

知识介绍

氨基酸改性聚乳酸

侯晓娜, 汪朝阳^{*}, 赵海军, 李雄武, 郑绿茵

(华南师范大学化学系, 广州 510006)

摘要: 为了改善聚乳酸降解速度慢、细胞亲和性差等方面的不足, 氨基酸对聚乳酸的改性工作正在得到人们越来越多的关注。本文综述了氨基酸对聚乳酸改性的各种方法, 以及各种氨基酸改性聚乳酸材料的性能与应用。其中, 较为常见的改性方法是合成聚(乳酸-氨基酸)。展望氨基酸改性聚乳酸类生物降解材料的未来, 降低合成成本是广泛应用的关键。因此, 虽然目前广泛应用的聚(乳酸-氨基酸)合成途径是氨基酸环状衍生物(尤其是吗啉-2, 5-二酮)开环聚合, 但经济有效地以氨基酸、乳酸等为原料的直接聚合方法值得关注。

关键词: 氨基酸; 聚乳酸; 改性; 吗啉-2, 5-二酮; 聚(乳酸-氨基酸)

自人们发现聚乳酸(PLA)在体内能够降解以来, 聚乳酸材料在生物医学工程领域, 如医用缝合线、骨科固定、药物控制释放、组织修复等方面, 得到了广泛的研究和应用^[1~3]。但聚乳酸材料表面的疏水性强, 其聚合物基质表面缺少可反应性官能团, 影响了细胞的黏附和增长, 尤其是聚左旋乳酸(PLLA), 在体内长期存在容易引发炎症和肿胀等并发症^[4, 5]。因此, 必须对 PLA 材料进行改性, 以改善其生物降解性, 增强其生物相容性。

氨基酸具有多个活性官能团, 可以用来固定具有生物活性的分子, 如蛋白质、糖类、多肽等, 其支链可以与小肽、药物或交联剂等连接, 促进细胞的黏附和生长; 聚氨基酸本身也具有有良好的生物相容性和可生物降解性, 其降解产物氨基酸对人体无毒害作用^[6, 7]。如果将氨基酸链段引入聚乳酸, 将综合两类聚合物的优良性能^[8], 达到调节聚乳酸材料的降解性能和生物相容性的目的。

因此, 本文对近年来氨基酸改性聚乳酸的方法, 尤其是通过各种环状单体共聚合成聚乳酸-氨基酸共聚物(PLAA), 以及各种氨基酸改性聚乳酸材料的性能与应用, 作了较为详细的总结和阐述。

1 氨基酸改性聚乳酸的方法

目前, 氨基酸对聚乳酸的改性主要通过与其形成共聚物(尤其是 PLAA)来完成。根据聚合的机理和方式的不同, 大致分为缩聚法、吗啉二酮开环聚合、分子修饰改性, 以及丙交酯与氨基酸单体的共聚等四种方法。其中, 最常用的是吗啉二酮的开环聚合。

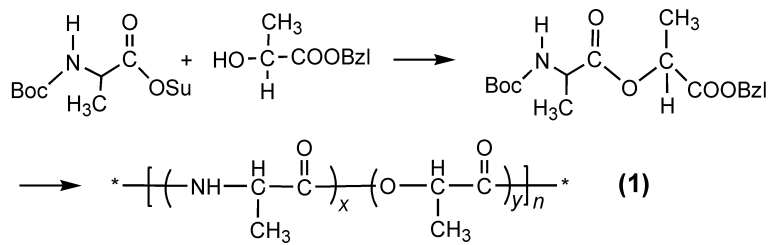
1.1 酯-肽化合物缩聚

乳酸是 α -羟基酸的一种, α -羟基酸与 α -氨基酸的共聚物被称为聚酯酰胺, 这类聚合物的主链中既含有酯键又含有酰胺键, 其性能与聚乳酸及聚氨基酸均有很大的不同。这类聚合物起先是由酯-肽的化合物通过缩聚制得的^[8, 9](见式 1), 但由于当时技术所限, 且该缩聚法的单体合成步骤多而杂, 导致总产量低, 故未能应用于氨基酸改性聚乳酸类材料的大量合成。

基金项目: 广东省自然科学基金博士科研启动基金(5300082); 华南师范大学博士启动基金资助项目(670093);

作者简介: 侯晓娜(1980-), 女, 硕士生, 从事功能高分子方面的研究。 (C)1994-2021, China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cn>

*** 通讯联系人:** E-mail: wangwangzhaoyang@tom.com.



之后,如前所述的缩聚法逐渐被 6-甲基吗啉二酮及其衍生物(乳酸与 α -氨基酸环状二聚体,结构通式如图 1 中化合物 **1** 所示)的开环聚合所取代^[10~27]。化合物 **1** 开环聚合得到乳酸与不同 α -氨基酸的共聚物。其中,开环聚合又涉及均聚与共聚。

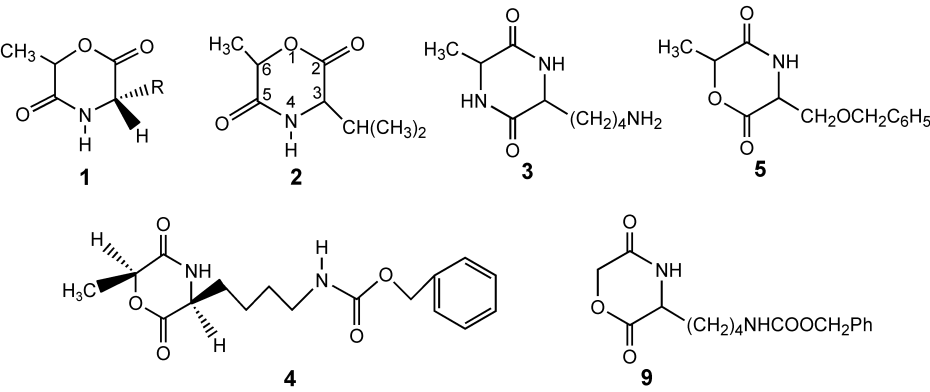
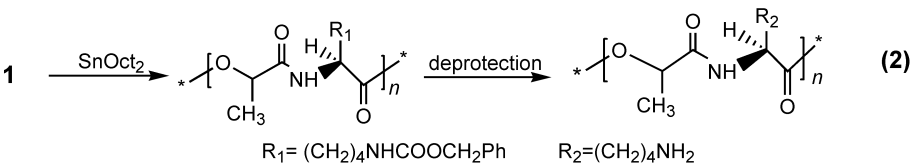


图 1 某些开环聚合单体的结构式
Figure 1 The structure of some monomers used in ring-opening polymerization

1.2 6-甲基吗啉二酮的均聚

6-甲基吗啉二酮及其衍生物的均聚反应,可在辛酸亚锡(SnOct_2)催化下发生。辛酸亚锡是内酯类单体开环聚合中效果较好的催化剂,但只能进行高温本体聚合,且分子量达到最高时其转化率只有 50%左右(见式 2)^[10]。



Feijen^[11]认为:吗啉-2,5-二酮的衍生物环单体 **1** 的反应活性在相同条件下随着取代基数目和体积的增加而降低,这是由于立体位阻的增加,以及由于环取代基数目、大小的增加使得环结构的稳定性。但冯新德等^[12]认为,单纯的空间位阻不足以解释单体不能均聚的结果,因为单体 **2**(见图 1)在 3 位和 6 位同样有取代基,且 3 位取代基并不小,但均聚物的数均分子量仍高达近 30000。

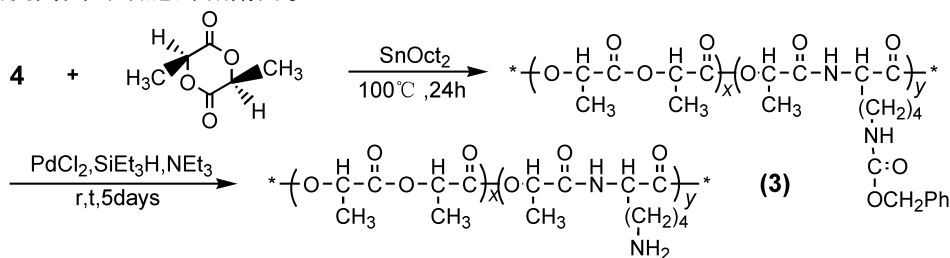
总之,尽管不少研究者对吗啉二酮及其衍生物的均聚反应进行了进一步的研究,如今存在的问题仍旧是:均聚物的分子量较低,所用的单体和催化剂用量比太大。

1.3 丙交酯与氨基酸环状衍生物的共聚

通过丙交酯与氨基酸环状衍生物的共聚改性聚乳酸是研究较多的一种方法,其中对乳酸与赖氨酸的共聚研究最多。聚乳酸-赖氨酸共聚物(PLAL)的合成过程大致为:用 *D*-丙氨酸与 *L*-赖氨酸合成的环状单体 **3**(见图 1),同时对赖氨酸的侧基进行保护,再与 *L*-丙交酯共聚。产物用甲醇沉析,用氯化钡脱保护赖氨酸的侧基^[13,14],这些侧基可用于生物活性因子的固定。其中,合成的关键就是环状单体 **3** 的合成。

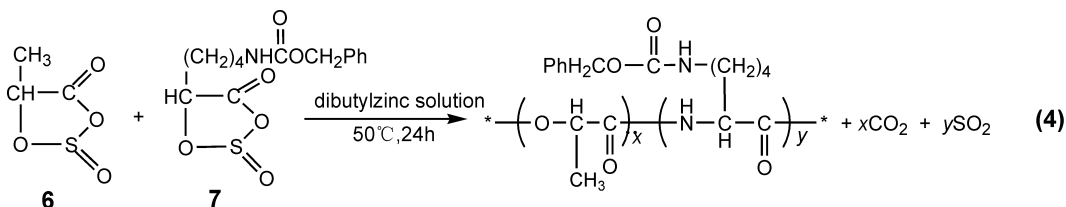
Barrera 等^[15]则先合成出含有乳酸结构单元和氨基被保护的赖氨酸单元环状二聚体 **4**(见图 1),然后将该环状二聚体与丙交酯一起经由阳离子开环共聚合,再去保护,就得到含赖氨酸单元 2.6% 的乳酸-赖氨酸共聚物(见式 3)。该共聚物的氨基可偶联短肽,赋予它更好的生物活性,与多肽链段的接枝表明

PLAL 能有效提高其对细胞的黏附力。



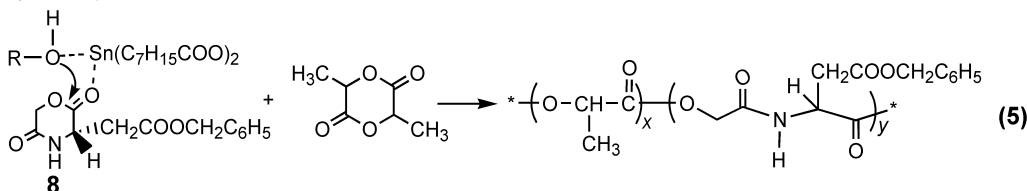
Jin 等^[16]先合成了氨基被保护的丝氨酸单元的环状二聚体 **5** (见图 1), 然后与丙交酯反应, 最后合成了含丝氨酸 2% 的乳酸与丝氨酸的共聚物, 其合成方法与 Barrera 相似, 不同的是共聚物中的自由羟基与二异氰根封端聚乙二醇反应, 增加了聚合物的无定形成分, 改进了聚合物的生物相容性。尽管有研究者实现了氨基酸与乳酸的共聚, 但共聚物中氨基酸结构单元的含量很低。

邓先模等^[17]通过合成单体 **6** 然后与单体 **7** 开环聚合, 合成了 PLA 与赖氨酸的无规共聚物 (见式 4), 发现用二丁基锌做催化剂时会得到较好的合成效果; 邓先模等^[18]还通过甲氧基聚乙氧烯胺 (MPEG-NH₂) 与单体 **6**、**7** 反应合成了 PLA 与赖氨酸和乙二醇三者的共聚物, 该共聚物为三嵌段共聚物, 可溶解于氯仿。



Morita^[19]则由环状单体 **5** (见图 1) 的衍生物制得聚(羟基乙酸-L-丝氨酸-L-乳酸)等。获得的共聚物只有一个玻璃化转变温度 (T_g), 这表明聚合物是无规共聚的。当反应混合物中丝氨酸的含量增加时, 所得共聚物的 T_g 随之降低, 故可以通过控制共聚物的组成来改变聚合物的降解速率; 而且, 在无酶环境下聚合物主链断裂速率较慢, 加入相应的酶之后聚合物的降解速率明显加快。无论是有酶还是无酶环境下, 聚合物的水解降解都将使得主链中酯键断裂, 相同条件下共聚物的降解速率比聚乳酸的降解速率快。

国内有学者^[20]以辛酸亚锡为催化剂, 对单体 **8** 和丙交酯 (L-LA) 的共聚反应 (见式 5) 进行了研究, 用 NMR、GPC 等分析方法对共聚物进行表征表明, 多官能团氨基酸被成功引入到聚乳酸主链中, 且引入量与投料量基本一致。



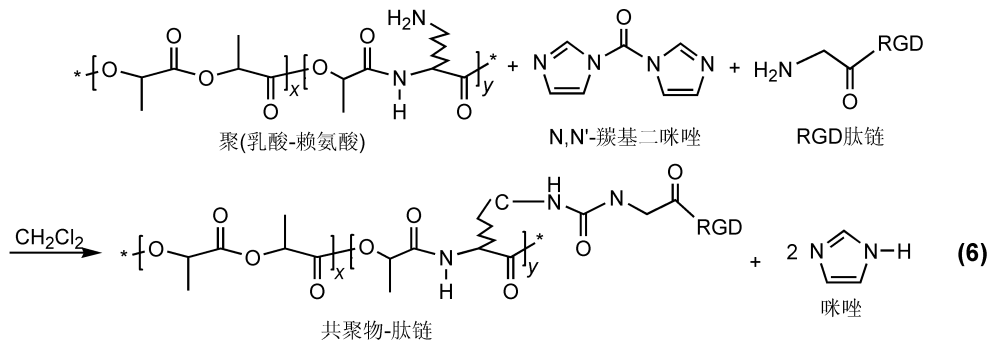
到目前为止, 通过氨基酸环状衍生物与丙交酯的共聚来改性聚乳酸, 是用得最多和较为成熟的一种方法, 但其缺点是反应步骤繁多, 特别是氨基酸环状衍生物的合成, 且反应时间长; 另外, 聚合产物中氨基酸的含量少, 对聚乳酸的改性作用有限。

1.3 分子修饰改性

分子修饰主要是 PLA 的接枝 (如接赖氨酸^[21,22])、共混和交联网络。天然高分子有很好的细胞亲和性, 合成聚合物可形成具有适当机械强度的交联网络, 通过把有生物活性的天然高分子接到合成聚合物上, 使组织工程支架材料既便于细胞识别, 又能支持细胞生长。

Langer^[15]制备了聚(乳酸-赖氨酸), 并将肽链 RGD (精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸) 接枝到聚合物中赖氨酸的 -NH₂ 基上 (见式 6)。

Harkach 等^[21]通过单体 **9** (见图 1) 的开环聚合接枝改性 PLLA, 得到了梳形的接枝聚合物, 发现新的聚



合物中赖氨酸的含量增加,可以增强活性基团的黏附力,为大范围内活性点的控制提供了可能。

Quirk 等^[22]利用聚赖氨酸上的侧基—NH₂ 固定了生物活性多肽 RGD,制成了具有生物活性的 PLL-GRGDS,然后与 PLA 材料进行共混改性,作为组织工程中的支架材料,发现只要很低表面密度的 RGD 肽链就能有效提高细胞对另一非黏附表面的黏附力。

Cook 等^[23]则用 RGD 肽接枝改性 PLAL,然后在其上培养主动脉内皮细胞 4h,细胞面积由(77±2)μm² 增加到(405±29)μm²,而在 PLAL 上只增加到(87±4)μm²。

氨基酸是多官能团分子,它与乳酸共聚形成的聚合物链上有一个活性侧基,用光引发并加入交联剂即可形成水凝胶交联网络。Elisseff 等^[24]先合成出聚(L-乳酸-L-赖氨酸),然后将聚合物与 β-苄酯-天冬氨酸-N-羧酸酐开环聚合,再由紫外光引发制得 PLAL-ASP 凝胶。

聚合物网络动态和静态应张力反映均表明该水凝胶具有弹性和可加工性,可应用于组织工程。Morita^[25]用光引发技术使丙烯酸酯化的聚(乳酸-甘氨酸-丝氨酸)聚合交联为网状,该网状聚合物的热力学性质由 DSC 进行测定,发现聚合物的 T_g 比原来未交联时升高了少许,这可能是因为交联之后分子量增大的缘故。

总之,通过分子的修饰可以有效地改善聚乳酸的生物适应性,扩展了聚乳酸的应用前景,是一种极有发展前途的方法,但其实验条件要求高,成本高,不适于大规模地制备,从而也在一定程度上限制了其发展。

1.4 丙交酯与氨基酸单体的共聚

有研究者通过丙交酯与氨基酸单体的共聚来改性聚乳酸,以改变聚乳酸的结晶性和亲水性,增加功能基。但总体而言,丙交酯与氨基酸单体的共聚是比较少用的方法,报道极少,还有待深入研究。

例如,Barrera 等^[26]报道了丙交酯与赖氨酸的共聚,聚合物中赖氨酸单体含量为 10.6%,在室温条件下最后得到的聚合物分子量为 15000,产率 20%;如果在低温和长时间的反应条件下,其分子量可达 94000,产率为 75%;在 37℃碱性条件下其分子量降解为初始值一半所用的时间为 5 周,而同等条件 PLA 分子量降解为初始值一半所用的时间为 15 周。

2 应用

由氨基酸改性后的聚乳酸具有良好的生物适应性和生物降解性^[27],主要用于两大方面:一是用作医用高分子材料即组织工程支架材料,如人工脏器、人工骨、人工关节和缝合线等;另一是用作高分子药物,包括药理活性的高分子药物和高分子载体药物(主要是用作载体药物,即药物的控制释放)。

2.1 组织工程支架材料

以细胞特异识别多肽改性支架材料表面,通过生物活性因子的固定达到改性目的,这些研究都取得了引人注目的成果。包含细胞黏附多肽 RGD 的 PLA,可为细胞生长提供更适宜的环境。结合骨形态发生蛋白 BMP 之后,PLA 支架材料能够诱导骨细胞在其上更好地生长^[28]。

对于组织工程支架材料的研究,Langer 等^[24]利用含赖氨酸的咪唑二酮环单体与 L-LA 的共聚,再在聚合物的氨基侧基接上肽链 RGD,材料可用于人体组织工程。Cook 等^[23]制备了 Poly(LA-co-L-Lys),然后将

RGD 接枝到聚合物表面赖氨酸的氨基上,该项工作为人工控制细胞的行为提供了可能。

另外,Langer 等^[26]还把 β -苄酯-天冬氨酸-N-羧酸酐接枝到 Poly(LA-co-L-Lys)上,然后用紫外线引发交联,得到凝胶。Morita^[25]制得丙烯酸酯化的 Poly[L-LA-co-(Glc-alt-L-Ser)]和 Poly[CL-co-(Glc-alt-L-Ser)],光引发交联,制得网状聚合物和微球;并通过在交联过程中加入亲水性的物质,改善了交联网络在水中的溶胀比。

计剑等^[29]利用氨基藻酸盐改性 PLA,使聚合物具有细胞识别的活性基团,用于促进细胞的支持和增长,进而促进软骨组织的生长。

2.2 药物的控制释放

聚乳酸可以被制成微球,用于药物的控制释放,但是聚乳酸表面没有官能团,不能通过化学键键合药物,缓释过程难以控制。为满足亲水性药物对释放基材(以调节亲水疏水性)以及组织工程对模板材料(以提供能与特定细胞具选择性作用的物质发生反应的官能团)的要求,制备含功能侧基的共聚物成为必然。

Ohya 课题组^[30]把 Poly[LA-(Glc-L-Asp)]和 Poly[LA-(Glc-L-Lys)]通过油-水溶剂挥发法分别做成表面悬挂有羧基和氨基的微球,并且成功地把模型药物 1-萘磺酸接到了由 Poly[LA-(Glc-L-Lys)]制得的微球表面。研究了微球的载药和控制释放能力,发现在相同条件下,Poly[LA-(Glc-L-Lys)]微球的载药能力比聚乳酸微球大,释药速度比聚乳酸微球慢。

Ohya 等^[30]将乳酸与天冬氨酸的嵌段共聚物制成微胶囊,扫描电镜(SEM)显示微胶囊粒径在 390~450nm,随着 L-天冬氨酸含量的增加,其表面功能化基团数目随之增加。他们将半乳糖残余物固定到微胶囊表面,以其为亲水性模型药物将其包进微胶囊中,发现随着微胶囊表面的羧基的变化,载药率也发生变化,这可能是由于微胶囊表面的羧基与药物发生静电作用的缘故。

Feijen 等^[31, 32]首次合成了带侧羧基或胺基的聚酯,具有良好的水溶性,并可负载和持续释放药物。最近,卓仁禧课题组等^[33]通过接枝赖氨酸合成了 poly- α , β -[N-(2-hydroxyethyl)-L-aspartamide]-g-poly(L-lactide),并把它制成微胶囊,研究了其载药和缓释能力,用于抗癌药物的载送。

3 结语

总之,对氨基酸改性聚乳酸的研究已经取得了很大进步,但目前对聚乳酸的改性主要是通过各种氨基酸环状衍生物,尤其是吗啉-2,5-二酮类化合物与丙交酯的开环聚合。不足的是,各种氨基酸环状衍生物的制备步骤繁琐,反应时间长,产率低,而且各种氨基酸环状衍生物开环活性不高,限制了它的聚合物分子量的进一步提高。

同时,丙交酯的制备通常由乳酸合成,为了获得高分子量的开环聚合产物,必须多次重结晶 LA 以提高其纯度^[1],从而使 LA 合成 PLAA 的转化率降低。因此,PLAA 的成本目前仍然较高,不利于其推广应用。

现在,由乳酸及其他小分子多官能团单体(如乙醇酸)出发合成聚乳酸类生物可降解材料的直接缩合聚合法已经有了显著进步^[34, 35],分子量高的可达数十万^[34],其合成步骤简捷,而且获得的材料具有实用价值^[36]。

因此,为了降低 PLAA 的合成成本,由氨基酸和乳酸直接缩聚合成应值得注意。但目前有关这方面的报道很少,只有初步的探索^[37],具体的合成研究、机理探索,以及对直接熔融共聚产物的结构、性能等系统表征,更是有待深入展开。

参考文献:

- [1] Kricheldorf H R. Chemosphere, 2001, 43(1): 49~54.
- [2] Zhao Y M, Wang Z Y, Yang F. J Appl Polym Sci, 2005, 97(1): 195~200.
- [3] Chen G X, Kim H S, Kim E S, et al. Eur Polym J, 2006, 42(2): 468~472.
- [4] Ouchi T, Kobayashi T, Ohya Y. Polymer, 2003, 44(14): 3927~3933.
- [5] Boxberg Y, Schnabelrauch M, Vogt S, et al. J Polym Sci, Part B: Polym Phys, 2006, 44(4): 656~664.
- [6] Oppermann F B, Pickartz S, Steinbüchel A. Polym Degrad Stab, 1998, 59(3): 337~344.

- [7] Pulapura S, Kohn J. *Biopolymers*, 1992, 32(4): 411~417.
- [8] Masaharu A, Masaru Y, Isao K, et al. *Polym J*, 1988, 20(3): 281~284.
- [9] Mthias L J, Fuller W D, Goodman M. *Macromolecules*, 1978, 11(3): 534~540.
- [10] Int 'Veld P J A, Dijstra P J, Feijen J. *Makromol Chem*, 1992, 193(10): 2713-2730.
- [11] Int 'Veld P J A, Dijstra P J, Feijen J, et al. *Makromol Chem*, 1990, 191(8): 1813~1825.
- [12] 张国栋, 杨纪元, 冯新德. *化学进展*, 2000, 12(1): 89~102.
- [13] Cook A D, Hrkach J S, Gao N N, et al. *J Biomed Mater Res*, 1997, 35(4): 513~523.
- [14] Cook A D, Pajvani U B, Hrkach J S, et al. *Biomaterials*, 1997, 18(21): 1417~1424.
- [15] Barrera D A, Zylstra E, Lausbury P T, et al. *J Am Chem Soc*, 1993, 115(23): 11010~11011.
- [16] Jin S, Gonsalves K E. *Polymer*, 1998, 39(21): 5155~5162.
- [17] Liu Y, Yuan M L, Deng X M. *Eur Polym J*, 2003, 39(5): 977~983.
- [18] Liu Y, Yuan M L, Deng X M. *Eur Polym J*, 2002, 38(7): 1435~1441.
- [19] George J, Tsuda S, Morita M. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1997, 35(10): 1901~1907.
- [20] 唐智荣, 黄虹, 饶炬, 等. *华东理工大学学报*, 2002, 28(6): 618~620.
- [21] Hrkach J S, Ou J, Lotan N, et al. *Macromolecules*, 1995, 28(13): 4736~4739.
- [22] Quirk R A, Chan W C, Davies M C. *Biomaterials*, 2001, 22(8): 865~872.
- [23] Cook A D, Johnson I M, Pajvani U B, et al. *Biomaterials Symp*, 1996, 2(1): 989.
- [24] Elisseff J, Ansen K, Langer R, Hrkach J. *Macromolecules*, 1997, 30(7): 2182~2184.
- [25] George J, Morita M. *Macromolecules*, 1999, 32(6): 1853~1858.
- [26] Barrera D A, Zylstra E, Lausbury P T, et al. *Macromolecules*, 1995, 28(2): 425~432.
- [27] Schakenrad J M, Dijkstra P J. *Clinical Materials*, 1991, 7(3): 253~269.
- [28] Dragoo J L, Choi J Y, Lieberman J R, et al. *J Orthop Res*, 2003, 21(4): 622~629.
- [29] Zhu H G, Ji J, Lin R Y, et al. *Biomaterials*, 2002, 23(15): 3141~3148.
- [30] Ouchi T, Hamada A, Ohya Y. *Macromol Chem Phys*, 1999, 200(2): 436~441.
- [31] Lips P A M, Broos R, Heeringen M J, et al. *Polymer*, 2005, 46(19): 7823~7833.
- [32] Deschamps A A, Claase M B, Sleijsler W J, et al. *J Control Release*, 2002, 78(1): 175~186.
- [33] Peng T, Cheng S X, Zhuo R X. *J Biomed Mater Res, Part A*, 2006, 76(1): 163~173.
- [34] Moon S I, Deguchi K, Miyamoto M, et al. *Polym Int*, 2004, 53(3): 254~258.
- [35] Wang Z Y, Zhao Y M, Wang F, et al. *J Appl Polym Sci*, 2006, 99(1): 244~252.
- [36] 杨帆, 汪朝阳, 潘育方, 等. *高分子材料科学与工程*, 2005, 21(3): 77~80.
- [37] 邢云杰, 袁茂全, 茅惠萍, 等. *上海化工*, 2006, 31(3): 15~18.

Poly(lactic Acids Modified by Amino Acid

HOU Xiaona, WANG Zhao'yang, ZHAO Haijun, LI Xiong'wu, ZHENG Lü'yun

(*Department of Chemistry, South China Normal University, Guangzhou, 510006, China*)

Abstract: In order to improve the degradation rate and cellular affinity of polylactic acid (PLA), more and more importance has been attached to the modification of PLA by amino acids. As an important modification method, copolymer poly(lactic acid-co-amino acid) (PLAA) was usually synthesized via the ring opening polymerization of cyclic intermediates, especially morpholine-2, 5-dione. At the same time, the properties and applications of different kinds of PLAA and PLAs modified by amino acid are reviewed. It is necessary to reduce the synthetic cost of PLAAs to extend their applications in the future. Since the cyclic intermediates, including morpholine-2, 5-dione were produced from lactic acid (LA) and amino acid (or its derivatives), the direct economic and effective syntheses of PLAAs using LA and amino acid as starting materials should be noticeable.

Key words: Amino acid; Poly(lactic acid) (PLA); Modification; Morpholine-2, 5-dione; Poly(lactic acid-co-amino acid) (PLAA)