

纳米水凝胶合成方法的研究进展

邹先波, 查刘生*

(东华大学纤维材料改性国家重点实验室, 上海 201620)

摘要:粒径在 1~1000nm 范围内的纳米水凝胶可用于药物输送、医学诊断、生物传感器和生物物质分离等领域,近年来受到国内外普遍关注。本文从合成纳米水凝胶的原料入手,分别从单体与交联剂聚合和聚合物后交联两个方面综述了纳米水凝胶合成方法的研究进展。通过单体与交联剂聚合合成纳米水凝胶的方法主要有三种:沉淀聚合法、反相乳液聚合法和微模板聚合法。采用聚合物后交联合成纳米水凝胶的方法主要有四种:沉淀/交联法、乳化/交联法、自组装/交联法和微模板成型/交联法。另外,对这些合成方法的优缺点进行了评述,并对生物医用纳米水凝胶合成方法的研究方向提出了一些粗浅的看法。

关键词: 纳米水凝胶; 合成方法; 研究进展

引言

纳米水凝胶(nanohydrogel 或 nanogel)是粒径通常在 1~1000nm 的水凝胶粒子,能稳定地分散在水中形成胶体体系。纳米水凝胶的分子链结构介于支化聚合物和交联网状聚合物之间,其内部为交联网状结构,表面通常为所谓毛发状的支化结构^[1]。纳米水凝胶内部具有交联网络结构,因此其稳定性比聚合物胶束、聚合物囊泡等聚合物纳米粒子要高。纳米水凝胶表面积大,表面功能基团可偶联其它有特异作用的组分。纳米水凝胶有很高的含水量,与生物组织类似,因此它有良好的生物相容性。另外,其内部可装载具有生物活性的组分,不会存在失活的风险。有些纳米水凝胶还可对外界刺激如温度、pH 值、光等产生响应而发生体积、折光指数、凝胶网络通透性等物理化学性能的变化。由于纳米水凝胶的这些特点,它在生物医学领域有良好的应用前景,如用于药物输送、医学诊断、生物传感器和生物物质分离等方面。

不同于常见的疏水性聚合物纳米粒子,纳米水凝胶内部聚合物分子链之间具有交联网络结构。构成纳米水凝胶的聚合物是亲水的,合成纳米水凝胶的原料绝大部分具有水溶性,因此很难用合成疏水性聚合物纳米粒子的方法来合成纳米水凝胶。为了满足纳米水凝胶在不同应用领域的使用要求,近十年来国内外发展了多种合成纳米水凝胶的方法,最近国外几个学者发表的综述里介绍了一些纳米水凝胶的合成方法^[2~4]。本文下面探讨一种与他们不同的分类方法来进行介绍。我们首先从合成的原料上入手,将合成纳米水凝胶的方法分为两大类:单体与交联剂聚合合成纳米水凝胶和聚合物后交联合成纳米水凝胶,然后在每一大类下根据纳米水凝胶形成的机理和工艺再分成若干小类。重点介绍每一种合成方法的特点,并评述它们存在的问题。

1 单体和交联剂聚合合成纳米水凝胶

该方法是采用某种聚合工艺,使单体和交联剂发生聚合反应一步合成纳米水凝胶。由于合成纳米水凝胶的单体和交联剂大多是水溶性的,聚合反应一般在水介质中进行,因此阴离子聚合法、阳离子聚合法、配位聚合法和开环聚合法都很少采用,主要使用的是普通的自由基聚合法,少数采用可控/活性自由基聚合法。根据纳米水凝胶形成的机理和采用的聚合工艺不同,又可将通过单体和交联剂聚合合成纳米

收稿:2011-09-20; 修回:2011-11-02;

基金项目:国家自然科学基金(51073033)和上海市教委科研创新重点项目(09ZZ67)资助;

作者简介:邹先波(1989—),男,硕士,研究方向为智能纳米水凝胶的合成;

* 通讯联系人, E-mail:lszha@dhu.edu.cn.

水凝胶的方法分为沉淀聚合法、反相乳液聚合法和微模板聚合法等三个小类,下面分别加以介绍。

1.1 沉淀聚合法

沉淀聚合法的特点是,聚合反应前体系是均相的,即所有的单体、交联剂和引发剂都溶于反应介质水中。聚合过程中生成的聚合物链增长到一定长度后发生相分离形成聚合物胶体粒子并进一步形成交联结构,最终得到纳米水凝胶。单体、交联剂和引发剂的用量都对纳米水凝胶的大小有影响。沉淀聚合法最早用于合成具有温度刺激响应性的聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)纳米水凝胶^[5,6]。Duracher 和查刘生等研究了 *N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)以及它与其它亲水单体共聚合成 PNIPAM 纳米水凝胶的机理^[7,8]。与一般的水溶性聚合物不同,PNIPAM 的水溶液存在最低临界溶解温度(LCST),约 32℃。因此采用沉淀聚合法合成 PNIPAM 纳米水凝胶,反应温度一定要大于这个温度,通常在 60~80℃之间。反应过程中,加入的热引发剂分解生成初级自由基,引发 NIPAM 和交联剂 *N,N'*-亚甲基双丙烯酰胺(MBA)聚合。当形成的 PNIPAM 自由基链增长到某一临界链长时,就会由原来的亲水链变为疏水链,产生所谓的“coil-to-globule”(从无规线团到球形粒子)的构象转变,反应体系中出现了初级粒子,这一阶段为沉淀聚合反应的成核期,如图 1 所示。初级粒子有可能通过两种途径实现粒径增长,最终形成纳米水凝胶。一是通过增溶、吸附或包埋在其中的少量 NIPAM 单体、交联剂和未发生相分离的 PNIPAM 自由基链的聚合反应来形成交联结构和实现粒子增长。另外就是由于初级粒子比表面积大,有限的表面电荷难以通过静电排斥作用来使它们稳定地分散在水中,因此初级粒子在布朗运动过程中会因碰撞而发生聚并生成更大的粒子,其内部通过进一步的聚合反应和交联反应而形成交联结构。凡是能发生自由基聚合反应、形成的聚合物水溶液存在 LCST 的单体,都可通过类似的机理,采用沉淀聚合法合成温度刺激响应性纳米水凝胶^[9]。常规的沉淀聚合法不使用乳化剂等小分子添加剂,制得的纳米水凝胶表面无污染,但粒径通常较大(>500nm),加入带电荷的亲水单体共聚或使用立体稳定剂可制备粒径较小的纳米水凝胶^[10~12]。沉淀聚合法除了通常用于合成温度刺激响应性纳米水凝胶外,最近 Oishi 等^[13]以端基为乙烯苯基的聚乙二醇为大单体,与单体 2-(*N,N*-二乙基氨基)乙基甲基丙烯酸酯(DEAMA)和交联剂双甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA)发生沉淀共聚合反应,合成了表面覆盖聚乙二醇(PEG)亲水链的 pH 刺激响应性纳米水凝胶。

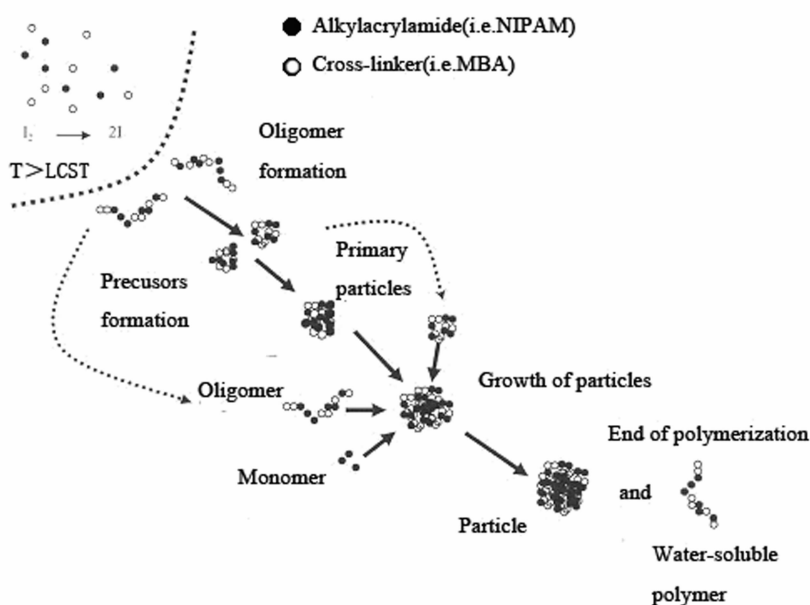


图 1 沉淀聚合法合成 PNIPAM 纳米水凝胶的机理示意图

Figure 1 Representation of the mechanism of synthesizing PNIPAM nanogels via precipitation polymerization method

沉淀聚合过程中,由于单体和交联剂的反应活性存在差异,合成的纳米水凝胶内部交联点通常分布不均匀。如果交联剂的活性比单体高,纳米水凝胶内部的交联密度比外部高。这也是导致温度刺激响应性 PNIPAM 纳米水凝胶的体积相转变温度(VPTT)范围比大块 PNIPAM 水凝胶宽的主要原因,为此查刘生课题组采用半间隙式与连续式沉淀聚合工艺以及自交联沉淀聚合法合成出了 VPTT 范围比较窄的 PNIPAM 纳米水凝胶^[14~16]。他们^[17~19]以锂蒙脱石(Hectorite)作为物理交联剂,也合成出了 VPTT 范围较窄的纳米水凝胶。纳米水凝胶中剥离的锂蒙脱石片层作为交联剂,以氢键、离子键或配位键的方式与聚合物分子链产生弱相互作用,形成的物理交联点分布均匀。

沉淀聚合法合成温度刺激响应性 PNIPAM 纳米水凝胶配方中使用的引发剂首先起着引发聚合反应的作用,另外它的分解碎片以化学键形式连接在 PNIPAM 纳米水凝胶的表面,一方面为分散在水介质中的水凝胶纳米粒子提供胶体稳定作用,另一方面赋予 PNIPAM 纳米水凝胶一些特殊的用途,如用于制备具有温度刺激响应性的胶体晶体、分离生物活性物质、作为医学检测试剂的载体等。查刘生等^[20]分别用过硫酸铵(APS)、2,2'-偶氮二(2-脒基丙烷盐酸盐)(V50)以及 4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)(ACVA)为引发剂,通过沉淀聚合法合成了表面分别带强酸型硫酸盐阴离子基团、弱酸型羧酸根阴离子基团和弱碱型脒基阳离子基团的 PNIPAM 纳米水凝胶。前一种 PNIPAM 水凝胶的表面电荷密度基本不随介质 pH 值的变化而发生变化,胶体稳定性好。而后两种 PNIPAM 纳米水凝胶表面电荷性质正好相反,电荷密度和胶体稳定性都有明显的 pH 依赖性。

沉淀聚合法的一个特点是可以利用其它胶体粒子作为模板或种子,将具有刺激响应性的聚合物包覆在模板粒子上,形成多重刺激响应性或具有多功能的复合纳米水凝胶^[21]。查刘生等^[22]采用这种方法首先将具有交联结构的 PNIPAM 聚合物包覆在经过表面改性的二氧化硅胶体粒子上,然后通过 HF 酸除去二氧化硅粒子模板,首次得到具有中空结构的温度刺激响应性纳米水凝胶。纳米水凝胶的空穴大小可由模板的尺寸来控制,改变单体与模板的质量配比可调节空心纳米水凝胶壳层的厚度。空心纳米水凝胶在 32℃ 左右温度发生体积相转变,相转变前后的体积溶胀比由交联剂(MBA)用量决定。与普通的聚合物空心微球相比,智能空心纳米水凝胶壳层的渗透性可以响应外界刺激发生变化,从而可达到对客体分子进行可控包埋和释放的目的。他们最近还采用类似的方法合成了具有互穿聚合物网络(IPN)结构的 pH/温度双重刺激响应性空心纳米水凝胶^[23],通过调节环境温度可对空心纳米水凝胶装载药物,而通过改变环境 pH 值能控制药物释放的速率^[24],如图 2 所示。

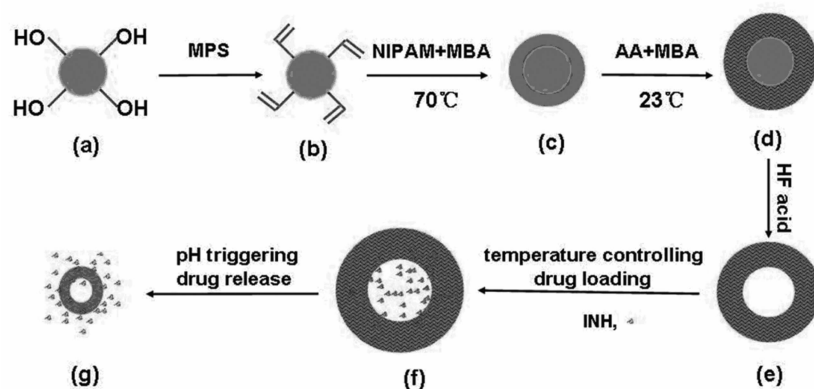


图 2 具有互穿网络结构的 pH/温度双重刺激响应性空心纳米水凝胶制备路线及其可控装载和释放药物的示意图

Figure 2 Representation of preparing pH/temperature dual stimuli-responsive hollow nanogels with interpenetrating polymer network structure and their controlled drug loading and drug releasing

1.2 反相乳液聚合法

合成纳米水凝胶的单体和交联剂绝大多数都是亲水的,因此可以在油溶性乳化剂的存在下,采用适当的乳化方法(如机械搅拌乳化、均质乳化、膜乳化或微流体乳化等)将这些原料形成的水溶液分散在有

机溶剂中制成 W/O 型反相乳液,然后引发单体和交联剂发生聚合反应,除去有机溶剂和乳化剂后,最终可得到能稳定地分散在水介质中的纳米水凝胶^[25],如图 3 所示。由于聚合反应是在分散相液滴中进行,没有类似沉淀聚合法的成核过程,因此这种方法合成的纳米水凝胶的交联点分布比较均匀。传统反相乳液聚合法合成的水凝胶粒子比较大,通常在微米级,细乳液聚合法可合成粒径小于 $1\mu\text{m}$ 的纳米水凝胶,微乳液聚合法合成的纳米水凝胶尺寸更小,一般小于 100nm 。另外,由于聚合反应发生在微小的水溶液液滴中,可在室温下采用氧化-还原引发体系等比较温和的反应条件,因此有利于在纳米水凝胶中包埋生物活性组分^[26]。该方法的缺点是采用有机溶剂作为反应介质,细乳液或微乳液聚合反应配方中会使用到较多的乳化剂和助乳化剂,这样给纳米水凝胶的纯化带来很大困难。

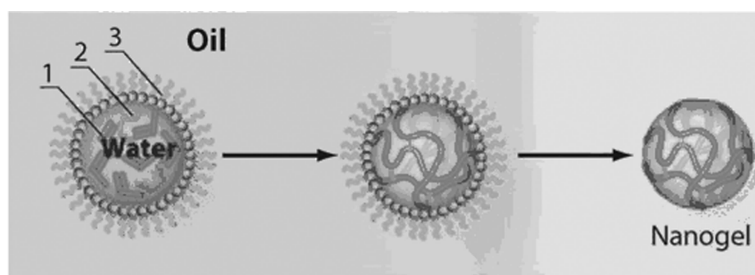


图3 反相乳液聚合法合成纳米水凝胶的示意图

1:单体;2:交联剂;3:表面活性剂

Figure 3 Representation of synthesizing nanogels via inverse emulsion polymerization method

Bouillt 等^[27]采用丙烯酸(AAm)和丙烯酸(AA)为单体,通过反相微乳液聚合法合成了两类具有不同化学结构的纳米水凝胶:一类是由两种单体和交联剂共聚形成的 $\text{poly}(\text{AA-co-AAm})$ 共聚物纳米水凝胶,另一类是由两种单体分别聚合得到的两种均聚物通过氢键作用形成的具有互穿聚合物网络(IPN)结构的纳米水凝胶。两类纳米水凝胶都有温度刺激响应性,只不过具有 IPN 结构的纳米水凝胶的体积相转变温度范围更窄一些。另外,它们还都有 pH 刺激响应性。Owens III 等^[28]采用类似的方法也制得具有温度刺激响应性的纳米水凝胶。Deen 等^[29]在 O/W 型反相微乳液体系中使 *N*-丙烯酰基-*N'*-甲基哌嗪与甲基丙烯酸甲酯共聚制得具有 pH 刺激响应性的纳米水凝胶。纳米水凝胶在酸性水溶液中发生溶胀,而在碱性溶液中产生收缩。Matyjaszewski 课题组^[30]在反相细乳液体系里通过原子转移自由基聚合法(ATRP)合成了以二硫键为交联点的聚甲基丙烯酸聚乙二醇单甲醚酯(OEOMA)纳米水凝胶,该纳米水凝胶在细胞内遇到还原性物质如谷胱甘肽可发生降解。与常规的反相细乳液自由基聚合法相比,反相细乳液中采用 ATRP 等活性自由基聚合法合成的纳米水凝胶的胶体稳定性更高、大小分布窄、交联点分布均匀、结构组成可控。制得的纳米水凝胶表面存在的大量活性基团还可用来偶联其它活性组分,如生物素等^[31]。如果采用这种方法以可降解的交联剂合成纳米水凝胶,其降解产物的分子量分布窄,有利于被人体代谢掉。

采用膜乳化技术可制得单分散的纳米水凝胶^[32]。受到乳化膜孔径的限制,这种方法难以制备粒径在 100nm 以下的纳米水凝胶。微流体乳化技术使用的设备可能要更复杂一些,它是将分开通过微通道输送的单体、交联剂和引发剂水溶液与连续有机相在逐渐变细的会合部位中混合并乳化形成 W/O 型乳液,再原位聚合即形成纳米水凝胶。微通道大小、溶液流动的速度和聚合反应时间对纳米水凝胶的形状和大小有影响^[33]。

1.3 微模板聚合法

该方法是将单体与交联剂的水溶液加入到微模板中,然后通过化学引发或光引发的方法使微模板中的单体和交联剂发生自由基聚合反应,最后将形成的水凝胶纳米粒子从微模板中分离出来。这种方法的优点是能制备具有不同形状的纳米水凝胶^[34]。另外这种方法还能比较容易地包埋细胞或其它生物活性组分。不过受微模板大小的限制,这种方法难以制备尺寸比较小的纳米水凝胶。

光刻微模板聚合法是将可形成纳米水凝胶的单体和交联剂与光引发剂混合后涂覆在一个非润湿的

基板上,再加上一层具有微孔洞的非润湿模板。然后用特定波长的光照射,光线照在微孔洞上可引发其中的单体和交联剂发生自由基聚合反应,最终形成与微孔洞形状成互补关系的单分散水凝胶粒子^[35],如图 4 所示。光刻微模板聚合法最突出的特点就是能够很好地控制纳米水凝胶的尺寸、形状和组成,也有利于包埋药物和生物活性大分子。用此方法合成的纳米水凝胶粒径可达到 200nm 以内,可以有梯形、棒状、锥形、箭头状等不同的形状。不过该法对模板表面和基板表面的要求比较高,要求与纳米水凝胶粒子之间没有粘附作用,易分离出来。另外,形成的纳米水凝胶粒子之间没有互相连接的膜,需形成独立的水凝胶粒子,这就要求水凝胶前驱体对模板和基板表面都不会产生润湿作用。聚甲基硅氧烷和可光固化的全氟聚醚都是可选的模板和基板材料。

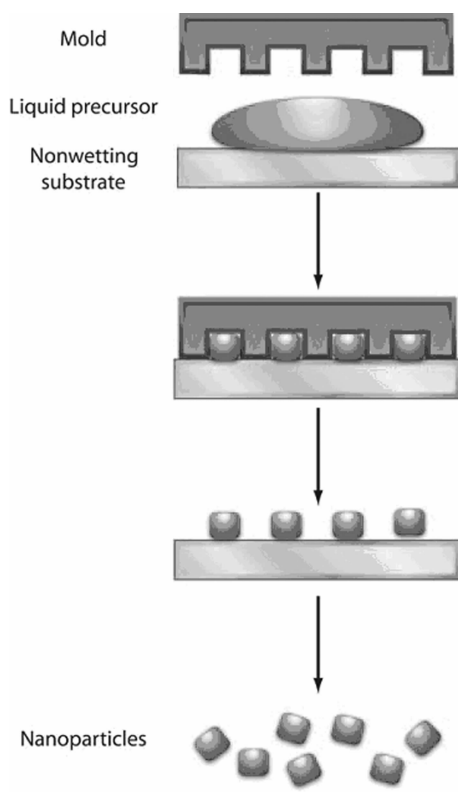


图 4 光刻微模板聚合法制备纳米水凝胶的示意图

Figure 4 Schematic of preparing nanogels via photolithographic micromould polymerization method

凹槽微模板聚合法与光刻微模板聚合法类似,首先将形成水凝胶的单体和交联剂水溶液装入具有凹槽的微模板中,再用光照射使其聚合形成具有固定尺寸和形状的水凝胶粒子^[36]。Yeh 等^[37]将哺乳动物细胞与形成水凝胶的大单体甲基丙烯酰基透明质酸、交联剂双丙烯酸乙二醇酯和光敏剂混合在一起,倒入由聚甲基硅氧烷制得的微模板中,再用紫外光辐照进行光交联反应,制得有四角棱柱体、盘状和串珠状等形状的载细胞纳米水凝胶。

2 聚合物后交联合成纳米水凝胶

这种方法是先将聚合物或其水溶液通过一定的工艺形成聚合物纳米粒子,再利用化学交联或光交联等办法使粒子内的聚合物分子链之间产生交联结构,最终得到纳米水凝胶。这种方法尤其适合合成基于天然聚合物的纳米水凝胶^[38]。根据事先形成聚合物纳米粒子的机理不同,又可将该方法分为以下几类:沉淀/交联法、乳化/交联法、自组装/交联法和微模板成型/交联法。

2.1 沉淀/交联法

沉淀/交联法是通过加热、调节 pH 值或离子强度等方法使某些水溶性聚合物从均相的水溶液中沉淀出来形成纳米粒子,然后采用化学交联或光交联等交联反应使粒子内聚合物产生交联结构,从而制得

纳米水凝胶。具有 LCST 的聚合物水溶液加热到其 LCST 以上温度时,聚合物就会从水介质中沉淀出来形成纳米粒子,然后通过交联反应得到纳米水凝胶。如 Lu 等^[39,40]采用沉淀/交联法制备出由天然聚合物羟丙基纤维素(HPC)组成的温度刺激响应性纳米水凝胶。他们将含十二烷基三甲基溴化铵(DTAB)表面活性剂和 HPC 的水溶液加热到其 LCST(41℃)以上温度,HPC 就会从水溶液中沉淀出来形成聚合物纳米粒子,DTAB 为其提供胶体稳定作用。然后加入交联剂二乙烯基亚砷(DVS),使粒子中 HPC 分子链之间形成交联结构。制得的纳米水凝胶的粒径与使用的 DTAB 浓度、HPC 浓度、温度和加热历史等因素有关。Xia 等^[41]在未加乳化剂的盐溶液中也制得 HPC 纳米水凝胶,其大小与分布与盐浓度、HPC 浓度和温度有关。HPC 水溶液的 LCST 随着水溶液中 NaCl 浓度的增加而下降。当 NaCl 浓度在 1.3~1.4M 这样窄的浓度范围内时,室温下 HPC 就能沉淀出来形成聚合物纳米粒子。然后用 DVS 通过交联反应产生具有交联结构的纳米水凝胶。用 DVS 做交联剂制备 HPC 纳米水凝胶需要在 pH=12 的强碱性条件下,不利于包埋生物活性组分,形成的交联点在生理条件下不易降解。为此 Cai 等^[42]首先对 HPC 分子链进行改性,使其侧链通过可降解的酯基接上乙烯基基团或直接接上丙烯酸酯基基团。然后在 HPC 水溶液的 LCST 以上温度引发自由基聚合反应使 HPC 分子链之间形成交联结构,合成得到 HPC 纳米水凝胶。Shen 等在浓度较稀的壳聚糖(CS)水溶液中加入乙二胺二乙酸二乙醛(EDTAA)交联剂,制备出粒径为 70~80nm 的 pH 刺激响应性纳米水凝胶^[43]。该纳米水凝胶在 pH<4.8 时带正电荷,而在 pH>5.2 时带负电荷,因此水介质 pH 值的变化能使其表面电荷性质发生翻转。如果在浓度较稀的 CS 水溶液中加入某些特定结构的聚电解质,也能通过静电相互作用形成具有物理交联点的纳米水凝胶^[44]。该方法制备纳米水凝胶使用的水溶性聚合物浓度不能太高,否则易形成大块水凝胶(Hydrogel),因此这种制备方法的效率比较低。

2.2 乳化/交联法

这种方法首先将合成纳米水凝胶的聚合物溶解在水中,然后在油性表面活性剂的作用下,采用适当的乳化方法(如机械搅拌乳化、均质乳化、膜乳化或微流体乳化等)将形成的聚合物水溶液分散在有机溶剂中制成 W/O 型反相乳液,再加入水溶性交联剂,使水溶液分散相内的聚合物之间发生交联反应,除去有机溶剂和表面活性剂后,最终得到能稳定地分散在水中的纳米水凝胶。如果加入量更大的乳化剂和助乳化剂,聚合物水溶液分散在有机溶剂中可形成 W/O 型反相细乳液或处于热力学稳定状态的 W/O 型反相微乳液,就能合成出粒径很小的纳米水凝胶。图 5 所示是将明胶水溶液在超声波的作用下乳化成细乳液,然后加入戊二醛做交联剂,最后得到纳米水凝胶^[45]。Mitra 等^[46]将葡聚糖偶合的阿霉素与壳聚糖形成的水溶液分散在有机溶剂中形成微乳液,加入交联剂后制得可用于输送抗癌药物的 pH 刺激响应性纳米水凝胶。聚合物之间的交联反应发生在微小的水溶液液滴中,可采用比较温和的反应条件,因此有利于在纳米水凝胶中包埋生物活性组分。与反相乳液聚合法类似,该方法的缺点是用到量较多的有机溶剂、乳化剂和助乳化剂,这样给纳米水凝胶的纯化带来很大的困难。

采用膜乳化法也可将聚合物水溶液分散在有机溶剂中形成 W/O 型反相乳液,再通过交联反应制得单分散性好的纳米水凝胶^[47]。受到聚合物水溶液粘度高和膜孔径以及膜强度的影响,该方法难以制备粒径比较小的纳米水凝胶。不过这种方法可方便地将有生物活性的大分子包埋在纳米水凝胶中^[48]。采用微流体乳化技术也可制备纳米水凝胶,如 Zhang 等^[49]采用微流体乳化的方法,分别通过内部 Ca^{2+} 和外部 Ca^{2+} 交联的方法合成出由海藻酸构成的纳米水凝胶。相对于内部 Ca^{2+} 交联的方法来说,外部 Ca^{2+} 交联法制得的纳米水凝胶更稳定,形态结构也更容易控制。

2.3 自组装/交联法

分子自组装是指分子通过非共价键作用自发形成具有热力学稳定性且具有明确有序结构的聚集体的过程,驱动分子自组装过程的作用力包括氢键作用、静电相互作用、疏水相互作用、范德华力等。具有特定结构的水溶性聚合物通过这些弱相互作用的驱动就能自组装成纳米水凝胶^[50]。纳米水凝胶中形成的物理交联点不够稳定,在高温或高盐浓度等环境条件下易发生解离。如果采用化学交联或光交联等方法使自组装形成的纳米水凝胶具有化学交联结构,就能显著地提高它的稳定性。如果采用二硫键为交联

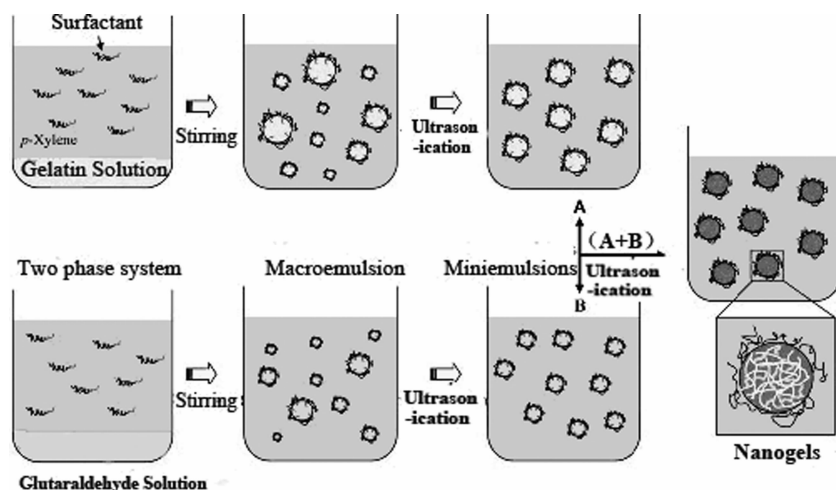


图 5 乳化/交联法制备纳米水凝胶的示意图

Figure 5 Representation of preparing nanogels via emulsification/crosslinking method

点,制得的纳米水凝胶还能识别特定的还原性物质,如细胞中的谷胱甘肽等发生降解^[51]。自组装/交联法合成纳米水凝胶的条件比较温和,一般在水介质中进行,因此有利于其中包埋蛋白质等生物活性组分^[52]。通过选择适当的聚合物浓度和环境参数如温度、pH 值和离子强度等可控制组装形成的纳米水凝胶尺寸。如果采用合成的两亲性聚合物通过自组装/交联法来制备纳米水凝胶,存在两亲性聚合物合成工艺复杂和纳米水凝胶制备效率低等问题。

自组装-交联法尤其适合用于制备基于天然聚合物的纳米水凝胶^[53]。天然多糖分子链上有很多羟基,用 PAA 等含羧基的聚合物对其进行接枝改性,生成的接枝共聚物在水介质中通过氢键作用自组装并进一步发生交联反应就能得到纳米水凝胶。Dou 和 Jiang^[54]用 PAA 接枝改性羟乙基纤维素(HEC),得到的接枝共聚物(HEC-g-PAA)在水介质中自组装为聚合物纳米粒子,再用含氨基的交联剂使纳米粒子中的 PAA 分子链形成交联结构,最终得到具有 pH 刺激响应性的纳米水凝胶。HPC 经 PAA 接枝改性后生成的接枝共聚物,在水介质中自组装并经化学交联反应制备的纳米水凝胶具有温度刺激响应性^[55]。Dou 等^[56]还在自组装前就加入交联剂,一次性地通过接枝聚合-自组装-交联反应过程合成出基于葡聚糖(Dex)、HEC 和 HPC 的 pH 刺激响应性纳米水凝胶。Morimoto 等^[57]采用可逆加成-断裂转移(RAFT)聚合法在支链淀粉(PuL)分子链上接枝分子量在 800~40000g/mol 的短 PNIPAM 支链,PNIPAM 支链以巯基基团(-SH)封端。当水介质的温度超过 PNIPAM 支链的 LCST 时,溶解在其中的 PuL-g-PNIPAM-SH 接枝共聚物会因 PNIPAM 支链的疏水相互作用而自组装为粒径在 40~50nm 范围内的纳米水凝胶,如图 6 所示。在氧气的作用下,纳米水凝胶中 PNIPAM 支链末端的 -SH 基团之间因氧化作用而产生二硫(-S-S-)键,结果在纳米水凝胶中形成新的化学交联点。该交联点在某些还原剂的存在下又会发生断裂,重新生成两个 -SH 基团。因此最终得到的纳米水凝胶既有温度刺激响应性,又可识别特定的还原性物质而发生降解。Chen 等^[58]在含 HPC、AA 和 MBA 的水溶液中,引发 AA 和 MBA 产生自由基聚合反应,结果形成表面为多孔结构和具有半互穿聚合物网络(semi-IPN)结构的 pH/温度双重刺激响应性纳米水凝胶。自由基聚合反应形成的可提供质子的 PAA 分子链与可接受质子的 HPC 分子链之间的氢键作用是形成纳米水凝胶的驱动力。Yusa 等^[59]首先采用 RAFT 活性自由基聚合法合成由 PEG 与聚(2-(二乙基氨基)乙基甲基丙烯酸酯-2-肉桂酰基氧乙基丙烯酸酯)形成的嵌段共聚物(PEG-b-P(DEAEMA)/CEA),在 pH>7 的条件下,该嵌段共聚物自组装形成聚合物胶束,然后通过光照使胶束内聚合物分子链上的肉桂酰基之间产生交联反应,形成纳米水凝胶。该纳米水凝胶具有 pH 刺激响应性,碱性条件下可增溶疏水性药物,酸性条件下可释放包埋的药物。

2.4 微模板成型/交联法

该方法是将形成纳米水凝胶的聚合物前驱体加入到微模板中,然后通过化学交联或光交联等方法最

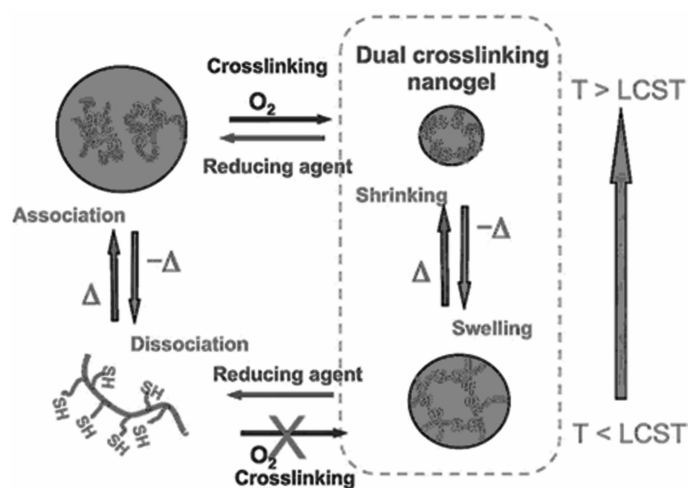


图 6 PNIPAM-*g*-PuL 接枝共聚物通过自组装/交联法形成纳米水凝胶的示意图

Figure 6 Schematic of forming the nanogels via self-assembly/crosslinking of PNIPAM-*g*-PuL graft copolymer

终制得纳米水凝胶。一种制备纳米水凝胶的微模板成型/交联法被称作“在非润湿模板中复制粒子 (particle replication in nonwetting templates, PRINT)”法,如图 7 所示。该方法使用可光固化的全氟聚醚为模板来印制大小、形状和组成都能有效控制的单分散纳米水凝胶粒子^[60~62]。Gratton 等^[63]用这种方法来制备不同大小、形状和表面化学性质的纳米水凝胶,探讨这些因素对细胞内吞纳米水凝胶的影响,结果发现表面为阳离子的棒状纳米水凝胶最容易被吞噬。Ito 等^[64]采用这种方法制备了一种具有 pH 刺激响应性的纳米水凝胶,他们采用四叠氮苯胺修饰的聚丙烯酸为形成水凝胶的前驱体。制得的纳米水凝胶形状与所用遮挡板的孔洞形状成互补关系,其 pH 刺激响应性与前驱体中四叠氮苯胺的含量有关,这是由于四叠氮苯胺基团在光引发下发生交联反应形成了纳米水凝胶的交联点。

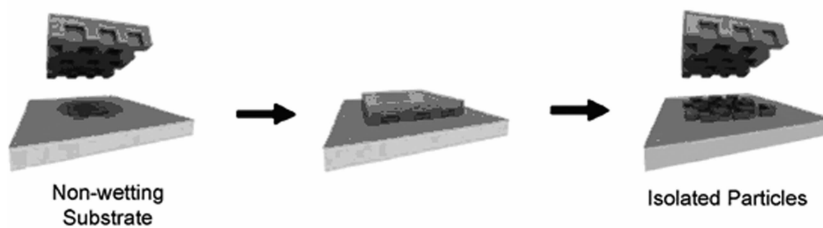


图 7 PRINT 法制备纳米水凝胶的示意图

Figure 7 Schematic of preparing nanogels via PRINT method

脂质体是由两亲性的磷脂分子通过自组装形成的具有双层壁结构的空心囊泡,其空腔也可作为微模板来制备纳米水凝胶。如 Hong 等^[65]以具有纳米尺寸的脂质体内核为模板,首先将海藻酸钠包覆在脂质体的核内,然后加入含 Ca^{2+} 的水溶液。当溶液温度超过脂质体的熔点时,溶液中的 Ca^{2+} 会通过脂质体壳层进入核内,与海藻酸钠发生交联反应。加入表面活性剂除去表面的脂质体后得到粒径在 120~200nm 的海藻酸纳米水凝胶。该纳米水凝胶能响应溶液中离子强度的变化而产生响应。

3 结束语

纳米水凝胶作为一种新型的聚合物纳米材料,近年来发展很快,取得了不少有突破性的研究成果。尤其是智能纳米水凝胶的研究受到更多的关注,这是由于它在生物医学领域有诱人的应用前景,如用于药物靶向输送与可控释放、基因转染、医学诊断、生物传感器和生物物质的分离与纯化等^[66~68]。因此,在研究智能纳米水凝胶的合成方法时,需要考虑以下几个方面。首先,纳米水凝胶的表面性质很重要,在人体内要避免吸附蛋白质或血细胞,以免被内皮细胞过早吞噬。另外利用纳米水凝胶表面的功能基团可以

偶联具有特异识别作用的配体,它能识别病变细胞上的受体在药物输送上起到靶向作用。其次用作药物输送的纳米水凝胶的粒径最好小于 200nm,这样有利于纳米水凝胶穿过细胞膜而把药物送到病变细胞内部,同时减少被单核噬菌细胞摄取的可能,延长在血液中的循环时间。最后,纳米水凝胶要能可生物降解,使其完成相应的任务后易从人体内代谢掉。使用天然聚合物制备的纳米水凝胶易生物降解,另外使用可生物降解的交联剂来合成纳米水凝胶也能达到这一目的。

参考文献:

- [1] Raemdonck K, Demeester J, Smedt S D. *Soft Matter*, 2009, 5: 707.
- [2] Nicolas S, Jutta R. *Polym Chem*, 2010, 1(7): 965.
- [3] Motornov M, Roiter Y, Tokarev I, Minko S. *Prog Polym Sci*, 2010, 35(1-2): 174.
- [4] Ramos J, Imaz A, Fernandez J C, Barros L B, Estelrich J, Perez M Q, Forcada J. *Soft Matter*, 2011, 7(11): 5067.
- [5] Jung K O, Drumright R, Siegwart D J. *Prog Polym Sci*, 2008, 33(4): 448.
- [6] Pelton R. *Adv Colloid Interface Sci*, 2000, 85(1): 1.
- [7] Duracher D, Elaissari A, Pichot C. *J Polym Sci*, 1999, 37(12): 1823.
- [8] Zhang Y, Zha L S, Fu S K. *J Appl Polym Sci*, 2004, 92: 839.
- [9] Hu Z B, Cai T, Chi C L. *Soft Matter*, 2010, 6: 2115.
- [10] 张福全, 张莉, 赵辉鹏, 杨明, 李兰, 查刘生. 合成技术及应用, 2009, 24(4): 14.
- [11] 蒋小锋, 杨军, 张莉, 查刘生. 合成技术及应用, 2008, 23(1): 26.
- [12] Zha L S, Hu J H, Wang C C, Fu S K, Luo M F. *Colloid Polym Sci*, 2002, 280(12): 1116.
- [13] Oishi M, Nagasaki Y. *React Funct Polym*, 2007, 67(11): 662.
- [14] 顾婷, 刘晓云, 赵辉鹏, 李兰, 查刘生. 合成技术及应用, 2007, 22(1): 4.
- [15] 顾婷, 查刘生. 功能高分子学报, 2007, 19-20(3): 286.
- [16] Zhang Q S, Zha L S, Ma J H, Liang B R. *J Colloid Interface Sci*, 2009, 330(2): 330.
- [17] Zhang Q S, Lu P, Zha L S, Ma J H, Liang B R. *Journal of Donghua University*, 2006, 23(5): 36.
- [18] Zhang Q S, Zha L S, Ma J H, Liang B R. *Macromol Rapid Commun*, 2007, 28(1): 116.
- [19] Zhang Q S, Tang Y C, Zha L S, Ma J H, Liang B R. *Eur Polym J*, 2008, 44(5): 1358.
- [20] Bao L Y, Zha L S. *J macromol sci*, 2006, 43(11): 1765.
- [21] Hendrickson G R, Smith M H, South A B, Lyon L A. *Adv Funct mater*, 2010, 20(11): 1697.
- [22] Zha L S, Zhang Y, Yang W L, Fu S K. *Adv Mater*, 2002, 14(15): 1090.
- [23] Xing Z M, Wang C L, Yan J, Zhang L, Zha L S. *Colloid Polym Sci*, 2010, 288(18): 1723.
- [24] Xing Z M, Wang C L, Yan J, Zhang L, Li L, Zha L S. *Soft Matter*, 2011, 7(18): 7992.
- [25] Averick S E, Magenau A, Simakova A, Woodman B F, Seong A, Matyjaszewski K. *Polym Chem*, 2011, 2(7): 1476.
- [26] Mitra S, Gaur U, Ghosh P C, Maitra A N. *J Controlled Release*, 2001, 74(1-3): 317.
- [27] Bouillot P, Vincent B. *Colloid Polym Sci* 2000, 278(1): 74.
- [28] Owens D E, Jian Y C, Justin E F, Brandon V S, Chen Y H, Peppas N A. *Macromolecules*, 2007, 40(20): 7306.
- [29] Deen G R, Gan L H. *J Dispersion Sci Technol*, 2008, 29: 431.
- [30] Jung K O, Tang C B, Gao H F, Tsarevsky N V, Matyjaszewski K. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(16): 5578.
- [31] Siegwart D J, Jung K O, Matyjaszewski K. DOI: 10. 1016/J Prog Polym Sci, 2011. 08. 001.
- [32] Dai H J, Chen Q, Qin H L, Guan Y, Shen D Y, Hua Y Q, Tang Y L, Xu J. *Macromolecules*, 2006, 39(19): 6584.
- [33] Seiffert S, Weitz D A. *Soft Matter*, 2010, 6(14): 3184.
- [34] Oudshoorn M H M, Penterman R, Rissmann R, Bouwstra J A, Broer D J, Hennink W E. *J Controlled Release*, 2008, 132(3): 31.
- [35] Rivest C, Morrison D W G, Ni B, Rubin J, Yadav V, Mahdavi A, Karp J M, Khademhosseini A. *J Mech Mater Struct*, 2007, 2(6): 1103.
- [36] Oudshoorn M H M, Penterman R, Rissmann R, Bouwstra J A, Broer D J, Hennink W E. *Langmuir*, 2007, 23(23): 11819.
- [37] Yeh J, Ling Y B, Karp J M, Gantz J, Chandawarkar A, Eng G, Blumling J, Langer R, Khademhosseini A. *Biomaterials*, 2006, 27(31): 5391.
- [38] Jung K O, Lee D, Park J M. *Prog Polym Sci*, 2009, 34(12): 1261.
- [39] Lu X H, Hu Z B, Gao J. *Macromolecules*, 2000, 33(23): 8698.
- [40] Gao J, Haidar G, Lu X H, Hu Z B. *Macromolecules*, 2001, 34(7): 2242.
- [41] Xia X H, Tang S J, Lu X H, Hu Z B. *Macromolecules*, 2003, 36(10): 3695.

- [42] Cai T, Hu Z B. *Macromolecules*, 2003, 36(17): 6559.
- [43] Shen X C, Zhang L Y, Jiang X Q, Guo J. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46(37): 7104.
- [44] Boddohi S, Moore N, Johnson P A, Kipper M J. *Biomacromolecules*, 2009, 10(6): 1402.
- [45] Ethirajan A, Schoeller K, Musyanovych A, Ziener U, Landfester K. *Biomacromolecules*, 2008, 9(9): 2383.
- [46] Mitra S, Gaur U, Ghosh P C, Maitra A N. *J Controlled Release*, 2001, 74(1-3): 317.
- [47] Vladislavjevic G T, Williams R A. *Adv Colloid Interface Sci*, 2005, 113(1): 1.
- [48] Wang L Y, Gu Y H, Zhou Q Z, Ma G H, Wan Y H, Su Z G. *Colloid Surf B*, 2006, 50(2): 126.
- [49] Zhang H, Tumarkin E, Sullan R M A, Walker G C, Kumacheva E. *Macromol Rapid Commun*, 2007, 28(5): 527.
- [50] Kabanov A V, Vinogradov S V. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48(30): 5418.
- [51] Meng F H, Hennink W E, Zhong Z Y. *Biomaterials*, 2009, 30(12): 2180.
- [52] Sawada S, Akiyoshi K. *Macromol Biosci*, 2010, 10(4): 353.
- [53] Jung K O, Lee D, Park J M. *Prog Polym Sci*, 2009, 34(12): 1261.
- [54] Dou H J, Jiang M. *Polym Int*, 2007, 56(10): 1206.
- [55] Dou H J, Yang W H, Tao K, Li W W, Sun K. *Langmuir*, 2010, 26(7): 5022.
- [56] Dou H J, Tang M H, Yang W H, Sun K. *Colloid Polym Sci*, 2007, 285(9): 1043.
- [57] Morimoto N, Qiu X P, Winni F M, Akiyoshi K. *Macromolecules*, 2008, 41(16): 5985.
- [58] Chen Y, Ding D, Mao Z Q, He Y F, Hu Y, Wu W, Jiang X Q. *Biomacromolecules*, 2008, 9(10): 2609.
- [59] Yusa S, Sugahara M, Endo T, Morishima Y. *Langmuir*, 2009, 25(9): 5258.
- [60] Napier M E, Desimone J M. *Polym Rev*, 2007, 47(3): 321.
- [61] Rolland J P, Maynor B W, Euliss L E, Exner A E, Denison G M, Desimone J M. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(28): 10096.
- [62] Euliss L E, Dupont J A, Gratton S, Desimone J. *Chem Soc Rev*, 2006, 35(11): 1095.
- [63] Gratton S E A, Ropp P A, Pohlhaus P D, Luft J C, Madden V J, Napier M E, Desimone J M. *P Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(33): 11613.
- [64] Ito Y. *J Intell Mater Syst Struct*, 1999, 10(7): 541.
- [65] Hong J S, Vreeland W N, Lacerda S H D, Locascio L E, Gaitan M, Raghavan S R. *Langmuir*, 2008, 24(8): 4092.
- [66] Zha L S, Banik B, Alexis F. *Soft Matter*, 2011, 7(13): 5908.
- [67] Thorne J B, Vine G J, Snowden M J. *Colloid Polym Sci*, 2011, 289(5-6): 625.
- [68] Cheng R, Feng F, Meng F H, Deng C, Jan F J, Zhong Z Y. *J Control Release*, 2011, 152(1): 2.

The Research Progress of Nanogel Synthesizing Methods

ZOU Xian-bo, ZHA Liu-sheng

(*State Key Laboratory for Modification of Chemical Fibers and Polymer Materials*,
Donghua University, Shanghai 201620, China)

Abstract: Nanogels with particle sizes ranging from 1 to 1000 nm have attracted worldwide attention due to their potential applications in drug delivery, medical diagnosis, biosensor, bioseparation, etc. This review describes the research progress of nanogels synthesizing methods based on their raw materials, including polymerization of monomers with crosslinkers and post-crosslinking of polymers. The former can be categorized into three kinds of methods: precipitation polymerization, inverse emulsion polymerization and micromold polymerization. The latter can be classified into four kinds of methods: precipitation/crosslinking, emulsion/crosslinking, micromolding/crosslinking and self-assembly/crosslinking. Furthermore, the advantages and disadvantages of these methods are reviewed, and some viewpoints on synthesizing the nanogels for biomedical applications are put forward.

Key words: Nanogel; Synthesis method; Research progress