

生物医用氟碳胶体的研究进展

杨婷婷, 彭 慧, 程时远*

(湖北大学化学与材料科学学院, 武汉 430062)

摘要:全氟碳化物(PFCs)胶体的生物医学应用由最初的血液代用品逐渐发展成为多种需氧治疗的辅助剂, 例如用于心血管系统、肺部疾患的治疗, 肿瘤化疗与放疗的辅助、移植器官的保存及细胞培养技术等, 还可作为造影剂和药物释放载体, 以及充当生物医用的诊断探针。

关键词:全氟碳化物(PFCs); 血液代用品; 携氧载体; 造影剂; 释放载体

引言^[1,2]

全氟碳化物(PFCs)胶体的主要成分包括全氟烷基化合物和/或含全氟烷基的两性化合物。全氟碳化物具有疏水疏油性, 其磁化率与水接近, 呈化学和生物惰性, 对气体的溶解能力高、密度大、易扩散。PFCs 携氧能力高, 在病理状态可释放 82% 的氧, 超过患者自身红细胞的供氧能力。PFCs 表面张力低、粘度适中、流动性好、蒸汽压高, 便于经呼吸道排出, 不参与人体新陈代谢等, 使得其在生物医学领域具有潜在的应用价值, 由最初的血液代用品逐渐发展成为多种需氧治疗的辅助剂、造影剂、细胞培养营养液等。同时兼具疏水、疏油性的特点更是令全氟烷基的两性化合物在介质中容易自组装形成纳米及微米尺度的有序结构, 可作为药物释放载体及充当生物医用的诊断探针等。

1 携氧载体(血液代用品)

常规的供体输血过程中存在诸多风险^[3], 如血液供不应求而延误治疗; 血液源的污染造成被输血者感染多种疾病, 包括 AIDS、乙肝、疯牛病等; 并且由于“储存损害效应”, 冷藏的血液也只有 28~45d 的寿命, 同时异源输血还存在免疫排斥等。因此研究开发安全、便捷、来源充足的血液代用品是国内外医学界关注的热点。

临床应用的血液代用品(blood substitutes)要求能高效率地输送氧气, 清除二氧化碳; 与受体血液具有良好的生物相容性; 维持血液渗透压和酸碱平衡; 无免疫原性、无血液病原微生物污染、无热原; 在受体体内半衰期长, 无肾毒副作用等。目前市场上的携氧载体主要有两种: 血红蛋白类和全氟碳化物类^[4~6], 二者输送氧气的机理完全不同。血红蛋白是一种较脆的, 多官能团的天然血红素蛋白, 作为携氧载体的血红蛋白必须经过化学修饰以减少对肾的毒副作用^[6]。血红蛋白通过化学络合作用结合氧分子, 协同运输至人体周身的组织细胞, 同时替换肌体新陈代谢产生的 CO₂, 整个传递过程依赖于细胞中 pH 值、浓度梯度的变化。全氟碳化物(PFCs)基于物理的溶解作用携带氧气和二氧化碳, 对于 O₂ 和 CO₂ 的溶解能力 ca. 50 和 ca. 200% (Vol), 血红蛋白只能溶解自身体积 20% 的氧气。并且 PFCs 的生物惰性极高, 氧的整个运输过程中没有凝血发生, 最终 PFCs 也不参与人体的新陈代谢, 随肺部的废气一起排出体外。只是因为巨噬细胞大量吞噬全氟碳化物后会引发流感样的症状, 上述情况可通过降低全氟碳化物的使用剂量或采用较小粒子的全氟碳化物来避免。1966 年, 美国的 Clark 研制成功第一个 PFCs 的血液代用品, 其溶解氧气的的能力是水的 20 倍, 引起医学界的重视^[7]。可是 PFCs 几乎不溶于水, 如果静脉注射纯的 PFCs 将会引起

基金项目:中韩政府间合作项目(批准号:国科交字[2001]193);

作者简介:杨婷婷, 女, 博士研究生; 研究方向为含氟聚合物的合成与应用。

* 通讯联系人

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

油栓塞而导致人立即死亡,因此通常将 PFCs 制备成 10%~15%(Vol)的乳剂。全氟萘烷是第一个被用作血液替代品的 PFCs,但其乳液的稳定性不能充分满足要求。后来加入些全氟-3-正丙胺来提高乳液的稳定性,成为第一个作为商品出售的 PFCs 血液替代品,即 3M 公司的 Fluosol™ 系列^[8]。最近 Alliance Pharmaceutical Corporation (San Diego, CA)^[9]改进的全氟碳化物血液替代品 Oxygent™ AF0144,主要成分是全氟辛基溴(perfluorooctyl bromide),蛋黄卵磷脂为表面活性剂,已进入Ⅲ期临床试验。

全氟碳化物携氧载体要求排泄速率快、纯度高;乳剂中乳化剂的生物相容性好;对颗粒尺寸也有要求,而且颗粒大小要相对稳定等^[4,10]。PFCs 的排泄速率跟分子量有关,卤素封端或者用短的碳氢片断封端可增加 PFCs 分子的亲脂特性,加速 PFCs 的排泄速率^[4,11]。磷脂作为乳化剂可以保证 PFCs 乳液的充分分散性、均一性、重现性、稳定性以及生物相容性。分子间的相互扩散会导致 PFCs 乳胶粒尺寸不可逆增长,通过降低氟分散相在水相中的界面能及溶解能力从而阻止乳胶颗粒的增长。选用高分子量的 PFCs 可以减少其在水相中的溶解;氟碳表面活性剂虽然也可以改善乳液的稳定性,但是由于其在组织器官内的残余量过大,所以氟碳表面活性剂的高计量使用是不提倡的。氟碳-碳氢二嵌段共聚物($C_nF_{2n+1}C_mH_{2m+1}$)与磷脂等摩尔复配使用可明显改善 PFCs 乳液的稳定性^[12,13],如图 1 所示,室温放置两年后 PFCs 颗粒的粒径仅从 95nm 增加到 106nm,粒径分布仍然相对较窄。

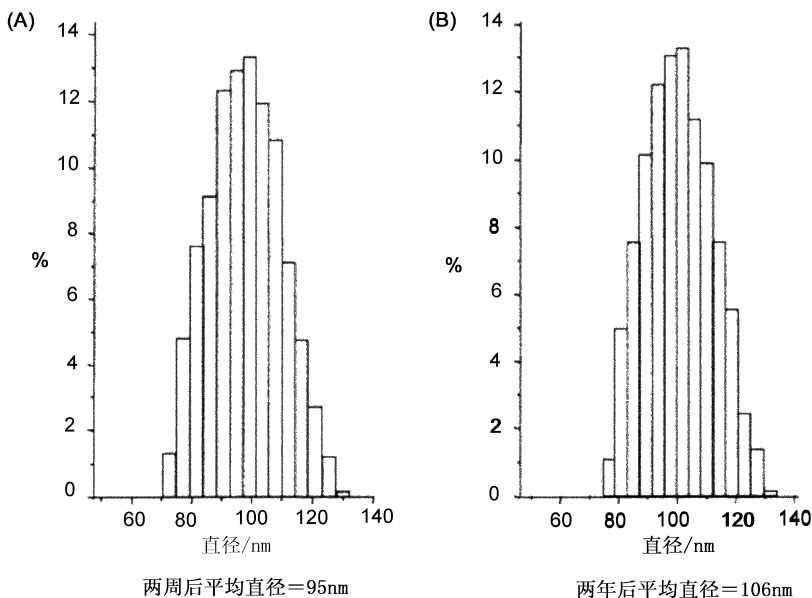


图 1 热杀菌的 90%w/v 全氟溴辛类乳液颗粒的粒径及分布

(A)两星期后;(B)室温下储存 2 年^[13]

Figure 1 Particle size & distributions in a heat-sterilized, 90% w/v emulsion of F-octyl bromide stabilized with 4% egg phospholipids and an equimolar amount of the F-alkyl/H-alkyl diblock polymer: (A)after 2 weeks and (B)after 2 years of storage at room temperature^[13]

全氟碳化物作为携氧载体最初用于治疗急性出血和贫血。在手术中使用 PFCs 携氧载体能够提供有效的 O₂ 运输(防止组织缺血坏死),减少供体输血 40%~60%,提高手术的安全性,缓解血液供应的压力。应用 PFCs 使自体输血例数显著增加,术前采集患者自体血液,在手术期间以 PFCs 等体积稀释,术后将自体血液净化后回输体内,这样就可以最大限度地利用患者手术中流失的新鲜血液^[3]。PFCs 乳液还能缩短从组织缺氧的确诊到输血,从输血与输血发挥效果的时间差。PFCs 携氧体还可以用于心肺旁路手术^[14],急性心肌缺血和心肌梗塞、镰刀型细胞贫血症等的治疗^[15]。通过对肿瘤内缺氧区供氧,提高肿瘤细胞对放疗以及化疗的敏感性,增强疗效^[16]。PFCs 低压持续灌注可保存移植器官^[17]。PFCs 乳液还被作为动物模型、器官和组织的保存液,细胞培养的营养液^[18]等。

2 超声波成像的造影剂

超声波成像尽管具有成本低、应用范围广、对人体伤害小等诸多优点,但与 X 射线、磁共振等成像技术相比,其图像分辨率较低,特别是当组织之间的对比度较小时。例如心血管系统、血液流动、器官灌注等的超声波成像,由于血液对声波的反射强度较差,因此提供的信息有限。

细小紧实的气泡是最好的声波反射体,反射强度超出红细胞数个数量级。理想的超声波成像的气泡要求半衰期长,以提供充分的时间成像;气泡的尺寸可控,并且在半衰期内尺寸相对稳定;软的弹性壳,容易排泄等。但是微米尺寸的空气泡一旦进入血管就在血压及表面张力的共同作用下破裂消失(见图 2A);PFCs 蒸气的存在可以抑制气泡内水溶性气体的逸出,但如果气泡内只灌注 PFCs,气泡的体积会因血液中溶解的空气反渗透而膨胀增大(见图 2B);所以只需在气泡中掺入适量的 PFCs 蒸汽用以克服血压及表面张力的作用,维持渗透平衡即可^[19],此时空气进出气泡的速率相等,气泡的体积相对稳定。作为辅助造影渗透平衡剂的 PFCs 还必须满足水溶性低,在体温下饱和蒸汽压高^[19]。

PFCs 是目前唯一通用的新型辅助造影剂,可广泛用于 X 射线、CT、超声和核磁共振影像诊断。氟是氢之后最适合的核素,含 100%的天然同位素,其敏感性为 83%,故 PFCs 可提供高分辨率的图像,并可进行定量测定。

经静脉注射进入体内的 PFCs,首先全部存留在血管内,且停留的时间较长,故可产生影像增强效果,宜于做血管造影^[20]。应用 PFCs 造影剂可准确反映局部心肌灌注的异常^[21],改善肾动脉的超声成像,并通过对门静脉的观察做出肝病诊断^[22]。

PFCs 生物代谢的第二阶段进入网状内皮组织,由于网状内皮组织中的巨噬细胞具有吞噬 PFCs 的能力,因此 PFCs 可在肝脏、肾、前列腺等部位蓄积,因而产生影像增强作用,实现肿瘤的早期诊断^[23]。研究中还发现,凡有巨噬细胞存在的部位,如肿瘤、脓肿、组织损伤、炎症及梗塞部位,均有 PFCs 蓄积,因而有利于鉴别诊断。PFCs 还可被吸收进入淋巴系统,可显示其内部结构、大小和局部癌扩散,对肿瘤的分期和早期诊断具有重要意义^[24]。

Ⅲ期临床试验中 Alliance and Schering AG(Berlin, Germany)的 ImavistTM^[25],与常规造影剂相比对于心脏内壁的成像能够提供更高分辨率的图像,和谐波超声技术连用,增强效果更明显。ImavistTM可望实现心脏功能的检测和对肝脏、肾、前列腺肿瘤的早期诊断。最近美国 DuPont 药物公司也注册了自己的 PFCs 造影剂^[26]。

3 氟碳两性化合物和氟碳胶体作为药物释放载体

由于含全氟烷基的两性化合物同时具有疏水疏油性,所以其分散到水或其它介质中时均自发地组装成各种有序结构:双分子层、囊泡、管、棒等;这些有序结构可以作为药物释放载体和生物医用的研究探针。

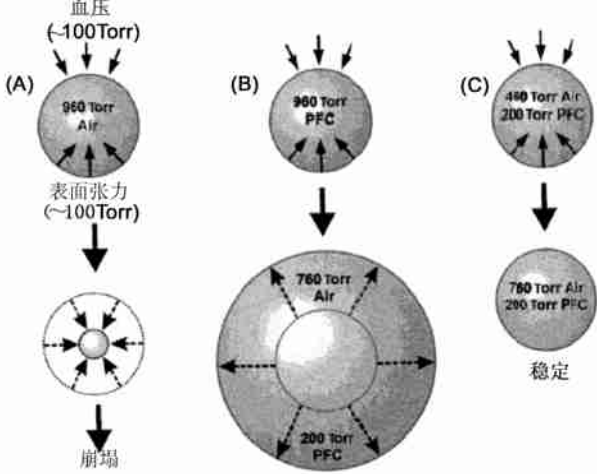


图 2 (A)气泡在体内由于表面张力和血压的共同作用下消失;(B)只灌注 PFC 蒸汽的气泡在体内增长直至渗透平衡;(C)空气-PFC 蒸汽混掺的气泡在体内相对稳定^[19]

Figure 2 (A) Air-filled microbubbles collapse when injected in the blood stream under the combined action of surface tension and arterial blood pressure; (B) bubbles containing only PFCs gas grow in the vasculature as air diffuses in the bubble, until osmotic equilibrium with blood gases is reached; (C) in osmotically stabilized bubbles, the partial pressure of the fluorocarbon gas counterbalances surface pressure and blood pressure^[19]

Riess 等^[27~29]合成了一系列的全氟表面活性剂来制备生物学用氟碳胶体(见图 3):中性的、阳离子的、阴离子的、两性的、单/双尾的。作为头部的亲水基团大多是一些天然产物,如多羟基化合物、单/多糖、磷脂、氨基酸等及其衍生物,另外还采用了不同的间隔基团。氟表面活性剂虽然具有较高的表面活性,但其溶血能力却比碳氢表面活性剂低的多,生物毒性和碳氢表面活性剂差不多。

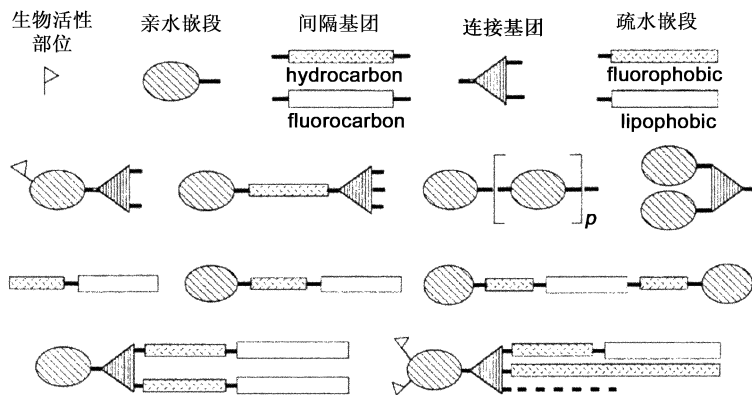


图 3 全氟碳两性化合物的分子构建^[27~29]

Figure 3 A modular construction set for F^- -amphiphiles^[27~29]

无论是单个的氟碳两性化合物还是氟碳/碳氢嵌段共聚物与磷脂的复配体系都可自组装成囊泡结构,包含双层的膜和由含氟组分构成的核(见图 4)。其中双层膜结构可明显修饰囊泡的热致、溶致行为,提高稳定性,降低膜的渗透性和减缓内包物的释放速率^[30];中间的氟核能减少噬菌作用,延长囊泡在血管内的停留时间,防止组分的酶解^[31,32]。若在囊泡双层膜结构之间的亲脂区插入单体,而后聚合形成微胶囊,则可以将亲脂物质限制在壳层中^[33]。即使氟碳两性化合物没有手性碳,也不能形成氢键,他们仍能在多种介质中也可以形成微米级的管、棒等有序结构,并且微管和囊泡可在适宜的温度条件下相互转换^[34],而这与人们通常接受的微米管的形成机理相矛盾。

氟表面活性剂与碳氢表面活性剂共溶解时分别形成各自的胶束^[35],所以采用可聚合的氟表面活性剂、碳氢表面活性剂参与丙烯酸胺聚合时,可得到分别溶有亲水、亲油、亲氟相的多间隔胶束^[36]。采用氟表面活性剂还可以制备得到稳定的反相乳液和微乳液^[37]。

氟碳两性化合物和 PFCs 乳剂主要是作为各种药物、生物活性物质以及诊断探针的释放载体^[30],如抗菌素、抗癌药、疫苗、基因和其它生物活性物质,均可混入全氟碳化合物乳剂。氟碳胶体还可进行选择性的、定量的药物释放,例如利用巨噬细胞吞噬 PFCs 乳化颗粒的特点,可以将药物快速输送到肝脏的脂质体等靶细胞,肺部及其它炎症部位。此外,氟碳胶体还可用于局部药物释放,如治疗创伤伤口和美容^[16]。氟碳两性化合物本身还具有抗凝血和抗 HIV 病毒的能力^[38]。PFCs 与病毒或非病毒型基因载体同时进行气管内灌注可提高基因的表达率^[39]。阳离子型聚全氟烷基脂精胺能提高 DNA 体外的转染率^[38]。

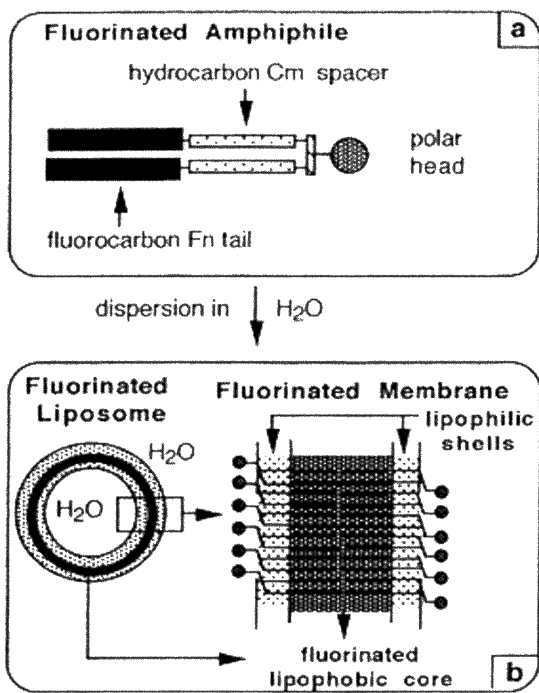


图 4 氟碳双层膜结构示意图

Figure 4 The scheme of binary membrane structure of F^- -amphiphiles

利用氟表面活性剂与碳氢表面活性剂存在相分离的特点在脂质体膜上“打孔”,从而可以模拟巨噬细胞

胞吞噬肿瘤细胞的全过程^[40]。氟碳胶体还可用来提取蛋白质^[41], 氟碳凝胶可用于 DNA 序列的电泳分析^[42]。

展望

生物医用的全氟碳化物(PFCs)胶体已由单纯的血液代用品逐渐发展成为多种需氧治疗的辅助剂, 如用于心血管系统、肺部疾患的治疗, 肿瘤化疗与放疗的辅助及细胞培养的营养液等, 还发展成为超声波辅助造影剂和药物释放载体等以及充当生物医学研究的诊断探针, 在临床各科均有潜在的应用价值。尽管生物医用的氟碳胶体的研究开发是目前的研究热点, 但仍存在诸多盲点有待解决, 特别是氟表面活性剂在活体内的应用还面临着许多问题, 如其代谢、排泄、生物毒性等有待进一步的实验。特别是我国在生物医用氟碳胶体方面的研究起步较晚, 仍需大力研究开发。

参考文献:

- [1] Riess J G. Blood substitutes: the fluorocarbon approach. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York: Marcel Dekker, 2002, 263~79.
- [2] 李津荣. 国外医学生物医学工程分册, 1998, 21(3): 163~168.
- [3] Riess J G. Chem Rev, 2001, 101: 2798~2919.
- [4] Zuck T F, Riess J G. Crit Rev Clin Lab Sci, 1994, 31: 295~324
- [5] Chang T M S. Blood substitutes based on modified hemoglobin prepared by encapsulation or cross-linking: an overview [A]. In: Chang T M S Blood substitutes and oxygen carrier. New York: Marcel Dekker, Inc, 1992, 1~23.
- [6] 严亚贤, 华修国. 畜牧与兽医, 2002, 34(9): 35~37.
- [7] 梁治齐, 陈博. 氟表面活性剂, 中国轻工业出版社, 1998, 365~368.
- [8] CHEMTECH. 1992, 6 (22): 354~359.
- [9] Spahn D R, Waschke K F, Standl T, Motsch J, Van H L, Welte M, et al. Anesthesiology, 2002, 97: 1338~49.
- [10] Riess J G. in: Banks R E (Ed.), Fluorine at Millenium, Elsevier, Amsterdam, 2000, 385~431.
- [11] Riess J G. Artif Organs, 1984, 8: 44~56.
- [12] Riess J G, Solé-Violan L, Postel M. J Disp Sci Technol, 1992, 13: 349~355.
- [13] Riess J G, Cornélus C, Follana R, Krafft M P, Mahé A M, et al. Adv Exp Med Bio, 1994, 345: 227~234.
- [14] Cochran R P, Kunzelman K S, Vocelka C R, et al. Ann Thorac Surg, 1997, 63 (5) : 1326~1332.
- [15] Rohlke W, Geister U, Reuter P, et al. Art Cells, Blood Subs, and Immob Bio tech, 1997, 25(3): 255~260.
- [16] Riess J G, Krafft M P. Art Cells, Blood Subs, and Immob Bio tech, 1997, 25 (1&2): 43~52.
- [17] Scheule A M, Bohl A, Heinemann M K, et al. Euro J Cardiotho Rac Surg, 1997, 11(4): 746~750.
- [18] Lowe K C, Anthony P, Wardrop J, et al. Art Cells, Blood Subs, and Immob Bio tech, 1997, 25(3): 261~274.
- [19] Kabalnov A, Klein D, Pelura T, et al. Ultrasound Med Bio, 1998, 24: 739~749.
- [20] Beppu S, Matsuda H, Shishido T, et al. J Am Soc Echocardiography, 1997, 10(1): 11~24.
- [21] Porter T R, Li S, Kriesfeld D, et al. Am Coll Cardiol, 1997, 29(4): 791~799.
- [22] Melany M L. Radiology, 1997, 205(1): 147~152.
- [23] Nada T. J Ultrasound Med, 1997, 16(7): 485~491.
- [24] Teefey S A. J Ultrasound Med, 1997, 16(10): 641~645.
- [25] Galiuto L, Demaria A N, May-Newman K, et al. J Am Coll Cardiol, 1998, 32: 1096~1101.
- [26] Tiemann K, Lohmeier S, Kuntz S, et al. Echocardiography, 1999, 16: 799~809.
- [27] Riess J G, Arlen C, Greiner J, et al. Artif Organs, 1998, 16: 421~430.
- [28] Riess J G, Grenier J, Carbonhydr Rev, 2000, 327: 147~168.
- [29] Riess J G, Krafft M P. Biomaterials, 1998, 80 : 489~514.
- [30] Krafft M P, Riess J G. Biochime, 1998, 80: 498~513.
- [31] Privitera N, Naon R, Riess J G. Int J Pharm, 1995, 120 : 73~82.
- [32] Privitera N, Naon R, Riess J G. Biochem Biophys Acta, 1995, 1254: 1~6.
- [33] Krafft M P, Schieldknecht L, Marie P, et al. Langmiur, 2001, 17: 2872~2877.
- [34] Imae T, Funayama K, Krafft M P, et al. J Coll Interface Sci, 1999, 212: 330~337.
- [35] Mukerjee P, Yang A Y S. J Phys Chem, 1976, 80: 1388~1390.
- [36] Stähler K, Selb J, Candau F. Langmiur, 1999, 15: 7565~7576.

- [37] Sadtler V M. in: Magadassi S, Touitou E (Eds.), Novel Cosmeric Delivery System. Chapter 10, Dekker, New York, 1998, 195~219.
- [38] Vierling P, Santaella C, Griener J. J Fluorine Chem, 2001, 107, 337~354.
- [39] Weiss D J, Bonneau L, Liggitt D. Mol Therapy, 2001, 3, 734~744.
- [40] Elber t R, Folda T, Ringsdorf H. J Am Chem Soc, 1984, 106, 7687~7692.
- [41] McCreath G E, Chase H A, Lowe C R. J Chromatography, A1994, 659, 275~287.
- [42] Menchen F, Johnson B, Winnick M A, et al. Electrophoresis, 1996, 17, 1451~1459.

Progress in Studies of Potential Biomedical Applications of Fluorocarbon Colloids

YANG Ting-ting, PENG Hui, CHENG Shi-yuan*

(School of Chemistry and Material Science, Hubei University, Wuhan 430062, China)

Abstract: The potential biomedical applications of fluorocarbon colloids have been developed to serve as diverse auxiliary agents for oxygen-needing treatments from blood substitutes. Further potential applications for fluorocarbon emulsion include use as treatment of myocardial and pulmonary diseases, potential of radio and chemotherapy and preservation of organs destined for transplantations. These fluorocarbon colloids also have potential for contrast agents of ultrasound imaging and the delivery of drugs and other bioactive materials.

Key words: Perfluorocarbons (PFCs); Blood substitutes; O₂ carrier; Contrast agents; Drug delivery

(上接第 16 页)

- [44] Sekiguchi K, Atohe M, Fuchigami T. J Electro Chem, 2003, 557, 1~7.
- [45] Yoshizawa M, Ogihara W, Ohno H. Polym Adv Technol, 2002, 13, 589~594.
- [46] Tiyaiboonthaiya C, MacFarlane D R, Sun J, et al. Macromol Chem Phys, 2002, 203, 1906~1911.
- [47] Snedden P, Cooper A I, Scott K, et al. Macromolecules, 2003, 36, 4549~4556.
- [48] Noda A, Watanabe M. Electrochimica Acta, 2000, 45, 1265~1270.
- [49] Scott M P, Brazel C S, Benton M G, et al. Chem Comm, 2002, 1370~1371.
- [50] Swatloski R P, Holbrey J D, Memon S B, Caldwell G A, et al. Chem Commun, 2004, 668~669.

Advances in Polymerization Using Ionic Liquid as Reaction Media

ZHANG Hai-ying, WU Lin-bo, ZHAO Ying, LI Bo-Geng

(State Key Laboratory of Chemical Engineering (Polymer Reaction engineering Branch) at Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: Ionic liquids (ILs) are non-volatile, non-flammable and easy-to-recycle organic salts and therefore are viewed as potential replacements of volatile organic compounds (VOCs) and used as green solvents and efficient reaction media to reduce/eliminate environmental problems in chemistry and process industries. In recent years, ILs have been successful used in polymerization reactions not only to diminish the problems resulted from VOCs but also to recycle catalysts and purify polymeric products, to more efficiently control polymerization process and the structure and properties of resultant polymers, and even to directly catalyze polymerizations. This article reviews recent advances in polymerization conducted in ionic liquid media.

Key words: Ionic liquids (ILs); Polymerization; Volatile organic compounds (VOCs); Green solvents; Catalysts