH 值的变化而发生变化的^[59~62]。Horbett 和 Ratner^[63, 64]报道了一种胰岛素的可控释放体系。葡萄糖氧化酶和胰岛素首先被包埋在由碱性化合物 *N,N'*-二甲基乙醇胺甲基丙烯酸酯和 HEMA 共聚得到的凝胶膜中。葡萄糖扩散到凝胶中与葡萄糖氧化酶发生反应生成葡萄糖酸。酸使凝胶中的碱性功能团质子化。随着反应的进行凝胶中带电的位点增多, 静电排斥作用使凝胶溶胀, 结果增加了膜的渗透性, 因此胰岛素可以扩散出来。当不存在葡萄糖时, 水凝胶则处于不溶胀、不渗透状态。

在这个例子中我们可以看到, 水凝胶受外界的刺激时会作出相应的应答, 结果调整了对药物的释放行为。这是一类 80 年代中期以来人们极为感兴趣的研究领域——自我调控体系。

6 自我调控体系—环境敏感水凝胶

“普通的”或“传统的”水凝胶对外界环境变化的响应不大, 而“环境敏感”水凝对外界变化所给予的刺激可以作出非常明确或显著的应

答。表 4 列出了刺激的类型和水凝胶的应答方式^[2]。

表 4 环境变化及水凝胶的应答

环境变化	水凝胶的应答
pH 的变化	化学或生物化学变化
温度变化	(促进或阻碍反应或识别过程)
化学或生化试剂变化	相分离(沉淀)
溶剂及盐的变化	形状变化(收缩或溶胀)
电场的变化	表面(变湿)
辐射变化	渗透性(增加或减少)
机械强度变化	机械性能(变硬或变软)
	光学性能(透明或不透明)
	电性能(产生信号; 发生电化学反应)

迄今为止研究得最为普遍的环境敏感水凝胶为 pH 或温度敏感水凝胶。温度敏感水凝胶通常由 *N*-取代的丙烯酰胺 AAm 和甲基丙烯酰胺(MAAm)或相类似的单体合成。这些单体所合成的聚合物在水溶液有一个共同的特点, 即都有一个温度转变区域——较低临界溶液温度(Lower Critical Solution Temperature, LCST)^[65]。表 5 列举了一些具有 LCST 的聚合物^[2]。由于聚 *N*-异丙基丙烯酰胺(PNIP)的 LCST 在 32℃左右, 且当调节聚合物骨架中的亲水或疏水组分时, LCST 可以上移或下降, 因此 PNIP 受到人们的广泛重视^[1~2]。

表 5 在水溶液中具有 LCST 行为的
聚合物和表面活性剂

含醚键功能团	聚环氧乙烷(PEO) (环氧乙烷/环氧丙烷)共聚物 PEO-PPO(聚氧化丙烯)-PEO 三嵌段表面活性剂 聚(乙烯甲醚)
含醇功能团	羟丙基丙烯酸酯 羟丙基甲基纤维素 甲基纤维素 聚(乙醇)及其衍生物
含取代酰胺功能团	聚(<i>N</i> -取代丙烯酰胺) 聚(<i>N</i> -乙烯基吡咯烷酮)
其他	聚(甲基丙烯酸)

当温度在 PNIP 凝胶 LCST 附近上升或下降时, 由于去溶胀和再溶胀作用, 凝胶表面的孔

洞可以变小或变大,从而造成水凝胶内外水分子扩散途径的“关”或“开”。

卓仁禧等人^[66]将糜蛋白酶固定在 PNIP 凝胶中,在 30℃ 和 40℃ 分别测定固定化酶的活力时发现,40℃ 时酶的活力较低,当把酶从 40℃ 环境中移到 30℃ 测定酶活力时,酶的活力升高(图 7)。这是因为水凝胶在 40℃ 比在 30℃ 溶胀效果差,阻碍了底物向凝胶内的扩散和产物向凝胶外的扩散。

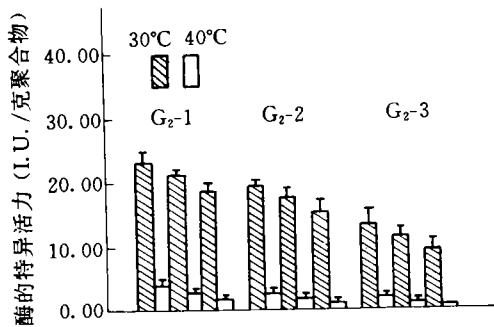


图 7 在 30℃ 和 40℃ 下可逆水凝胶(PNIP)中固定化糜蛋白酶的活力
G₂-1、G₂-2、G₂-3 分别代表以乙二胺为交联剂与活性酯含量分别为 0.108,0.156 和 0.211(NAS/NIP,mole/mole)的 PNIP 交联反应而制得的水凝胶

为了使水凝胶具有 pH 敏感性,需要用酸性单体如丙烯酸(AAc)二甲基丙烯酸胺基乙酯(AEMA)来制备水凝胶。因此可以从 HEMA 和 AAc 合成一种“简单”的 pH 敏感水凝胶或从 NIP 和 AAc(或 AEMA)合成一种兼具 pH 和温度敏感的水凝胶。

含有 AAc 组分的水凝胶在酸性条件下处于去溶胀状态,而在碱性条件下为溶胀状态。利用这个特点。Hoffman 等人^[67],将对胃有刺激作用的吡啶美辛药包埋在 pH 和温度敏感水凝胶中,在 pH1.4(胃的 pH 值)时,只有少量药物释放,但在 pH7.4(肠的 pH 值)时,药物很快释放。因此减少了药物的副作用而又达到了治疗的目的。

表 6 列举了一些在 pH 敏感水凝胶中常见

的功能团。

阴离子	阳离子
—COO—	—NH ₃ ⁺
—OPO ₃ —	—NRH ₂ ⁺
	—NR ₂ H ⁺
	—NR ₃ ⁺

为了研究疏水组分对于 PNIP 行为的影响,Bae 等人^[68~71]以二甲基丙烯酸乙二酯(EGDMA)为交联剂制备了聚(NIP-CO-BMA)共聚物膜(BMA 为甲基丙烯酸正丁酯)。他们有一个重要的发现,即当溶液温度高于凝胶的 LCST 时,膜首先在表面收缩并形成一个密度较高的薄层,阻碍了内部水分和溶质向外扩散。这种膜与普通的温度敏感聚合物膜不同,后者在加热时会立即释放出水 and 溶质。在随后观察吡啶美辛通过这种膜的释放行为时,他们还发现,当低温时吡啶美辛以假零级或一级动力学释放;而当温度升高时,吡啶美辛则几乎不释放。

Feil 等人^[72]还利用 NIP:BMA 摩尔比为 95:5 的共聚物膜对葡萄糖(分子量为 150 000 和 4 400 g/mol)及荧光素钠(分子量为 376 g/mol)的分离作用进行了研究,他们发现溶胀程度及溶质大小对渗透能力的影响符合自由体积理论。

Pai 等人^[73]将葡萄糖及丁二酰苯胺基-2-D-葡萄糖苷-胰岛素(SAPG-胰岛素)键联到交联的伴刀豆球蛋白微球上时发现,当葡萄糖的浓度为 50~500 mg/L 时,胰岛素以一短时间滞后的脉冲方式释放。同时他们还研究了微球表面,孔径大小及 SAPG-胰岛素的多少对胰岛素释放的影响。Makino 等人^[74]发现当把 SAPG-胰岛素包埋在亲水的尼龙微胶束中,胰岛素的释放过程也和葡萄糖浓度有关。

Kwon 等人^[6]用清蛋白-肝素微球和清蛋白微球制成离子交换凝胶来控制释放带正电的多肽和蛋白质。他们以鸡蛋及人的溶菌酶为模型蛋白,在研究中发现,酶的释放过程独立于扩

散过程。

Vyavahare 等人^[3]以一种在碱性条件下可以自身水解的交联剂 α -羟基乙基甘醇酸酯二甲基丙烯酸酯 (α -hydroxyethyl glycolate dimethacrylate) 制成的一种可以在碱性条件下水解的水凝胶,并用这种水凝胶研究茶碱的释放规律。在一定的条件下茶碱可以匀速释放。

Shalady 等人^[4]制成了一种可供口服的酶解药物水凝胶。他们用狗做了凝胶体内酶解实验,并用射线法、荧光法及超声波法对酶解过程进行了跟踪观察,他们发现这种水凝胶在体内最快也要 24 小时才能分解完毕。合成这类水凝胶的意义在于,或许有一天能用这种凝胶做只有小肠才能吸收而其分解半衰期又很短的药物载体。

还有人合成了一种释放蛋白的水凝胶。以 γ 射线引发聚合,他们制备了含有 PEG 甲醚和不含 PEG 甲醚的两种 HEMA 大孔水凝胶,发现前一种水凝胶的溶胀率 (SW) 高于后者并随 PEG (聚乙二醇) 甲醚含量的增加而增大,而且前者可用于蛋白的释放而后者不行。

7 展望

笔者相信,随着人们对水凝胶的制备方法和应用领域研究的日益深入,必将使这一类聚合物在医学、生物技术和工业领域具有广阔的应用前景,使其在医用生物材料的大家族中占有重要的地位。

8 参考文献

- Hoffman A S. J Controlled Release, 1986, 4: 213
- Hoffman A S. Polym Prepr Am Chem Soc, Div Polym Chem, 1990, 3(1): 220
- Vyavahare N R, et al. Polymer, 1992, 33(3): 593
- Shalaby W S W, et al. J Controlled Release, 1992, 19(1~3): 131
- Kopecek J, et al. J Controlled Release, 1992, 19(1~3): 121
- Kwon G S, et al. J Controlled Release, 1992, 22(27): 83
- Hirai T, Kobunshi, 1991, 40(8): 524
- Ratner B D, Hoffman A S. Synthetic Hyrdogels for Biomedical Applications in Hydrogels for Medical and Related Applications, Vol. 31, ACS Symposium Series, Andrade J D, Ed, Washington D C: American Chemical Society, 1976, 1
- Chapiro A. High Polymers in Radiation Chemistry of Polymeric Systems. Vol. 15. New York: Interscience, 1962
- Kaetsu J, Okubo H, Hayashi K. J Polym Sci Part A, 1972, 10: 2203
- Sefton M V, Merrill E. J Biomed Mater Res, 1976, 10: 33
- Kudela V, Stoy A, Urbansova R. Polym J, 1974, 10: 905
- Aladesulu I, Graham N B, Richards R W. Polymer, 1984, 24: 279
- Wingard L, Katchalski E, Goldstein L. Applied Biochemistry and Bioengineering, in Analytical Applications of Immobilized Enzymes and Cells. Vol. 3. New York: Academic Press, 1981
- Line W F, Becker M J. Solid Phase Immunoassay, Immobilized Enzymes, Antigens, Antibodies, and Peptides, Weetall, H. H. Ed. New York: Marcel Dekker, 1975, 497
- Goosen M F A, Sefton M V, Hatton M W C. Thromb Res, 1980, 20: 543
- Venter J. Pharmacol Rev, 1982, 34: 153
- Wingard L. Biochem Pharmacol, 1983, 32: 2647
- Chibata I, Wingard L. Applied biochemistry bioengineering in, Immobilized Microbial Cells, Vol. 4, New York: Academic Press, 1983
- Geysen H, Meloen R, Barteling S. Proc Natl Acad, Sci U. S. A, 1984, 81: 3998
- Kaetsu I, Kumakura M, Yoshidea M. Biotechnol Bioeng, 1979, 21: 847
- Katchalski E, Silman I, Goldman R. Effect of the microenvironment on the mode of action of immobilized enzymes in, Advances in Enzymology, Vol. 34, Nord, F. F, Ed. New York: Interscience, 1971, 445
- Nilsson H, Mosbach R, Mosbach K. Biochem Biophys Acta, 1972, 268: 253
- Bernfeld P, Bieber R E, Macdonnell P C. Arch Biochem Biophys, 1968, 127: 779
- O'Driscoll K F, Izu M, Korus R. Biotechnol Bioeng, 1972, 14847
- Kawashima K, Umeda K. Biotechnol Bioeng, 1974: 16
- Ratner B D, Hoffman A S. Surface grafted polymers for biomedical applications, Synthetic Polymeric Biomaterials Concepts and Applications, Snyder, M. Robinson, W. Eds. Technolic Publishing, Westport, Conn. 1980, 133

- 28 Kumakura M, Yoshida M, Kaetsu I. *Biotechnol Bioeng*, 1979, 21: 679
- 29 Maeda H, Yamauchi A, Suzuki H. *Biochim Biophys Acta*, 1973, 315: 18
- 30 Yoshida M, Kumakura M, Kaetsu I, J. *Macromol Sci Chem*, 1980, 14: 555
- 31 Kumakura M, Kaetsu I. *Polymer J*, 1984, 16: 113
- 32 Chang T M S. *Science*, 1964, 146: 524
- 33 Klomp G F, Ronel S H, Hashiguchi H D, Andrea M, Dobelle W H. *Trans Am Soc Artif Int Organs*, 1979, 25: 74
- 34 Lee R G, Adams' on Co, Kim S W. *Thromb. Res*, 1974, 4: 485
- 35 Messig R A. *Immobilized enzymes in*, *Methods in Enzymology*, Vol. 44, Mosbach, K, Ed. New York: Academic Press, 1976, 148
- 36 Jirku V, Turkova J, Krumphanzyl, V. *Biotechnol Lett*, 1980, 2: 509
- 37 Jacoby W, Wilchek M Eds. *Methods in Enzymology*, Vol. 34, New York: Academic Press, 1974
- 38 Inman J. Covalent linkage of functional groups, ligands and proteins to polyacrylamide beads in, *Methods in Enzymology*, Vol. 34, Jakoby, W and Wilchek, M, Eds. New York: Academic Press, 1974, 30
- 39 Manecke G, Bogt H. *Pure Appl Chem*, 1978, 50: 655
- 40 Hoffman A S, Schmer, G, Harris C, Kraft W G. *Trans Am Soc Artif Int Organs*, 1972, 18: 10
- 41 Campbell D H, Luescher E, Lerman L S. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*, 1951, 37: 575
- 42 Molday R S, Dreyer W J, Rembaum A, Yen S P S. *Nature (London)*, 1974, 249: 81
- 43 Hicks G, Updike S. *Anal Chem*, 1966, 38: 726
- 44 Clark L, Lynons C. *Electrode Systems for Continuous Monitoring in Cardiovascular Surgery*, *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 1962, 102: 29
- 45 Ross P. *Biotechniques*, 1983, 1: 204
- 46 Mansouri S, Schultz J. *Biotechnology*, 1984, 2: 885
- 47 Driscoll K, Kapoulas A, Albisser A, Gander R. Continuous monitoring of blood glucose using gel entrapped glucose oxide, in *Hydrogels for Medical and Related Applications*, Vol. 31. ACS Symposium Series Andrade. J. D., Ed. Washington D C: American Chemical Society, 1976, 1
- 48 Guesdon J, Avrameas S. *Solid Phase Enzyme Immunoassays in, Applied Biochemistry Bioengineering*, Vol. 3, Wingard, L, Katchalski, E, Goldstein, L, Eds. New York: Academic Press, 1981, 207
- 49 Bernfeld P, Won J. *Science*, 1963, 142: 678
- 50 Carrel S, Barandun S. *Immunochemistry*, 1971, 8: 39
- 51 Kardana A, Squire M, Adam T, Goka G, Bagshawe K. J. *Immunol Methods*, 1974, 30: 47
- 52 Kumakura M, Kaetsu I, Suzuki M, Adachi S. *Appl Biochem Biotechnol*, 1983, 8: 87
- 53 Kumakura M, Kaetsu I, Adachi S. *Immunol Methods*, 1984, 69: 79
- 54 Stocker J, Heusser C. J. *Immunol Methods*, 1976, 26: 87
- 55 Pachmann K, Gabrilova J. J. *Immunol. Methods*, 1983, 64: 383
- 56 Uchida T, Hosaka S, Murao Y. *Immunol Commun*, 1982, 1: 467
- 57 Langer R S, Peppas N A. *Biomaterials*, 1981, 2: 201
- 58 Heller J, Helwing R, Baker R, Tuttle M. *Biomaterials*, 1983, 4: 762
- 59 Schubert W, Baur Schmidt P, Nagel J, Thull R, Schaldach M. *Med Biol Eng Comp*, 1980, 18: 527
- 60 Ishihara K, Kobayashi M, Ishimaru N, Shinohara I. *Polym J*, 1984, 16: 625
- 61 Ishihara K, Kobayashi M, Shinohara I. *Polym J*, 1984, 16: 647
- 62 Sefton M V, Nishimura E. J. *Pharm Sci*, 1980, 69: 208.
- 63 Horbett T A, Ratner B D, Kost J, Singh M. *Delivery Systems* Anderson, J. M, Kim, S. W. Eds. New York: Plenum Press, 1984, 209
- 64 Horbett T A, Kst J, Ratner B D. *Polym Prepr Am Chem Soc Div Polym Chem*, 1983, 24: 34
- 65 Bekturov E A, et al. *Synthetic Water - Soluble Polymers in Solution*. Huthig & Wepf Verlag Basel. Heidelberg. New York (1986). P126
- 66 Feng Liu, Cuoliang Tao, Renxi Zhuo. *Polym J*. 1993, 25 (6): 561
- 67 Dong L C. J. *Controlled Release*, 1991, 15: 141
- 68 Bae Y H, et al. *Pharm Res*, 1991, 8(4): 531
- 69 Yoshida R, et al. *J Biomater Sci, Polym Edn*, 1991, 3(2): 155
- 70 Bae Y H, et al. *Mackromol Chem, Rapid Commun*, 1987, 8: 481
- 71 Okano J, et al. *J Controlled Release*, 1990, 11: 255
- 72 Feil H, et al. *J Membr Sci*, 1991, 64: 283
- 73 Pai C M, et al. *J Pharm, Sci*, 1992, 81(6): 532
- 74 Makino K, et al. *Drug Delivery Syst*, 1992, 7(3): 191

Preparation of Hydrogels and Their Applications

Liu Feng, Zhuo Renxi

(Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan, 430072)

Summary This paper describes the preparation methods of “general” and “environmental - sensitive” hydrogels, and their applications as biomaterials in immobilization of enzymes and cells, immunoassay, and controlled release of drugs.

Key words Hydrogels, Immobilized enzymes, Immobilized cells, Immunoassay, Drug controlled delivery

(上接第 233 页)

- 15 Chiang W Y and Hu C M. J Polym Sci, Part A, Polym Chem, 1990, 28: 1623~1636
- 16 李建明. 中国纺织大学学报, 1992, 18(4): 22~28
- 17 杨年慈, 从斌, 吴宗铨. 合成纤维, 1989, 12(5): 26~32
- 18 Joseph J R. J Polym Sci, Polym Phys Ed, 1984, 22: 1211~1222
- 19 Shimada I and Takahagi T. J Polym Sci, Part A, Polym

Chem, 1986, 20: 1989~1995

- 20 Collins G L, Thomas N W and Williams G E, et al. Carbon, 1988, 5: 671~679
- 21 Dunham M G and Ediet D D. Carbon, 1992, 3: 450~435
- 22 Ko T K. J Appl Polym Sci, 1991, 142: 1949~1957
- 23 唐建国, 李祚启和王有泉等. 纺织学报, 1995, 1: 4~10
- 24 Sawtschenko L, Jobst K and Froehner J, et al. Synth Met, 1993, 51: 109~114

Thermally Structurizing Polyacrylonitrile

Tang Jianguo

(Textile and Garment Faculty, Qingdao University, Qingdao, 266033)

Summary A review with 27 references on thermally structurizing principles, product structure, kinetic model of polyacrylonitrile, and physical mechanical characteristics of thermally structurized polyacrylonitrile.

Keywords Polyacrylonitrile, Stabilization, Preoxidative, Structurized

• 书 讯 •

《安全工程大辞典》

该书是我国安全科学与工程领域的第一部大型工具书。它按照安全科学学科分类的内在逻辑和工程领域的长期实践以及安全科学与工程技术的未来发展的需要, 收集、整理和规范了近 2000 个词条。全书共十八篇, 涉及化工、石油化工、冶金、矿山、核工程、机械、纺织、轻化、建材、基本建设、交通运输等行业以及劳动安全、公安消防、防灾保险、设计科研、安全监督、监察、检察等部门的广泛领域以及相关的经济部门, 生产科研领域等。该书 1995 年 11 月已由化学工业出版社出版。欲订阅者请与化工出版社期刊部联系, 电话/电传(010) 4918318。定价 120 元。