

高分子季铵盐抗菌材料研究进展

林 松*,杨荆泉,田 涛,郝丽梅,吴金辉,祁建城
(中国人民解放军军事医学科学院卫生装备研究所,天津 300161)

摘要:近年来,随着人们生活水平和卫生意识的提高,新型抗菌材料的研究和开发逐渐受到学术界和工业界的重视。高分子抗菌材料由于其官能团密度高、抗菌作用时效长、毒性低、对人体刺激性小、同时还易于功能化修饰等特点,正成为当前科学研究和应用开发的一个热点,其中又以高分子季铵盐类抗菌材料研究较为广泛。本文按照季铵盐的结构特点分类,综述了近年来高分子季铵盐抗菌材料领域的相关研究和应用进展,并对这类材料的未来发展趋势和研究热点进行了展望。

关键词: 高分子季铵盐; 抗菌材料; 树枝状聚合物

引言

近年来伴随着频发的公共安全卫生事件,如何有效控制和消灭有害细菌及病毒的生长和传播,依然是一项与人类健康息息相关的重要课题^[1]。抗菌制品被公认为是具有广泛发展前景的新型健康产品之一,抗菌塑料、抗菌陶瓷、抗菌纤维以及抗菌涂料等抗菌产品可以广泛的应用在家用电器、日用品、纺织服装和建筑材料等领域^[2]。研制新型高效的抗菌材料对保持民众健康以及增强军民两用卫生制品的防护效果意义重大^[3]。基于此,在军用和民用领域新型抗菌材料研发引起越来越多研究者的兴趣^[4]。

所谓“抗菌”是指在一定时间内具有杀灭或抑制细菌、真菌等微生物的生长、繁殖及其活性的作用,包含抑菌和杀菌两个层次的概念;“抗菌材料”是指具有杀灭和(或)抑制微生物(特别是致病微生物)生长的一类功能材料的总称^[5]。抗菌材料按照功能组分一般可分为无机类、有机小分子类、天然分子类和高分子类抗菌材料,其中高分子抗菌材料不但延长了抗菌剂的作用时效,减少对环境的污染,而且高分子抗菌剂不会渗透进人的皮肤,刺激性小,同时还增强了抗菌性能和选择性^[6,7]。因此,高分子抗菌材料的合成和应用正成为当前科学研究和开发的一个热点。

表 1 抗菌剂的分类和特点^[8]
Table 1 The classification and characteristics of various antimicrobials^[8]

类别	优点	缺点
无机抗菌剂	耐热性好、抗菌谱广、有效抗菌期长、不易产生耐药性	易变色、制造困难、工艺复杂、生产过程涉及重金属离子易对环境产生污染
有机抗菌剂	杀菌速度快、加工方便、颜色稳定性好	耐热性差、易在溶剂环境中析出而失效、易产生耐药性、分解产物经常有毒
天然抗菌剂	抗菌效率高、安全无毒	加工困难、耐热性差、来源受限
高分子抗菌剂	长效、广谱、刺激性小、结构多样、种类丰富	研究处于起步阶段,抗菌机制不明确,成本较高

表 1 所示为无机抗菌剂、有机小分子、天然分子和高分子抗菌剂的特性比较。按照抗菌基团的不同,目前研究得较多的高分子抗菌材料有季铵盐类、季磷盐类、有机锡类、卤代胺类、胍盐类、壳聚糖类及其衍

收稿:2011-07-22; 修回:2011-09-11;
基金项目:国家自然科学基金资助项目(资助号:50903090);
作者简介:林松(1980—),男,辽宁沈阳人,博士,助理研究员,研究方向为新型高分子抗菌材料。E-mail: lynch163@163.com;
* 通讯联系人,E-mail:lynch163@163.com.

生物等 6 类^[9], 其中又以高分子季铵盐类抗菌材料研究较为广泛^[10~12]。本文将就近年来具有代表性的新型高分子季铵盐抗菌材料结构功能特点、实际应用和发展趋势进行综述性介绍。

1 有机高分子季铵盐研究

1.1 开链高分子季铵盐研究

Ikeda 等^[13]研究了主链为聚苯乙烯结构的阳离子季铵盐型抗菌材料不同取代基对抗菌效果的影响(见图 1), 发现取代基为十二烷基的分子结构具有最强的抗菌性能, 与小分子季铵盐型抗菌剂烷基链的原子数为 10~14 时, 相应抗菌分子的抗菌性能最大的结论类似^[14]。

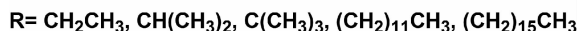
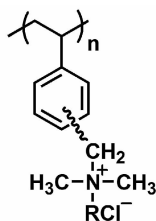


图 1 长链烷基高分子季铵盐抗菌剂结构示意图^[13]

Figure 1 The structures of some long-chain alkyl PQA^[13]

中山大学符若文课题组^[15]分别用苄基氯(BC)、正丁基溴(BB)、十二烷基溴(DB)以及十六烷基溴(HB), 将 N,N'-二甲基甲基丙烯酸胺基乙酯(DMAEMA)季铵化(见图 2), 得到四种活性单体, 然后分别用 AIBN 或者过硫酸铵引发其聚合得到相应聚合物 P(DMAEMA-BC)、P(DMAEMA-BB)、P(DMAEMA-DB) 和 P(DMAEMA-HB), 其分子量分别为 70000、140000 和 80000 左右, 其中 P(DMAEMA-HB) 由于溶解性原因没有进行测试。通过抗菌测试发现, 单体 DMAEMA-DB 和 DMAEMA-HB 对大肠杆菌及金黄色葡萄球菌的抗菌效果要优于 DMAEMA-BC 和 DMAEMA-BB, 即取代烷基链越长其抗菌效果越好。有意思的是, 聚合物 P(DMAEMA-BC) 和 P(DMAEMA-BB) 的抗菌效果反而优于其它两种, 4 种聚合物的抗菌活性顺序为: P(DMAEMA-BC) > P(DMAEMA-BB) > P(DMAEMA-DB) 和 P(DMAEMA-HB)。据作者分析原因是随着分子链越长则疏水性越强, 更有利于对细胞膜磷脂层的进攻。而聚合物因其具有更长的链段和更高的正电荷密度, 因此 P(DMAEMA-BC) 和 P(DMAEMA-BB) 比对应的单体的抗菌活性强, 理论上 P(DMAEMA-DB) 和 P(DMAEMA-HB) 的抗菌效果也应该比对应的单体强, 但是实验中却出现相反的效果, 这是因为 P(DMAEMA-DB) 和 P(DMAEMA-HB) 的水溶性较差, 导致其在水中的有效成分减少, 也使它们不容易渗透到细菌内, 造成“表现”抗菌效果较差。最近有课题组报道了通过活性聚合将季铵盐型高分子与疏水链段制备成两嵌段聚合物以提高抗菌性能的研究^[16]。还有研究组报道合成了含有双季铵盐和三季铵盐结构的单体重复单元的高分子聚合物, 由于正电荷密度的提高, 可以显著增强其抗菌性能^[17]。此外, 中北大学高宝娇课题组^[18]研究了基于季铵化聚乙烯基亚胺(QPEI)类高分子的抗菌性能, 证实了其抗菌行为存在 pH 值依赖性并探讨了抗菌作用机理。

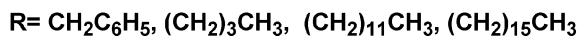
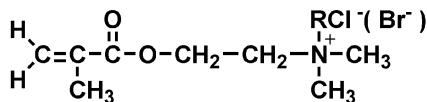


图 2 四种季铵盐分子结构示意图^[15]

Figure 2 The structures of quaternary ammonium monomers^[15]

Mathias 等^[19]报道了利用一种分子结构中间含有双键的氯代二酯分子(见图 3A), 通过 AIBN 聚合

和叔胺修饰两步反应制备侧链含有季铵盐的水溶性的甲基丙烯酸酯类抗菌高分子(见图 3B)。其中侧链取代烷基分别含有 12、14 和 16 个碳原子。研究发现,这类聚合物分子在 180℃ 以下可以稳定存在,同时取代烷基链的长短对于金黄色葡萄球菌和大肠杆菌抗菌效果不同。

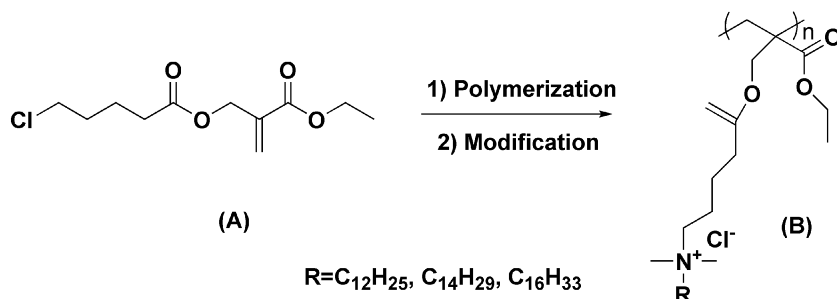


图 3 水溶性双酯类单体和聚合物结构示意图^[19]

Figure 3 The structures of hydrophilic monomer and polymer^[19]

1.2 杂环高分子季铵盐研究

Sen 等^[20]合成了一系列基于吡啶类季铵盐高分子抗菌剂(见图 4),并系统考察了其抗菌性能和溶血性质之间的相互关系。其巧妙地设计了组成相同但是结构不同的两个系列分子,考察这类聚合物电荷和烷基链分布的规律对于材料抗菌性能的影响。对于 A 系列分子,其季铵盐基团和长链烷基在相同的结构单元上;对于 B 系列分子,其季铵盐基团和长链烷基是“分离”的,分别位于不同的单体结构单元上;而对于 C 系列分子其烷基链同时存在于两种单体上(见图 4)。通过这类材料对于大肠杆菌、枯草杆菌和人体红血细胞的作用,研究表明,烷基为 4 个碳原子(C4)对于大肠杆菌抑制效果最好,烷基为 8 个碳原子(C8)对于枯草杆菌抑制效果最好。同时,B 系列分子的抗菌效能普遍高于相对应的 A 系列分子。实验中还发现,B 系列分子对于血红细胞的影响程度比起对于菌细胞的影响更为显著,同时对于 C 系列分子也有类似结论,说明“分离”的烷基基团对于溶血效果影响显著。这为今后设计抗菌抗溶血的材料提供了有益的思路。

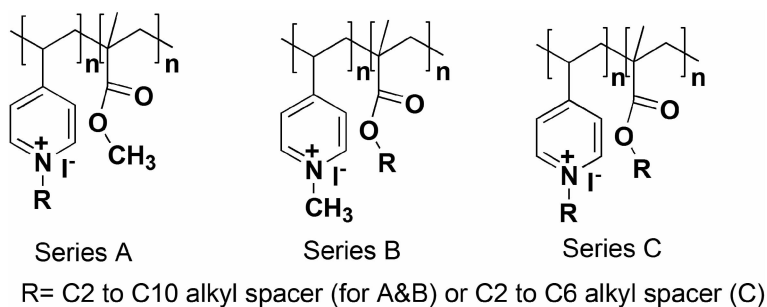


图 4 吡啶类高分子季铵盐结构示意图^[20]

Figure 4 The structures of three series of pyridinium - methacrylate copolymers differing in the spatial positioning of the charge and tail as well as the length of the alkyl tail^[20]

一般说来,伴随着抗菌剂抗菌性能的提升,其对正常细胞产生的毒性也就愈大。为了解决这一矛盾,Youngblood 课题组^[21]最近研究了一类高分子吡啶类季铵盐共聚物的体外细胞毒性。首先将 4-乙基吡啶和甲基丙烯酸酯聚乙二醇(分子量=1100)进行共聚,再进一步进行季铵化修饰得到二元共聚物[P(VP-co-PEGMA 1100)-HB],通过调控投料比例和聚合条件,可以制备不同季铵盐含量(10%、50%、75%、90%)的共聚物。考察其和人体上皮细胞 Caco-2 的相互作用,通过荧光染色法(见图 5)、细胞毒性测试 MTT 法和细胞溶血性测试 HC₅₀法,发现不同含量的聚合物具备不同的选择性及细胞毒性,为进一步设计合成新型生物相容的抗菌材料提供了有益的借鉴思路。

1.3 树枝状高分子季铵盐研究

具有树枝状结构的分子在 1978 年被首次设计合成出来后^[22],有关其合成、纯化、表征及应用的研究

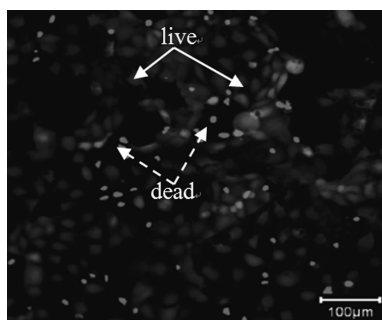


图 5 共聚物 P(VP-co-PEGMA 1100)-HB 90% 与 Caco-2 细胞作用 2h 后荧光染色照片^[21]。(如实线箭头所示,深灰色面积较大的代表活细胞 live;虚线箭头所示,浅灰色点状代表损伤或者死亡的细胞 dead)

Figure 5 Fluorescence micrograph of Caco-2 cells after a 2 h exposure to P(VP-co-PEGMA 1100)-HB 90% VP copolymer^[21]. Dark gray areas represent living cells and light gray dots represent dead or dying cells with disrupted membranes as indicated by the solid and dashed arrows respectively.

得以深入开展。其结构特点是具备高官能度,良好的流体力学行为和独特的粘度特性^[23]。目前利用树枝状聚合物外围丰富的官能团进行修饰改性制备抗菌试剂的研究已经被广泛报道,鉴于很多树枝状聚合物的结构基元都是氨基化合物,因此可以方便地一步法修饰制备高密度季铵盐类树枝状聚合物^[24]。正是树枝状聚合物独特的结构特点,使其季铵盐的抗菌规律与传统的长链脂肪族高分子季铵盐有所不同。如 Copper 等^[25]报道了基于一至五代树枝状聚丙烯亚胺(PPI)的季铵化分子用于抗菌材料并初步探讨了其结构与活性的关系,研究发现此类分子对于革兰阳性菌(如:金黄色葡萄球菌)更为有效,而对于革兰阴性菌(如大肠杆菌)则效果不佳。进一步研究发现,此类高分子抗菌性能,随着分子代数的提高呈现出抛物线关系,其抗菌性能顺序:五代>四代>一代>二代>三代,这与传统上认为的钟形依赖关系正好相反。

2 高分子季铵盐抗菌材料的应用

高分子季铵盐除了具备一般高分子抗菌材料固有优点之外,其抗菌谱系广泛,合成相对简单,结构多样,便于进行化学修饰,可以与很多功能化单体共聚合等特点,使其成为在很多生产生活领域有望能够实用化的抗菌材料之一。

2.1 用于污水处理材料

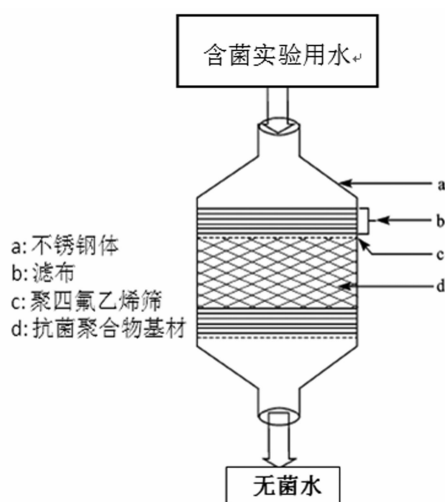
作为净水材料的一个基本特性就是要求为非水溶出性基材,这样才能保证污水被净化后,没有抗菌剂残留,从而保证水质安全无害。目前普遍采用的方法是将抗菌基材进行固定化处理。Tyagi 等^[26]用 AIBN 作引发剂,通过本体聚合制备甲基丙烯酸甲酯和 N-乙烯基-2-吡咯烷酮共聚物(1:1, w/w),再将聚合物粉碎后经升华碘处理,得到碘取代的季铵盐性不水溶性聚合物,如图 6 所示。实验中将已经接种细菌的水通过该过滤器,可以起到很好的除菌效果,而且处理能力可以达到 10000L 以上。

2.2 用于布料纤维的抗菌整理

周轩榕等^[27]研制了表面接枝型高分子季铵盐材料,并对其抗菌过程和行为进行了初步研究,这类材料有望应用于抗菌纤维领域。此外有报道如果将高分子季铵盐与适当的基材聚氨酯结合,利用电纺技术可以制备出抗菌性能优异的纤维膜^[28]。鹿桂乾等^[29]报道了利用含有甲基丙烯酸二甲胺基乙酯苄基氯化铵(DMAEMA-BC)和甲基丙烯酸二甲胺基乙酯十二烷基溴化铵(DMAEMA-DB)抗菌单体与马来酸酐共聚制得反应性高分子季铵盐抗菌剂用于棉织物的抗菌整理,研究发现通过调控功能单元的比例,可以获得比较优异的抗菌效果,且经过上百次的水洗后抗菌性能仍能保持。

2.3 用于抗菌口腔修复材料

马赛等^[30]报道了利用甲基丙烯酰氧乙基-正十四烷基-二甲基氯化铵(DMAE-TB)季铵盐单体对 8 种口腔常见致病菌的抗菌活性、抗菌动力学及细胞毒性的考察结果,发现其对口腔内常见的致病菌都表现

图6 聚合物除菌净水过滤器剖面示意图^[26]Figure 6 Sectional view of water purification filter with PQA antibacterial layer^[26]

出强效快速的杀菌作用,而且细胞毒性与常用牙科修复基质材料相当,生物安全性较理想。此外,利用高分子季铵盐作为牙科修复材料的抗菌功能组分近年来也见诸报道^[31]。使用高分子季铵盐材料作为牙科基材的好处是具备更高效的抗菌性能,良好的抗菌持久性和更高的机械强度^[32]。

此外,高分子季铵盐还广泛应用于纳米微球^[33]、聚丙烯 PP 材料^[34]、包装材料^[35,36]、护发护肤品^[37]、复合树脂^[38]以及不锈钢和纤维素等表面抗菌修饰^[39]等领域。

3 结论和展望

尽管高分子抗菌剂的相关研究起步较晚,至今仅二十几年历史,相比较其它类型抗菌剂相应产品的应用开发尚显滞后。随着人们卫生、健康意识的增强和生活水平的提高,加之学术界和工业界的日益重视,高分子抗菌剂必将成为一个研究热点,得到越来越广泛的应用。相信随着相关研究的不断深入开展,越来越多新型高效安全的高分子抗菌剂将会被开发出来,其实际应用也会越来越广泛。未来的应用领域将会涵盖人造器官、健康护理产品、医疗产品与创伤修复、涂层材料、食品包装、土壤消毒、纺织产业和水处理等。未来的新型高分子抗菌剂将向着更高效——要求短时间内(分钟或者秒的尺度量级上)快速杀灭细菌;更安全——对于人体和周围环境无毒无害以及更多样化——在保证固有特性基础上进行丰富的结构修饰以适应不同的实际需要等方向发展。

本课题得到国家自然科学基金青年科学基金项目资助(资助号:50903090),在此特别致谢。

参考文献:

- [1] World Health Organization. World health statistics 2008 [R/OL]:29—30 (2008—06—21) [2011—04—29]. <http://www.who.int/whosis/whostat/en>.
- [2] 新型抗菌材料的应用与发展[J/OL]. (2006—11—30)[2011—04—29]. <http://www.huifengplastics.com/zazhi/041.html>.
- [3] Lederberg, J. Science, 2000, 288:287~293.
- [4] Kenawy E, Worley S D, Broughton R. Biomacromolecules, 2007, 8(5):1359~1384.
- [5] 全国纳米技术标准化技术委员会纳米材料分技术委员会. GB/T 21510—2008 纳米无机材料抗菌性能检测方法[S]. 北京:中国标准出版社, 2008.
- [6] Dizman B, Elasmri M O, Mathias L J. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 2006, 44:5965~5973.
- [7] Roy D, Knapp J S, Guthrie J T, Perrier S. Biomacromolecules, 2008, 9 (1):91~99.
- [8] 季君晖, 史维明. 抗菌材料. 北京:化学工业出版社, 2003, 9.
- [9] 江山, 王立, 余豪杰, 陈英. 高分子通报, 2002, 6:57~62.

- [10] Nudel R, Janauer G E, Schrier E E, Figura I W. US, 4349646. 1982-09-14.
- [11] Thorsteinsson T, Masson M, Kristinsson K G, Hjalmarsdottir M A, Hilmarsson H, Loftsson T. J Med Chem, 2003, 46: 4173~4181.
- [12] Lin J, Murthy S K, Olsen B D, Gleason K K, Klibanov A M. Biotechnol Lett, 2003, 25: 1661~1665.
- [13] Ikeda T, Tazuke S, Suzuki Y. Makromol Chem, 1984, 185: 869~876.
- [14] Gilbert P, Altaae A. Lett Appl Microbiol, 1985, 1: 101~104.
- [15] Lu G Q, Wu D C, Fu R W. React Funct Polym, 2007, 67: 355~366.
- [16] Fu G D, Yao F, Li Z G, Li X S. J Mater Chem, 2008, 18 (8): 859~867.
- [17] Al-Badri Z M, Som A, Lyon S, Nelson C F, Nüsslein K, Tew G N. Biomacromolecules, 2008, 9: 2805~2810.
- [18] Gao B J, Zhang X, Zhu Y. J Biomater Sci Polym Ed, 2007, 18(5): 531~544.
- [19] Dizman B, Elasmir M O, Mathias L J. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 2006, 44: 5965~5973.
- [20] Sambhy V, Peterson B R, Sen A. Angew Chem Int Ed, 2008, 47: 1250~1254.
- [21] Stratton T R, Rickus J L, Youngblood J P. Biomacromolecules, 2009, 10: 2550~2555.
- [22] Buhleier E, Wehner W, Vögtle F. Synthesis, 1978, 2: 155~158.
- [23] 苏晶, 张玲, 伍青. 化学进展, 2008, 20 (12): 1980~1985.
- [24] Rojoll J, Delgado R. Anti-Infective Agents in Medi Chem, 2007, 6: 151~174.
- [25] Chen C Z, Beck-Tan N C, Dhurjati P, van Dyk T K, LaRossa R A, Copper S L. Biomacromolecules, 2000, 1: 473~480.
- [26] Tyagi M, Singh H. J Appl Polym Sci, 2000, 76: 1109~1116.
- [27] 周轩轸, 卢滇楠, 邵曼君, 邢晓东, 王晓工, 刘铮. 高等学校化学学报, 2003, 6: 1131~1135.
- [28] Chen Y, Li X, Neoh K G, Shi Z, Kang E T. J Mem Sci, 2008, 320 (1-2): 259~267.
- [29] 鹿桂乾, 董卫民, 左华江, 吴丁财, 符若文. 离子交换与吸附, 2010, 26 (4): 289~299.
- [30] 马赛, 陈吉华, 肖玉鸿, 李芳, 柴治国, 单乐群. 口腔医学, 2009, 29 (8): 393~396.
- [31] Beyth N, Hourri-Haddad Y, Baraness-Hadar L, Yudovin-Farber I, Domb A J, Weiss E I. Biomaterials, 2008, 29(31): 4157~4163.
- [32] Xie D, Weng Y, Guo X, Zhao J, Gregory R L, Zheng C. Dental Mater, 2011, 27 (5): 487~496.
- [33] 吴远根, 邱树毅, 王啸. 武汉理工大学学报, 2008, 30 (12): 80~84.
- [34] 夏英, 孙洪, 董晓丽, 蹇锡高. 塑料工业, 2008, 36 (4): 55~58.
- [35] Goldberg S, Doyle R J, Rosenberg M. J Bacteriol, 1990, 172(10): 5650~5654.
- [36] Joerger R D. Packag Technol Sci, 2007, 20: 231~273.
- [37] Daly W H, Guerrini M M, Culberson D, Macossay J. Science and technology of polymers and advanced materials. New York: Plenum Press, 1998, 493.
- [38] Yudovin-Farber I, Beyth N, Weiss E I, Domb A J. J Nanopart Res, 2009, 12(2): 591~603.
- [39] Jampala S N, Sarmadi M, Somers EB, Wong A C L, Denes F S. Langmuir, 2008, 24: 8583~8591.

Recent Development of Polymeric Quaternary Ammoniums

LIN Song, YANG Jing-quan, TIAN Tao, HAO Li-mei, WU Jin-hui, QI Jian-cheng
(Institute of Medical Equipment, Academy of Military Medical Sciences, Tianjin 300161, China)

Abstract: As the ever-growing demand for healthy living, there is a keen interest in materials capable of killing harmful microorganisms in both academic and industry fields. Recently, research on polymeric biocides have been prosperous due to their inherent nature of bearing a higher local density of active functional groups in the vicinity of polymer chains, longer duration of action, reduced toxicity, lower irritation to human beings as well as diverse modification. Among them, polymeric quaternary ammoniums (PQAs) have been widely investigated. Thus, in this article, progress on several kinds of novel PQAs developed in recent years was introduced according to their different skeleton configuration. Meanwhile, future applications and perspectives in the field of antimicrobial PQAs were also discussed.

Key words: Polymeric quaternary ammoniums; Antimicrobial materials; Dendrimers