

专论与综述

超支化聚合物胶束自组装

侯志林,周永丰*,颜德岳*

(上海交通大学,化学化工学院,上海 200240)

摘要:超支化聚合物因其独特的拓扑结构和物理化学性质,引起了科学界和工业界的广泛关注,成为高分子学科一个新的研究热点之一。近年来,超支化聚合物在分子自组装研究领域展示出了独特的潜力,实现了多维多尺度自组装,制备了各种超分子结构。而胶束是超支化聚合物最容易自组装得到的超分子结构。本文将系统总结超支化聚合物包括聚醚、聚酯、聚磷酸酯、聚多糖等胶束自组装行为、组装机理及其在生物医药、纳米载体、金属纳米粒子制备等方面的最新应用。

关键词:超支化聚合物;胶束;自组装;生物医药应用;纳米反应器;催化

引言

树形聚合物(dendritic polymers)是一种类似树枝形状、高度支化的三维球状高分子,由于其结构新颖、性能独特,已成为高分子领域的研究热点,被认为是继线型聚合物、支化聚合物和交联聚合物之后的第四类聚合物结构。根据支化程度不同,树形聚合物可分为超支化聚合物(hyperbranched polymers)和树枝状聚合物(dendrimers)两大类(见图1)。树枝状聚合物具有精确的、完全支化的分子结构,即分子中只含有支化单元和外围末端单元,呈球形结构,具有单分散性,但这种完美结构的分子其合成过程非常繁琐、成本较高;超支化聚合物则并非完全支化,分子中同时存在随机分布的线性单元、支化单元和外围末端单元,呈不规则的三维准球形结构,分子量分布较宽,其合成过程较简单,往往一步法即可实现,成本低廉。虽然两者在结构上存在一些差异,但却具有相似的性质,如大量的末端功能基团、低分子缠结、低黏度、良好的溶解性和易加工等^[1~5]。因此综合来看,超支化聚合物较树枝状聚合物在大规模工业化应用方面更具优势。

早在1952年,高分子科学奠基人之一的Flory就从理论上预言了超支化聚合物的存在,直到20世纪80年代末,美国杜邦公司^[6]首次通过一步法合成了超支化聚苯,超支化聚合物才开始成为学术界与工业界关注的热点并得到了迅猛发展。早期超支化聚合物的研究主要基于超支化聚合物的合成、表征及工业化应用。最近十几年,随着分子自组装领域的快速发展,基于超支化聚合物的自组装吸引了众多科研工作者的关注,成为又一个新的研究热点。

分子自组装(molecular self-assembly)是指分子通过分子间非共价键弱相互作用,如范德华力、氢键、疏水作用、静电作用、 $\pi\pi$ 相互作用等,自发组装成具有一定结构和功能的聚集体的过程,分子自组装体通常具有单分子或低级分子聚集体所没有的特殊性能,如光、电、生物特性等。早期所报道的用于自组装的前驱体分子一般具有规整的分子结构,如两亲性小分子、树状聚合物或线型嵌段共聚物,这些前驱体

10.14028/j.cnki.1003-3726.2015.09.001

收稿:2015-06-19;修回:2015-07-27;

基金项目:973项目(2013CB834506),国家杰出青年基金(21225420),国家自然科学基金(21404070,91127047)资助项目;

作者简介:侯志林(1991—),女,山西大同人,在读硕士研究生,主要从事超支化聚合物离子液体研究;

* 通讯联系人:周永丰,男,国家杰出青年基金获得者,博士生导师,教授,研究方向为超分子自组装、细胞仿生自组装。E-mail: yfzhou@sjtu.edu.cn;颜德岳,男,中国科学院院士,博士生导师,教授,研究方向为聚合物反应动力学、超支化聚合物、自组装、碳纳米材料等。E-mail: dyyan@sjtu.edu.cn.

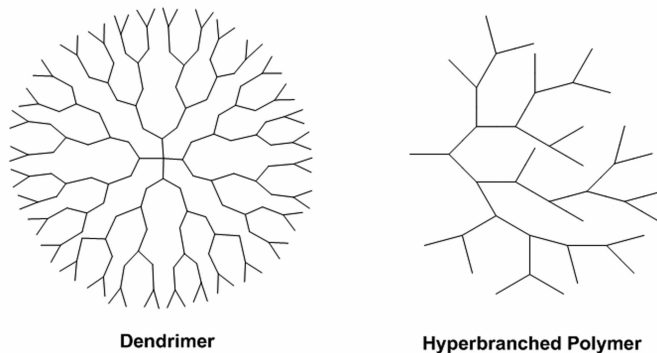
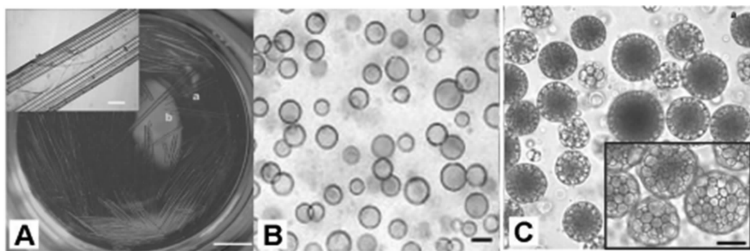


图 1 树枝状聚合物和超支化聚合物分子结构示意图

Figure 1 Schematic illustration of dendrimer and hyperbranched polymer

分子通过分子自组装可得到如胶束、棒状、薄膜、囊泡、纤维、管状、片状等丰富的组装形貌。2004 年,颜德岳和周永丰等以聚 3-乙基-3-羟甲基环氧丁烷为核、以环氧乙烷为臂,合成了一种两亲性超支化多臂共聚物(HBPO-*star*-PEO),其在丙酮中可进行自组装得到了结构规整的宏观多壁螺旋管^[7](见图 2A)。这是首次关于宏观尺度分子自组装的报道,表明了不规则的超支化聚合物同样可以在溶液中自组装,形成与线型嵌段共聚物或者树枝状聚合物类似的具有规则结构和特殊形貌的自组装体,开辟了超支化聚合物自组装的新道路。实际上,三维不规则超支化聚合物的自组装是有结构放大效应,即分子结构的微小改变会导致整个分子的拓扑结构发生巨大变化,因此超支化聚合物的不规则结构非但没有影响其自组装体性能,反而赋予了其一些更加新颖的特性,比如组装体形貌和结构更加丰富、特殊的自组装机制、特殊的组装体性能和容易功能化和智能响应等特点^[8],这些性能使得超支化聚合物自组装极具发展前景。周和颜近年来利用两亲性超支化多臂共聚物的溶液自组装、界面自组装和杂化自组装等方法得到了巨型囊泡、胶束、多胶束聚集体和多孔膜等多种组装体(见图 2B^[9]、C^[10])^[11~13]。

图 2 HBPO-*star*-PEO 自组装形成的宏观管(A)、囊泡(B)和大复合囊泡(C)的显微镜照片Figure 2 Optical microscopy images of HBPO-*star*-PEO multiarm copolymer;

(A) macroscopic tubes; (B) vesicles; (C) large compound vesicles.

在超支化聚合物的自组装结构中,胶束是最为常见的超分子结构,包括单分子胶束和多分子胶束两大类,一般可以通过尺寸进行区分。大部分超支化聚合物的单分子胶束尺寸在 10nm 左右,而多分子胶束往往超过 20nm,大部分多超过 50nm。本文主要介绍近几年来超支化聚合物在胶束自组装方面的工作进展,包括胶束的前驱体、组装形貌、形成机理及应用。

1 超支化聚合物胶束的前驱体及组装形貌

1.1 自组装形成胶束的前驱体

不规则的准球形结构的超支化聚合物,其分子外表面含有大量的末端单元,通过对这些末端单元进行官能化改性,引入与超支化聚合物核相反亲疏水性的基团或者链段可得到两亲性核-壳型超支化多臂

聚合物。其优点在于：(1)聚合物结构较稳定，剪切力或其它环境条件（如温度和压力等）对体系影响较小；(2)通过对壳的设计与修饰，可以控制组装体的溶解性、生物相容性、刺激响应性等，能负载更多客体分子。用于胶束自组装的前驱体超支化多臂共聚物包括两大类：一类是疏水超支化核与亲水多臂所形成的多臂共聚物；另一类则是亲水超支化核与疏水多臂所形成的共聚物，往往将前者称为正常胶束，后者称为反向胶束。目前，已报道了多种超支化聚合物可用于胶束自组装，图 3A-D 为常见的亲水性超支化核，图 3E、F 为常见的疏水性超支化核。

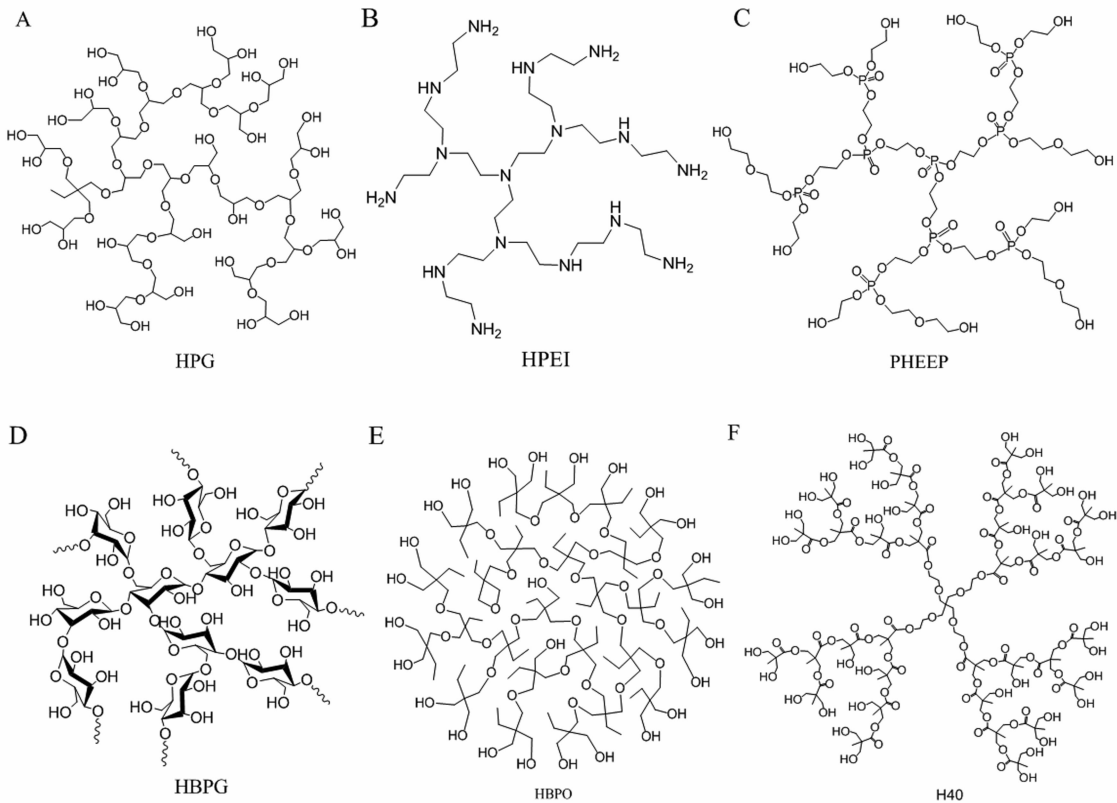


图 3 亲水性超支化核(A-D);疏水性超支化核(E,F)

Figure 3 Schematic illustration of various hydrophilic (A-D) and hydrophobic (E, F) hyperbranched polymers cores

1.2 胶束自组装

通过自组装形成的超支化聚合物组装体具有丰富的形貌。很多因素会对形貌产生影响，如聚合物分子量、支化度、亲疏水比例、共聚物组成、聚合物浓度、溶剂以及外界环境刺激（温度、pH、光、离子等）等。迄今为止，球形胶束是超支化聚合物中最常见、也是报道最多的组装形貌。超支化聚合物既可组装成单分子胶束，也可以形成多分子胶束。下面将按照超支化聚合物的种类，来综述胶束自组装的相关文献。

1.2.1 基于超支化聚缩水甘油 HPG 的胶束 HPG^[14]最早是 Frey 等于 1999 年将缩水甘油进行可控阴离子开环聚合得到的，接着他们用脂肪酰氯对 HPG 的羟基进行酯化，合成了以亲水性 HPG 为核，疏水性烷基链为壳的两亲性超支化聚合物，该聚合物在非极性溶剂（如苯、氯仿、正己烷等）中可形成单分子胶束并可用于封装亲水性客体分子。Paleos 等^[15]合成了以 HPG 为核，聚乙二醇(PEG)为臂的双亲水性超支化多臂共聚物并在部分 PEG 臂末端进一步修饰叶酸分子(FA)，因为 HPG 骨架与 PEG 链具有相似的结构与极性，因此这类超支化聚合物 HPG-*star*-PEG/PEG-FA 能在水溶液中形成稳定的单分子胶束，作为药物载体具有良好的靶向性。Brooks 等^[16]在此基础上以 PEG 和十八烷基链为混合臂，所合成的两亲性超支化多臂共聚物在水中可自组装形成稳定的单分子胶束。

Haag 等^[17, 18]制备了一系列基于 HPG 的具有核/多壳(CMS)结构的两亲性超支化多臂共聚物,并发现其能在水中形成单分子或多分子胶束。例如,他们合成了以 HPG 为核、长脂肪链为壳、PEO 为冠的聚合物,该 CMS 型聚合物能够由单分子胶束聚集形成大的复合胶束。Frey 等^[19]在超支化聚合物中引入线型的聚苯乙烯(PS)得到 PS-*b*-HPG,来研究两亲性的“线型-超支化”两嵌段共聚物的自组装行为,该聚合物溶液浇注到石墨表面后通过原子力显微镜观察到了具有明显核壳结构的胶束。周永丰和颜德岳等利用疏水的长链烷基改性 HPG 制备了 HPG-C₁₆^[20],并进一步在水溶液中自组装得到粒径大于 100nm 的多分子胶束。

1.2.2 基于超支化聚乙烯亚胺 HPEI 的胶束 已商业化的 HPEI 是通过环乙烯亚胺开环聚合得到的,其性质主要是由于其含有很多反应性很强的伯胺和仲胺。Haag 等^[21]以 pH 敏感的亚胺键为连接基,将 PEG 接枝到亲水的 HPEI 表面,制备了具有核壳结构的两亲性超支化聚合物 HPEI-*star*-PEG,该聚合物能在水中可组装成具有 pH 响应性的单分子胶束。Wan 等^[22]报道了以 HPEI 为核,PEG 和 PS 为混合臂的两亲性超支化杂臂共聚物 HPEI-*star*-PEG/PS,其形成的单分子胶束可以实现对极性和非极性客体小分子的封装和响应性释放。最近,Wan 等又在 HPEI-*star*-PEG 的基础上进一步分别与甲基环氧乙烷、乙酸酐和碘乙烷反应得到 HPEI-OH-*star*-PEG、HPEI-AC-*star*-PEG 和 HPEI-(N+)-*star*-PEG,这些具有不同极性的核壳型两亲性超支化多臂共聚物同样可以得到单分子胶束^[23]。

Chen 等^[24]设计合成了一种两亲性可生物降解的超支化多臂共聚物 HPEI-*star*-(PEO/PBLG),其创新性在于该聚合物同时含有 PEO 和聚谷氨酸苄酯(PBLG)杂化多臂,可在水溶液中组装成直径在 100nm 左右的核壳型球形反向胶束,其中 PBLG 构成胶束疏水性的核,PEO 作为壳,HPEI 则是带正电荷的冠。Haag^[17]课题组制备了以 HPEI 为核、以烷基链和 PEG 分别作为内外壳的核/多壳型聚合物,该聚合物可以组装形成多分子胶束。

1.2.3 基于超支化聚磷酸酯 PHEEP 的胶束 PHEEP 是超支化聚酯家族中的新成员,因其结构类似于磷脂,因而具有良好的生物相容性,易进行功能化修饰和改性,在生理条件下可降解,可被细胞内吞等优点越来越受到人们的关注,并广泛应用于生物医药领域。颜德岳和黄卫等^[25, 26]在无需任何催化剂的条件下通过侧 2-(2-羟基乙氧基)乙基-环状磷酸酯单体(HEEP)自缩合开环聚合一步制得了 PHEEP, PHEEP 及其衍生物在胶束自组装及药物输送方面展现了巨大潜力。

黄卫等合成了以亲水性超支化 PHEEP 为核,以疏水性线型 PHEEP 为臂的两亲性超支化多臂共聚磷酸酯,其在水中能自组装形成具有还原响应性的多分子胶束^[27]。黄卫和颜德岳等利用疏水的长烷基链改性 PHEEP 制备了 PHEEP-C₁₆^[28],通过调节烷基链的接枝比例,这种两亲性仿磷脂超支化聚合物可在水溶液中自组装得到粒径在 98nm~215nm 的多分子胶束。之后,黄卫等又制备了一种疏水性双硫键基团和亲水性磷酸酯链段交替分布于其分子骨架中的两亲性超支化均聚物,由于磷酸酯间具有氢键作用,该均聚物可在水中的自组装^[29]得到均一的、多核/壳结构且对二硫苏糖醇(DTT)具有智能响应的多分子胶束(见图 4)。接着他们通过同样的方法分别得到了具有类似结构的超支化单硒-磷酸酯^[30]和超支化双硒-磷酸酯^[31],这两种聚合物在水中自组装可得多分子胶束。

1.2.4 基于超支化聚多糖 HBPG 的胶束 HBPG 是一种被广泛研究的生物医用超支化聚合物,它具有优异的生物相容性和生物降解性,无毒性,且生物活性多样。由于 HBPG 的合成非常困难,一般是从天然产物中进行提取,因而对其研究相对较少。Zhang 等^[32]从虎奶菇菌丝体中提取得到了一种水溶性的超支化多糖,其在水溶液中可组装成球形胶束,研究发现这种超支化多糖可用来稳定硒纳米粒子从而得到有机/无机杂化胶束。此外,Yang 等^[33]从绿茶中提取得到了超支化酸性多糖,Cohen 等^[34]从金合欢树和阿拉伯树的树干分泌物中提取得到了阿拉伯树胶。这些超支化多糖能够在水中组装形成直接小于 100nm 的球形胶束,在药物传输方面存在巨大潜力。

1.2.5 基于超支化 HBPO 的胶束 HBPO^[35, 36]是通过阳离子开环聚合得到的。周永丰和颜德岳在疏水性 HBPO 的核上修饰了亲水性的聚氧化丙烯(PPO)臂,所得的超支化多臂共聚物 HBPO-*star*-PPO^[37]

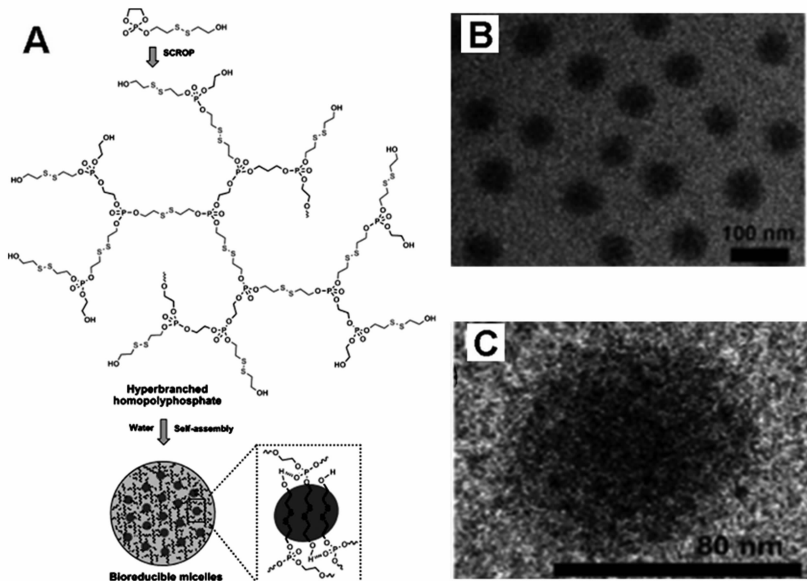


图 4 含双硫键 PHEEP 的分子、TEM 照片及胶束组装示意图

Figure 4 Hyperbranched homopolyphosphates and self-assembled bio-reducible micelles

在水中可自组装成球形大胶束,通过降低 PPO 的摩尔分数,胶束的直径可从 120nm 调整到 250nm。将 HBPO 与顺丁烯二酸酐反应,使其末端官能团羟基转变为羧基可得到 HBPO-MA^[38],其胶束自组装过程具有 PH 响应性,通过改变溶液的 PH 从 12.2 降到 2.3,其胶束直径可从 10nm 增至 500nm。同理,将温敏性聚合物如聚异丙基丙烯酰胺 (PNIPAM) 接到 HBPO 核上得到超支化多臂共聚物 HBPO-*star*-PNIPAMs^[39],其胶束自组装过程则具有温度响应性,胶束直径可在 60~100nm 间进行调控。之后周永丰将主客体化学引入到超支化聚合物中,他们用金刚烷酰氯与 HBPO 通过酯化反应得到了用金刚烷 (AD) 修饰的 HBPO (HBPO-AD),然后通过 AD 与环糊精 (β -CD) 间的主客体化学形成超分子聚合物,自组装得到了以疏水性 HBPO-AD 为核,以亲水性 β -CD 为壳的窄分布大胶束,这种胶束可发生进一步组装形成二维的片状结构(如图 5 所示)^[40]。这是文献中为数不多的关于超支化聚合物多级组装报道。

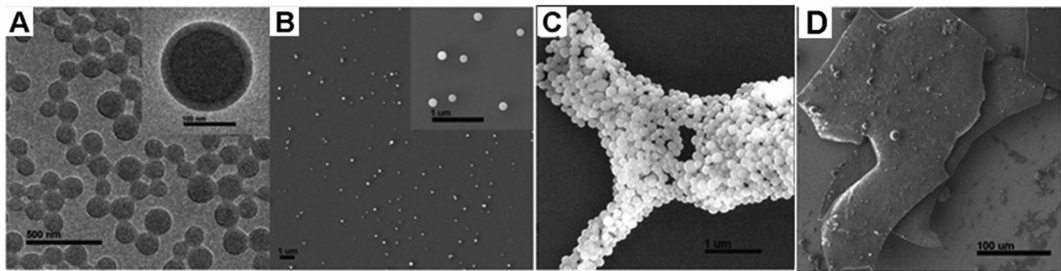


图 5 HBPO-Ad/ β -CD 胶束的 TEM 照片(A)、SEM 照片(B)、冷冻干燥后的 SEM 照片(C)及片层结构的 SEM 照片(D)

Figure 5 TEM image (A) and SEM image (B) of HBPO-Ad/ β -CD micellar solution.

SEM image (C) of HBPO-Ad/ β -CD micellar prepared under freeze-drying conditions and SEM image (D) of

2D sheets obtained by annealing the HBPO-Ad/ β -CD micellar solution at 75°C for 48h

1.2.6 基于超支化聚酯的胶束 超支化聚酯,包括 Boltorn H_x 、超支化聚甲基丙烯酸羟乙酯 (HPHEMA)、聚氨酯 (HPAE) 等,是另一类在胶束自组装中经常用到的疏水性超支化聚合物。

Boltorn H_x ($x=20,30,40$) 是一种已商业化的超支化聚合物,人们对其研究较广泛,特别是其中具有较高分子量的 H_{40} 。例如,Sideratou 等^[41]以 H_{40} 为核,PEG 为臂合成了两亲性的超支化星状多臂共聚

物 H40-*star*-PEG, 该共聚物能在水中形成稳定的单分子胶束。Nabid 等^[42] 合成了以 H40-*b*-聚己内酯 (PCL) 为核, 以聚丙烯酸 (PAA) 为壳, 部分 FA 功能化的 PEG 为冠的两亲性星状超支化多臂共聚物 H40-PCL-*b*-PAA-*b'*-MPEG/PEG-FA。该聚合物在水中形成粒径在 33nm 左右的 pH 响应型单分子胶束, 并被作为 pH 敏感和具有肿瘤靶向作用的新型药物载体用于紫杉醇的控释研究。

朱新远等^[43] 合成了以 H40 为核, PEG 为臂并修饰了阿仑唑奈 (ALE) 的两亲性超支化多臂共聚物 H40-*star*-PEG/ALE, 该超支化分子能在溶液中形成 14nm 左右的多分子胶束。朱新远等^[44] 在 H40-*star*-PCL 末端修饰了腺嘌呤 A, 在 PEG 末端修饰了尿嘧啶 U, 利用碱基配对将 PEG 接枝到 H40-*star*-PCL 末端, 得到新颖的两亲性超分子超支化多臂共聚物 H40-*star*-PCL-A:U-PEG, 通过改变核臂配比可调控所形成胶束的直径在 10~200nm 间变化, 可作为具有 PH 响应的药物载体 (见图 6、7)。Gong 等制备了超支化多臂共聚物 H40-*star*-(PLA-*b*-PEO) (PLA 为聚乳酸), 通过自组装可得到直径在 52~111nm 的多分子胶束^[45]。高超等以超支化聚酯 HPHEMA 为核制备了多杂臂超支化聚合物刷, 并进一步自组装得到粒径在 150~300nm 的多分子胶束^[46]。江明等制备了 HPAE-*star*-PLA, 在牛血清蛋白 (BSA) 的水溶液中可得到直接超过 100nm 的多分子胶束^[47]。

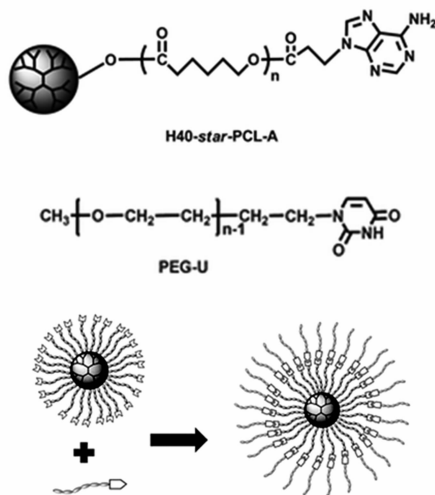


图 6 H40-*star*-PCL-A:U-PEG 分子结构式及组装示意图

Figure 6 The schematic structure of supramolecular multiarm hyperbranched copolymer H40-*star*-PCL-A:U-PEG

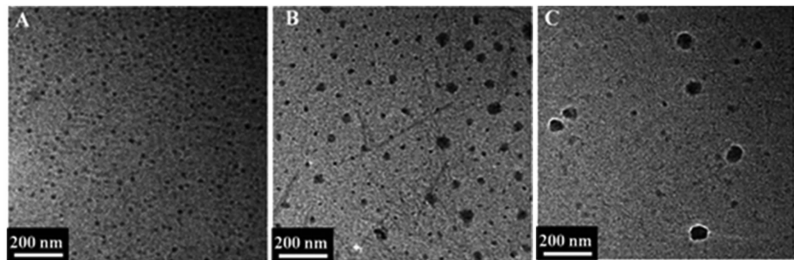


图 7 通过调节核壳比例所得到的不同尺寸的 H40-*star*-PCL-A:U-PEG 胶束

Figure 7 TEM microscope images of self-assembled H40-*star*-PCL-A:U-PEG micelles with different ratios of hydrophobic and hydrophilic segments

1.2.7 基于其它类型超支化聚合物的胶束 除了上述常见的超支化聚合物外, 人们也构造了其它类型可用于组装的超支化聚合物。例如最近 Malmström 等^[48] 结合自缩合乙烯基聚合和原子转移自由基聚合的方法, 合成了一系列以疏水超支化聚合物为核、PEG 为臂的两亲性超支化多臂共聚物, 该类聚合物能在水中形成稳定的球形单分子胶束, 并可通过调节共聚物中超支化核的分子量和 PEG 的含量等实现

对单分子胶束尺寸的调控(如图 8 所示)。

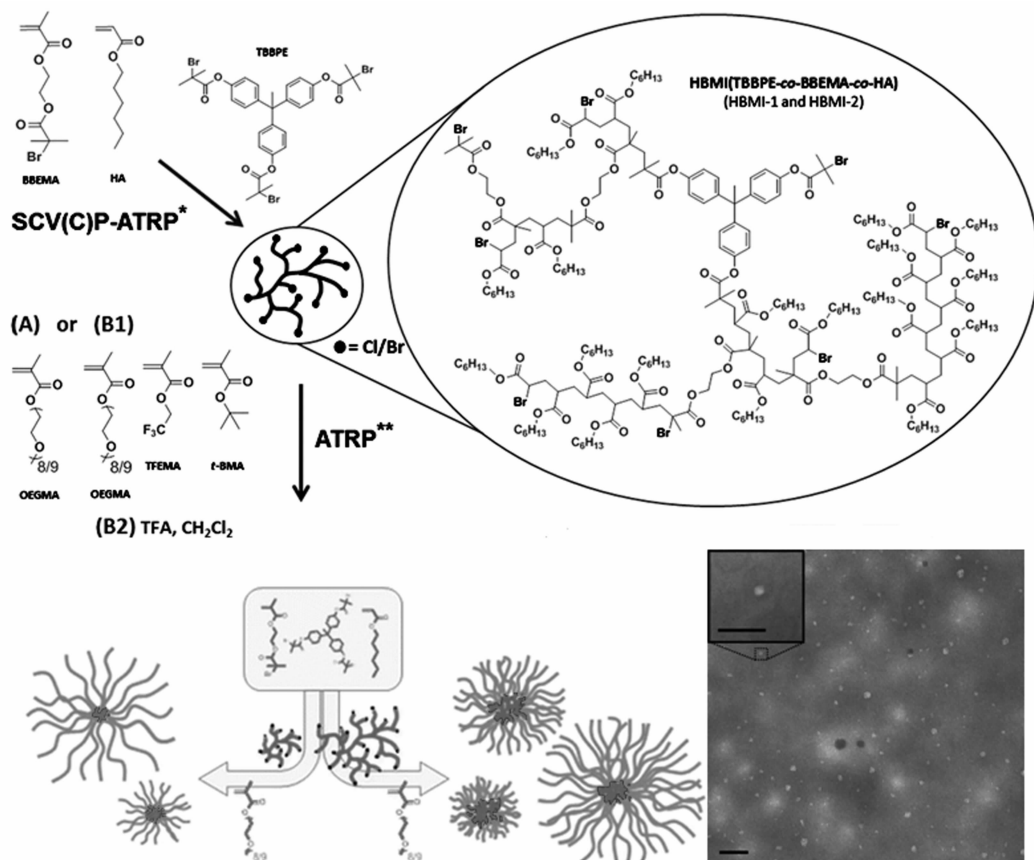


图 8 超支化多臂共聚物分子结构、组装示意图及 TEM 照片

Figure 8 Schematic illustration of the synthetic route to the hyperbranched dendritic-linear polymers via initially SCV(c)P-ATRP and TEM micrograph of micellar, Scale bars: 100nm

2 超分子聚合物胶束自组装机理

超支化聚合物的自组装方法通常有三种,分别为溶液自组装、界面自组装和杂化自组装,其中胶束的形成主要是通过溶液自组装方法得到的。超支化多臂共聚物往往会组装形成多分子胶束。多个课题组通过超支化聚合物自组装得到了直径在 100nm 以上的大胶束,个别胶束的直径甚至达到 500nm。这种大胶束显然无法用常用嵌段共聚物胶束的自组装机理来解释。2005 年,颜德岳和周永丰^[37]用 HBPO-star-PPO 在水中自组装得到了尺寸超过 100nm 的多分子胶束,并在国际上率先提出了一种可能的组装机制,他们认为这一类大胶束是一种多胶束聚集体 MMA(multimicelle aggregate),是由小胶束直接缔合得到。2007 年周永丰和 Hagg 等^[13, 17]几乎同时用实验证明了该 MMA 机制。周永丰等^[13, 49]合成了以聚甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯(PDMAEMA)为臂的超支化多臂共聚物(HBPO-star-PDMAEMA),发现其可以在水中自组装形成大胶束,进一步放大胶束的 TEM 照片(见图 9A),发现该大胶束是由尺寸在 4~5nm 的小胶束直接缔合得到,因此指出这种 MMA 大胶束是由超支化多臂共聚物的单分子胶束直接缔合而成,无需相分离。在随后的试验中,周永丰等^[50]发现,MMA 大胶束也可以由尺寸超过单分子胶束的小胶束直接缔合而成(见图 9B)。

最近,周永丰和吕中元^[51]进一步通过理论计算完善了超支化聚合物自组装形成胶束的机理。理论模拟结果表明超支化聚合物自组装形成胶束有四种机制,分别为单分子胶束(UM)机理、单分子胶束聚

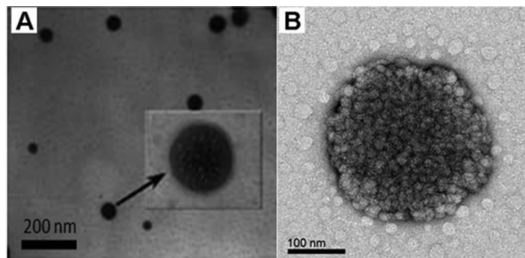


图 9 (A)HBPO-*star*-PDMAEMA 的 TEM 照片;(B)HPG-AD 的 TEM 照片

Figure 9 TEM microscope images of self-assembled HBPO-*star*-PDMAEMA (A) and HPG-AD(B) micelles

集体(UMA)机理、微观相分离小胶束(ms-SM)机理和小胶束聚集体(SMA)机理,其中后三个机制形成的都是多分子胶束。下面将分别对胶束的组装机理进行讨论。

2.1 单分子胶束(UM)机理

一般认为,两亲性超支化聚合物的流体力学体积较小,约为 10nm,在稀溶液中更倾向于形成单分子胶束,以单分子的形式存在于溶剂中,没有任何分子间聚集。对于具有疏水性核的超支化多臂共聚物,当其亲水臂含量较高的时候,其一般容易得到单分子胶束。

2.2 单分子胶束聚集体(UMA)机理

当两亲性超支化多臂共聚物具有适度疏水性核、亲水性臂且臂之间具有一定相互作用时,超支化多臂共聚物会通过臂之间的相互聚集,从单分子胶束直接一步组装成多分子胶束(见图 10A),这种多分子胶束称为单分子胶束聚集体(UMA)。UMA 机理是以单分子胶束为构建单元,其特殊性在于大胶束是由单分子胶束直接聚集形成,该过程中未发生微观相分离现象。

2.3 微观相分离小胶束(ms-SM)机理

对于具有较强疏水性核、较弱亲水性臂以及核臂间具有较强不相容性的超支化多臂共聚物而言,其首先自组装形成单分子胶束,然后聚合物发生微观相分离形成圆锥体结构,圆锥体结构再通过进一步聚集形成小胶束(见图 10B),该类型胶束被定义为微观相分离小胶束。这个胶束形成机理与之前的 UMA 形成机理完全不同,有点类似于线性嵌段共聚物组装形成胶束的机理,即包含了亲水部分和疏水部分的微相分离过程。微观相分离小胶束具有明显的核壳结构,以超支化多臂共聚物的疏水性核作为内部核心,亲水性臂为壳层。ms-SMs 的直径应为两倍单分子胶束的尺寸,通常在 20~50nm 之间。

2.4 小胶束聚集体(SMA)机理

在微观相分离小胶束的基础上,进一步减弱超支化多臂共聚物臂的亲水性,小胶束会发生二次自组装形成大胶束,这种由微观相分离小胶束缔合而成的多分子胶束聚集体被称之为小胶束聚集体(SMA,见图 10B)。

上述理论模拟结果与实验观察到的现象相吻合,特别是单分子胶束聚集体(UMA)和小胶束聚集体(SMA),作为多分子胶束聚集体(MMA)的两种完全不同的类型,都能够很好地解释超支化多臂共聚物自组装形成大胶束的过程,对于进一步加深我们对超支化胶束形成过程的理解具有重大意义。实际上进一步的研究发现,不仅仅是超支化聚合物,其它支化聚合物在形成大的多分子胶束时(一般大于 50nm),基本也是通过 UMA 或 SMA 这两个机理进行自组装的。UMA 或 SMA 具有很强的普适性。

3 超支化聚合物胶束的应用

超支化聚合物本身就有大量的空腔,而胶束又具有增溶作用,因此超支化聚合物胶束的应用主要是基于负载包裹其它物质,进而达到输送、分离、提纯或作为纳米反应器等目的。由于很多超支化聚合物都具有生物相容性或生物降解性,因而已被广泛用于生物医药相关领域,这里我们将主要讨论超支化聚合

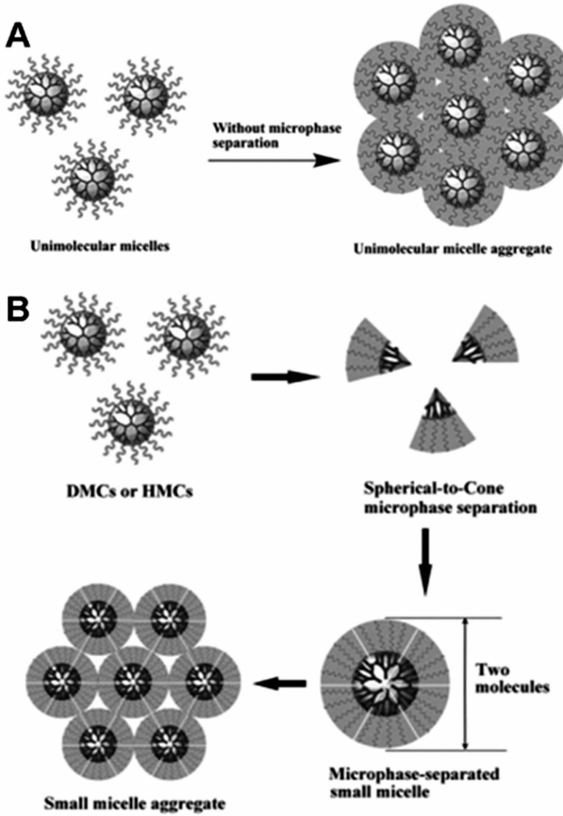


图 10 (A)UMA 机理示意图;(B)SMA 机理示意图

Figure 10 The schematic for the UMA mechanism (A) and SMA mechanism (B)

物胶束在药物输送、蛋白输送及提纯、基因转染、纳米载体和催化方面的应用。

3.1 药物输送

超支化聚合物自组装胶束近年来被广泛用作药物输送系统,基于超支化聚合物的药物负载方法及胶束结构可分为单分子胶束药物输送体系、多分子胶束药物输送体系和超支化聚合物-药物缀合物(如图 11 所示^[5])三大类。单分子胶束又可以分为超支化聚合物单分子胶束和两亲性或双亲性超支化多臂共聚物单分子胶束。超支化聚合物-药物缀合物是指通过共价方式将药物分子键合到超支化聚合物末端的大分子,也称为超支化聚合物前药。

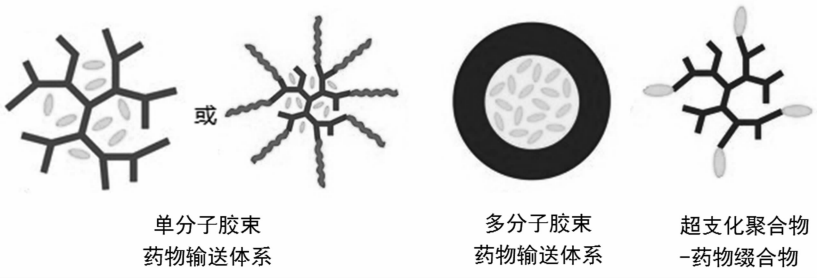


图 11 基于超支化聚合物胶束的药物输送体系

Figure 11 Hyperbranched polymers micelles for drug delivery

3.1.1 单分子胶束药物输送体系 超支化聚合物单分子胶束药物输送系统的优点是制备简单,只需将聚合物和药物分子直接混合就可以形成聚合物-药物复合物。早在 2003 年,Kannan 等^[52]利用脂肪族超

支化聚酯和布洛芬间的相互作用得到了聚合物-药物复合物,体外细胞实验结果表明,该聚合物-药物复合物可以有效进入细胞,且具有比游离的布洛芬更强的消炎作用。黄卫等曾合成了 β -CD 修饰的超支化聚酰胺胺,发现苯丁酸氮芥(CB)可以很好地分散在超支化聚合物的空腔中,其药物释放速率可以通过 β -CD 的含量进行调节^[53]。虽然超支化聚合物的单分子胶束药物输送系统非常简单,但该系统在水中的稳定性相对较差,药物负载量较低,药物释放可控性较差,且可用于这类药物输送方式的超支化聚合物和药物的种类也非常有限。

在此基础上,人们又开发了两亲性或者双亲水超支化多臂共聚物单分子胶束,其优点在于:(1)复合体系较稳定,剪切力、温度、压力等其它环境条件,对体系影响较小;(2)容易进行分子结构设计和修饰,能负载更多种类药物。Paleos 等用所制备的两亲性超支化多臂共聚物 H40-star-PEG,其形成的单分子胶束来输送抗肿瘤药物紫杉醇 PTX,实验结果发现,在无血清的情况下,该载药体系可以有效地被细胞摄取^[15]。他们在此基础上,在部分 PEG 臂的末端修饰具有靶向功能的 FA,所得的单分子胶束药物载体,不仅可以显著提高 PTX 的负载量,而且可以保证被封装的 PTX 在长达三周的时间里不被水解,且具有无毒、可控释放等优点^[41]。黄卫等^[54]进一步以 H40 为内核、PLA 为壳,聚磷酸酯(PEP)和 PEG 分别为冠制备了两亲性超支化多臂共聚物 H40-star-PLA-SS-PEP 和 H40-star-PLA-SS-PEG,由于亲、疏水部分之间存在二硫键,这类聚合物可以在水中形成具有稳定、还原响应性、可生物降解性的单分子胶束(见图 12、13)。Gong 等合成了多臂星型两亲性超支化共聚物 H40-BPLP-PEG-cRGD,其在水中可形成稳定的窄分布单分子胶束,研究结果表明该胶束具有良好的光稳定性,低细胞毒性,高的药物负载量以及 pH 可控的药物释放,再加上 BPLP 能够发射荧光,cRGD 多肽具有肿瘤靶向作用,因而有望用于药物传输与生物成像方面^[55]。

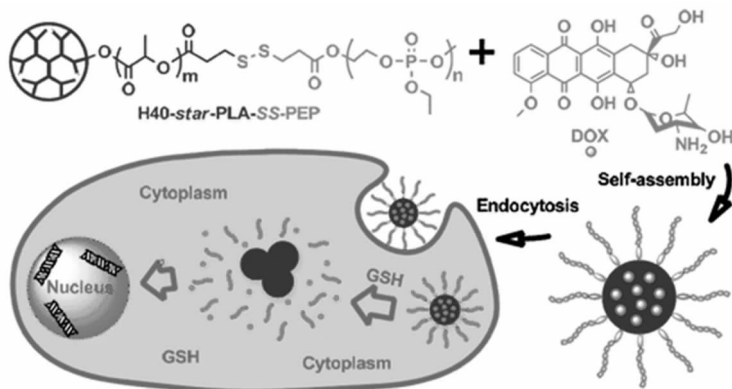


图 12 基于 H40-star-PLA-SS-PEG 所构造的刺激还原响应性胶束在药物输送体系应用的示意图

Figure 12 Illustration of reduction-stimulus micelles based on H40-star-PLA-SS-PEG for intracellular DOX release triggered by glutathione (GSH) tripeptide

3.1.2 多分子胶束药物输送体系 虽然单分子胶束在药物输送方面具有很多优点,但由于其内部空间有限,只能封装小分子客体。超支化聚合物多分子胶束是将药物负载在自组装胶束的疏水核内,由于大多数药物是疏水的,且多分子胶束的疏水核较大,可以显著提高药物的负载量,实现了药物的可控释放。

Haag 等合成了一种以 HPEI 为核、疏水烷基和亲水 PEG 分别为内外壳的两亲性超支化多臂共聚物,这种类似脂质体的结构通过自组装形成的多分子胶束,可以在非极性/极性有机环境或水溶液中包裹和输送阿霉素(DOX)、甲氨蝶呤(MTX)、尼罗红等不同种类的客体分子^[17]。Liu 等^[25]用棕榈酰氯对 PHEEP 进行封端,所得到的仿磷脂结构的超支化多臂共聚物可在水中自组装形成 100~200nm 左右的胶束,该胶束具有非常好的生物相容性,可作为纳米药物的载体进行细胞内药物传递。基于 H_x 系列超支化聚酯的生物相容性和生物可降解性,研究者们设计、合成了多种可降解的超支化聚合物多分子胶束

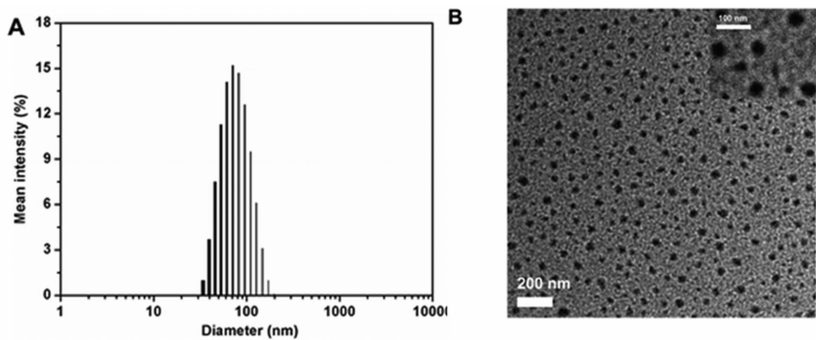


图 13 H40-*star*-PLA-SS-PEP 胶束的粒径分布及 TEM 照片
Figure 13 DLS plots (A) and TEM photos (B) of H40-*star*-PLA-SS-PEP micelle

作为药物载体。研究者们又进一步将靶向基团引入到超支化聚合物多分子胶束表面来提高多分子胶束药物输送系统的靶向性,从而提高药物的治疗效果。Gong 等制备了用 FA 修饰的 H40-*star*-PLA-*b*-PEG 多分子胶束,细胞实验表明与未经 FA 修饰的参比系统相比,经 FA 修饰的多分子胶束系统具有更快的肿瘤细胞摄取速度,并且有增强抑制肿瘤细胞增殖的效果^[56]。环境刺激响应型多分子胶束在构建智能药物输送体系药物的方面更具优势。朱新远等^[43]合成了 PEG、ALE 杂臂超支化共聚物 H40-*star*-PEG/ALE,由于磷酸盐和透明质酸间很强的亲和力,该单分子胶束载药体系显示出良好的骨靶向功能(见图 14)。

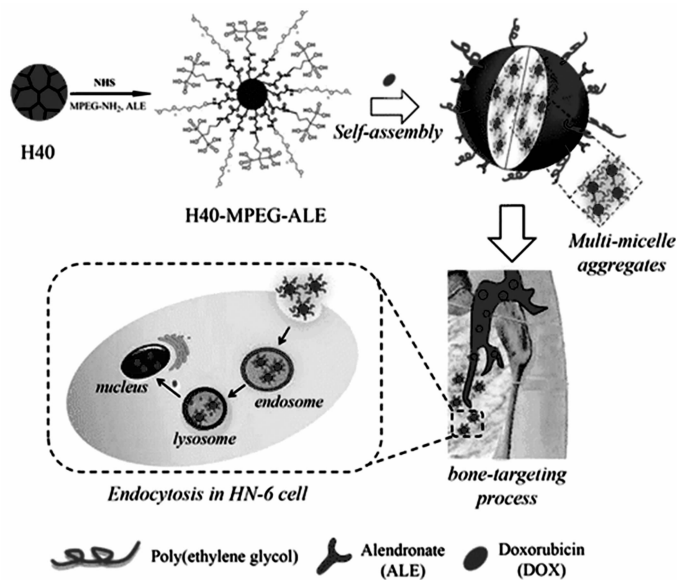


图 14 H40-*star*-PEG/ALE 载药体系示意图
Figure 14 Construction and application of H40-*star*-PEG/ALE micelles for bone-targeted drug delivery

3. 1. 3 聚合物-药物缀合物 通过非共价相互作用包覆在超支化聚合物胶束空腔或内核中的药物在输送过程中容易产生泄露,从而降低了药物治疗效果并导致毒副作用,为了克服这一问题,人们提出了超支化聚合物-药物缀合物。朱新远等^[57]将具有免疫抑制作用的 MTX 通过共价链接在长链超支化 PEG 上,所得到的 LHPEG-MTX 缀合物具有优异的细胞相容性和血液相容性,体外实验证明能有效被宫颈癌 Hela 细胞摄取,并能较好地抑制 Hela 细胞增殖。朱新远等^[58]又设计合成了一类阳离子型的 HPAE-CB 抗肿瘤药物输送系统,由于阳离子能与细胞膜表面的负电荷相互作用,因此,HPAE-CB 能被乳腺癌 MCF-7 细胞高效摄取,并产生高效抑制 MCF-7 细胞增殖的效果。

最近,朱新远等^[59]通过将疏水性 PTX 接枝到亲水性超支化聚醇酯(HPEE)表面得到两亲性的

HPEE-PTX 缀合物,其在水中自组装首次得到了超支化聚合物-药物缀合物构筑的多分子胶束药物输送系统。HPEE-PTX 多分子胶束同时具有药物缀合物的良好稳定性和多分子胶束系统的纳米尺寸效应优点,且由于用疏水药物取代了传统两亲性超支化多臂聚合物中的疏水聚合物链段,从而避免了因疏水性聚合物导致的毒性问题,体外和体内实验结果均证明 HPEE-PTX 多分子胶束给药系统具有高效的抗肿瘤效果。在此基础上,通过在疏水性抗肿瘤药物和亲水性超支化聚合物之间引入具有 pH 响应性的连接键,又制备了一类具有 pH 响应的超支化聚合物-药物缀合物多分子胶束给药系统^[60]。这种智能响应型药物输送体系具有可控的药物释放行为以及良好的抗肿瘤效果。

3.2 超支化聚合物胶束在蛋白质提纯、输送中的应用

最近几年,蛋白质和多肽在疾病治疗方面发展迅猛,基于蛋白质的生物治疗所存在的最大问题在于蛋白在进入体内或消化系统后很快被降解,目前的解决方法是借助药物输送载体来提高其在体内的稳定性和存在时间。如上所述,超支化聚合物自组装及共价作用在药物输送方面具有显著优点,因而超支化聚合物也可以用来输送蛋白和多肽。迄今为止,已发展了多种超分子蛋白输送体系来提高蛋白质的稳定性,降低人体对其免疫能力。

Zhang 等^[61]用 HPG-*star*-PLA 自组装胶束来输送 BSA,结果表明其负载量及结合效率分别提高到 23% 和 86%,且 BSA 在体系内的持续释放时间可达 4 天。Wu 等^[62]用 HPAE-*star*-PCL 的自组装胶束来输送 BSA,其负载量可达 60%。Frey 等希望通过共价键来进一步提高体系稳定性,他们将生物素通过共价键接在 PEG-*b*-HPG 线型-超支化聚合物上,利用该聚合物来输送抗生素蛋白^[63]。

超支化聚合物也可以被用来实现蛋白的提纯与分离。Rimmer 等^[64]将咪唑基团接在温敏性超支化聚合物 PNIPAM 的末端,由于咪唑-金属离子-组氨酸间的络合作用,使聚合物与蛋白 his6-BRCA1 形成复合物,当温度升高到最低临界溶液温度 LCST 以上时,聚合物会将蛋白包裹其所形成的胶束中,通过胶束从溶液中沉淀来实现蛋白的分离,当将温度再降至 LCST 以下,由于胶束的解组装又会使蛋白释放。压电石英晶体免疫传感器 PQC 因其灵敏度高、样品无需标记、无辐射、低成本等优点,已被广泛应用于生物分子间相互作用的研究和临床生物检测。Shen 等^[65]报道了一种新颖的基于腺苷甲硫氨酸 SAM 的超支化聚酰胺(HPAMAM)PQC 免疫传感器,可显著提高对甲胎蛋白 AFM 的灵敏性。

3.3 基因转染

基因转染是指将核酸等具有生物功能的目的基因通过转染试剂转运到细胞内并维持其生物功能,开辟了治疗遗传性疾病及癌症的新方法。其中,阳离子脂质体和阳离子聚合物是目前最常用的两种转染试剂,它们在克服细胞屏障方面类似于病毒,即能够很容易地穿透细胞膜。但是,阳离子脂质体存在一个明显弊端就是在进入体内后会迅速被血清清除,累计在肺组织内诱发严重的抗炎反应。阳离子聚合物转染试剂因其安全性高、机体对其免疫性低、不受转染基因尺寸的限制、合成成本低以及容易大规模生产等特点日益受到重视。最常用的是带有氨基基团的阳离子型超支化聚合物,氨基基团带正电荷,DNA 上磷酸基团带负电荷,利用两者间的静电相互作用自组装成类似胶束状结构的多聚复合物(polyplexes),多聚复合物进一步与带负电荷的细胞表面结合并通过内吞作用进入细胞,从而实现高度压缩 DNA,保护 DNA 使其不被降解的目的。

早在 1996 年,Baker 等^[66]合成了一系列不同的 HPAMAM,研究结果表明转染效率受 HPAMAM 代数的影响,提高氮磷比能够提高聚合物和 DNA 复合物的稳定性,从而保证 DNA 不被细胞外的核酸或者细胞内的溶酶体等降解。在目前所合成的用于基因转染的阳离子聚合物中,HPEI 的正电荷密度最大,由于其含有大量的端氨基具有很强的 DNA 凝聚能力,可形成直径小于 200nm 易被细胞吞噬的纳米粒子,大量的叔胺基团又赋予 HPEI 很强的缓冲能力,避免 DNA/HPEI 被溶酶体吞噬和降解,无论是在体内实验还是体外实验中,HPEI 都具有很好的转染质粒 DNA 的能力。Chen 等^[24]报道了一种可生物降解阳离子超支化多臂共聚物 PEG-PEI-PBLG,它在水中自组装可形成尺寸在 100nm 左右的球形胶束,由于容易被质子化,这种胶束可作为 DNA 的优良载体,研究结果表明,与没有被接枝的 HPEI 相比,PEG-

PEI-PBLG 共聚物胶束具有更好的 DNA 压缩能力、更低的细胞毒性和更高的转染效率。但是, HPEI 的高细胞毒性且不能被生物降解限制其广泛应用。

为了找到合适并且高效的基因转染载体, 有研究者合成了一系列基于 HPG 的可生物降解的阳离子型超支化聚合物。在 HPG 的表面修饰叔胺基团, 不仅可降低聚合物毒性, 还可保护 RNA 不被酶降解。具有可降解基团的超支化阳离子型聚氨酯、聚硅氧基硅烷、聚酰胺等都被发现能够很好地实现基因的转染。周永丰等^[67,68] 合成了超支化多臂共聚物 PEHO-*star*-PDMAEMA, 发现支化度对 DNA 压缩能力、细胞毒性和转染效率等均有显著影响, 这些共聚物可在水中自组装形成直径在 76~440nm 的球形胶束, 疏水 PEHO 核的存在能使共聚物具有更好的 DNA 压缩能力, 从而提高转染效率(见图 15)。Zhang 等^[69] 合成了 P(NIPAA*m*-*co*-MPMA)-*b*-PDMAPM*A**m* 温敏两亲性线型-超支化共聚物, 再通过进一步水解可形成核交联的胶束, 阳离子 PDMAPM*A**m* 能够凝聚 DNA, 该胶束在血清存在下可实现比 HPEI 更高的基因转染效率, 更重要的是, 该胶束可同时负载 P53 质粒和 DOX 且没有明显的细胞毒性, 因而在化学药物与基因协同治疗更具前景。

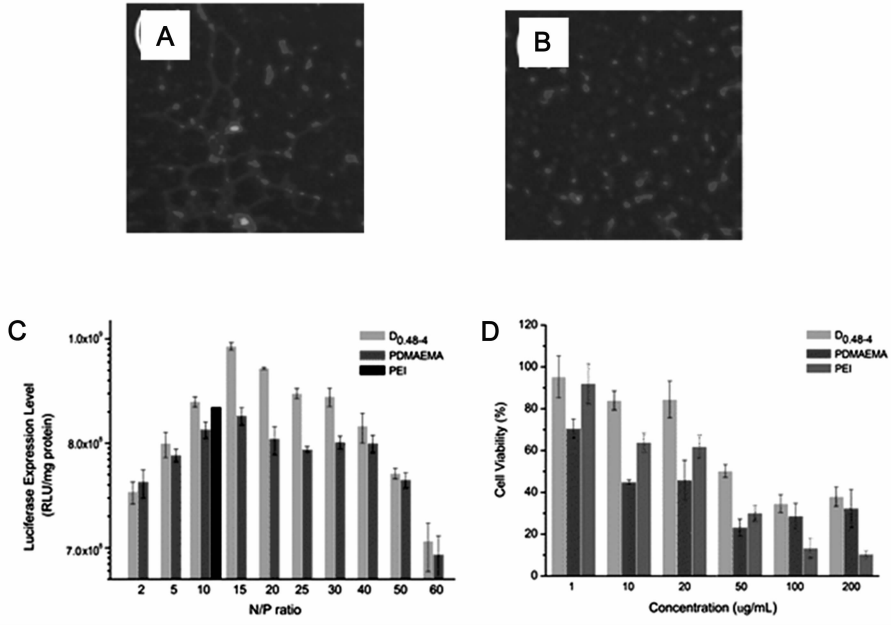


图 15 PEHO-*star*-PDMAEMA ($D_{0.48-4}$)/pDNA 复合物的 AFM 照片(A,B);对比 $D_{0.48-4}$ 、PEI 和 PDMAEMA 在不同浓度下的体外细胞毒性(B);对比 $D_{0.48-4}$ 和 PDMAEMA 在不同 N/P 比时在细胞中的转染效率(D)

Figure 15 AFM images of copolymer/pDNA complexes by PEHO-*star*-PDMAEMA ($D_{0.48-4}$) (A,B); Comparison of $D_{0.48-4}$, PDMAEMA and PEI at different concentrations *in vitro* cytotoxicity (C); Luciferase expression of $D_{0.48-4}$, PDMAEMA at different N/P ratios (D)

3.4 纳米载体

超支化聚合物的空腔结构加上纳米尺度胶束的封装作用使得超支化聚合物胶束在作为纳米载体方面具有得天独厚的优势, 进一步将超支化聚合物作为骨架, 通过共价或非共价作用来复合有机或无机客体分子, 利用两亲性超支化聚合物核所创造的特殊环境实现高效负载。Wan 等^[23] 以 HPEI-*star*-PEG 单分子胶束作为纳米载体来封装次藓红 B, 研究结果表明主体的极性 & 电子特性会影响到客体的堆积方式和堆积程度, 因此他们进一步以次藓红 B 为探针来探究单分子胶束的脱水及离子交换情况, 首次发现单分子胶束 PEG 壳具有渗透性质。Chen 等^[70] 以 HPA 作为大分子引发剂合成了 HPA-*star*-PCL 超支化多臂共聚物, 其可以作为纳米载体, 在酸性条件下利用 HPA 核封装阴离子染料, 在碱性条件下同时利用 HPA 核和 PCL 壳来封装阳离子染料, 从而可以通过控制 PH 来实现混合染料的分离。Chen 等^[71] 用油

酸改性 HPG 得到核壳型两亲性超支化聚合物 HPG-AP,其在乙醇中所组装成的单分子胶束可作为纳米载体来制备 Fe_3O_4 ,通过改变 HPG-AP 的浓度,可得到不同组装形貌的 Fe_3O_4 纳米粒子聚集体。

3.5 金属纳米粒子反应器

金属纳米粒子在催化、电子设备、化学传感等方面的潜在应用价值吸引了越来越多人们的关注,黄卫等在利用超支化聚合物胶束制备金属纳米粒子方面作了很多出色的工作。他们利用 HPAMAM 本身的氨基将其同时作为稳定剂和还原剂,通过调节 N/Ag 的投料比可制备直径在 4~15nm 的银纳米粒子,这些小尺寸、窄分布的银纳米粒子对多种细菌都具有很好的抗菌效果(见图 16)^[72]。在此基础上,他们在 HPAMAM 末端修饰了二甲胺,可制备更小尺寸的金属纳米粒子(银纳米粒子的直径在 1.0~7.1nm,金纳米粒子的直径在 3.9~7.7nm),由于小尺寸的纳米粒子与细菌具有更多的接触面,因而其具有更高的抗菌能力,在 Ag 浓度低至 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或 Au 浓度低至 2.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时仍对各种细菌具有高达 98% 的抑制率^[73]。周永丰等^[74]发现以 HBPO-star-PDEAEMA 为模板,通过调节 pH 和 N/Au 的投料比同样可以制得直径在 4nm 左右的金纳米粒子。

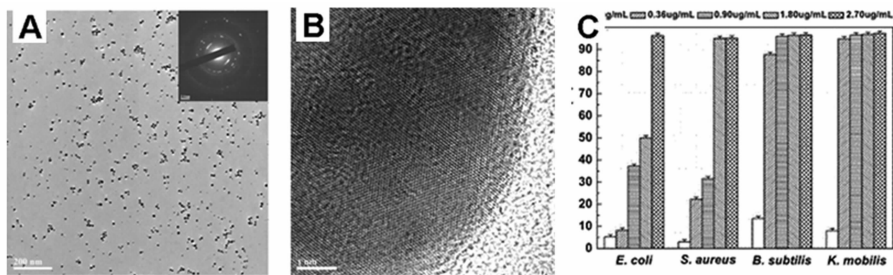


图 16 HPAMAM-NH₂/Ag 纳米复合物(A)、银纳米粒子(B)的 TEM 照片;HPAMAM-NH₂/Ag 纳米复合物对不同细菌的抗菌活性(N/Ag=20)。

Figure 16 TEM images of HPAMAM-NH₂/Ag nanocomposites (A) (inset: SAED pattern of the silver nanoparticles) and a single silver nanoparticle (B)(N/Ag=15). Antibacterial evaluation of HPAMAM-NH₂/Ag nanocomposites against various bacteria after incubation for 12h(N/Ag=20).

4 结语

本文我们总结了包括聚醚、聚酯、聚磷酸酯、聚多糖等超支化聚合物的胶束自组装行为、组装机理及其在生物医药、纳米载体、金属纳米粒子制备等方面的最新应用,可以看出,近年来超支化聚合物胶束自组装无论是在理论研究还是应用方面都取得了快速的发展。

但是,超支化聚合物自组装作为一个新的研究领域,其发展仍处于初级阶段,仍然存在很多问题需要解决。例如,超支化聚合物胶束虽然在生物医药方面具有广阔的应用前景,但其应用目前仅停留在实验室研究阶段,离真正的实际应用还有很大的距离,仍然有很多难题需要克服。另外,基于超支化聚合物的特性与优点,可以预见超支化聚合物胶束应当具备良好的应用前景,进一步开发新的超支化聚合物结构以及扩展深化其应用领域是我们需要努力的两个方向。此外,当前超支化聚合物自组装的理论和实验工作相比严重滞后,需要进一步发挥理论对实际的指导作用,通过理论模拟来明确超支化聚合物结构与组装形貌间的联系。

参考文献:

- [1] Tomalia D A, Fréchet J M. Phys Chem Chem Phys, 2002, 40: 2719~2728.
- [2] Gao C, Yan D. Prog Polym Sci, 2004, 29, 183~275.
- [3] Yan D, Gao C, Frey H. John Wiley & Sons; 2011; Vol. 8.
- [4] Zhou Y, Yan D. Chem Commun, 2009, 1172~1188.

- [5] Zhou Y, Huang W, Liu J, Zhu X, Yan D. *Adv Mater*, 2010, 22, 4567~4590.
- [6] Kim Y H, Webster O W. *Macromolecules*, 1992, 25, 5561~5572.
- [7] Yan D, Zhou Y, Hou J. *Science*, 2004, 303, 65~67.
- [8] Jin H B, Huang W, Zhu X Y, Zhou Y F, Yan D Y. *Chem Soc Rev*, 2012, 41, 5986~5997.
- [9] Zhou Y F, Yan D Y, Dong W Y, Tian Y. *J Phys Chem B*, 2007, 111, 1262~1270.
- [10] Mai Y Y, Zhou Y F, Yan D Y. *Small*, 2007, 3, 1170~1173.
- [11] Zhou Y, Yan D. *Angew Chem-Int Edit*, 2004, 43, 4896~4899.
- [12] Mai Y, Zhou Y, Yan D. *Small*, 2007, 3, 1170~1173.
- [13] Hong H, Mai Y, Zhou Y, Yan D, Cui J. *Macromol Rapid Commun*, 2007, 28, 591~596.
- [14] Sunder A, Hanselmann R, Frey H, Mülhaupt R. *Macromolecules*, 1999, 32, 4240~4246.
- [15] Tziveleka L A, Kontoyianni C, Sideratou Z, Tsiourvas D, Paleos C M. *Macromol Biosci*, 2006, 6, 161~169.
- [16] Kainthan R K, Mugabe C, Burt H M, Brooks D E. *Biomacromolecules*, 2008, 9, 886~895.
- [17] Radowski M R, Shukla A, von Berlepsch H, Böttcher C, Pickaert G, Rehage H, Haag R. *Angew Chem-Int Edit*, 2007, 46, 1265~1269.
- [18] Kurniasih I N, Liang H, Rabe J P, Haag R. *Macromol Rapid Commun*, 2010, 31, 1516~1520.
- [19] Barriau E, García Marcos A, Kautz H, Frey H. *Macromol Rapid Commun*, 2005, 26, 862~867.
- [20] Cheng H, Wang S, Yang J, Zhou Y, Yan D. *J Colloid Interface Sci*, 2009, 337, 278~284.
- [21] Xu S, Luo Y, Haag R. *Macromol Biosci*, 2007, 7, 968~974.
- [22] Liang Y, Wan D, Cai X, Jin M, Pu H. *Phys Chem Chem Phys*, 2010, 48, 681~691.
- [23] Liu H, Yang P, Wan D. *J Polym Sci Pt B-Polym Phys*, 2015, 53, 566~573.
- [24] Tian H, Deng C, Lin H, Sun J, Deng M, Chen X, Jing X. *Biomaterials*, 2005, 26 (20), 4209~4217.
- [25] Liu J, Huang W, Zhou Y, Yan D. *Macromolecules*, 2009, 42 (13), 4394~4399.
- [26] Liu J, Pang Y, Huang W, Zhai X, Zhu X, Zhou Y, Yan D. *Macromolecules*, 2010, 43 (20), 8416~8423.
- [27] Liu J, Huang W, Pang Y, Zhu X, Zhou Y, Yan D. *Biomaterials*, 2010, 31 (21), 5643~5651.
- [28] Liu J, Pang Y, Huang W, Zhu X, Zhou Y, Yan D. *Biomaterials*, 2010, 31 (6), 1334~1341.
- [29] Liu J, Huang W, Pang Y, Huang P, Zhu X, Zhou Y, Yan D. *Angew Chem-Int Edit*, 2011, 123, 9328~9332.
- [30] Liu J, Pang Y, Zhu Z, Wang D, Li C, Huang W, Zhu X, Yan D. *Biomacromolecules*, 2013, 14, 1627~1636.
- [31] Liu J, Pang Y, Chen J, Huang P, Huang W, Zhu X, Yan D. *Biomaterials*, 2012, 33, 7765~7774.
- [32] Zhang Y, Wang J, Zhang L. *Langmuir*, 2010, 26, 17617~17623.
- [33] Yang L, Fu S, Zhu X, Zhang L M, Yang Y, Yang X, Liu H. *Biomacromolecules*, 2010, 11, 3395~3405.
- [34] Dror Y, Cohen Y, Yerushalmi-Rozen R. *J Polym Sci Pt B-Polym Phys*, 2006, 44, 3265~3271.
- [35] Bednarek M, Biedron T, Helinski J, Kaluzynski K, Kubisa P, Penczek S. *Macromol Rapid Commun*, 1999, 20, 369~372.
- [36] Magnusson H, Malmström E, Hult A. *Macromol Rapid Commun*, 1999, 20, 453~457.
- [37] Mai Y, Zhou Y, Yan D. *Macromolecules*, 2005, 38, 8679~8686.
- [38] Dong W, Zhou Y, Yan D, Li H, Liu Y. *Phys Chem Chem Phys*, 2007, 9, 1255~1262.
- [39] Guo B, Sun X, Zhou Y, Yan D. *Sci China Chem*, 2010, 53, 487~494.
- [40] Sun X, Huang W, Zhou Y, Yan D. *Phys Chem Chem Phys*, 2010, 12, 11948~11953.
- [41] Kontoyianni C, Sideratou Z, Theodossiou T, Tziveleka L A, Tsiourvas D, Paleos C M. *Macromol Biosci*, 2008, 8, 871~881.
- [42] Rezaei S J T, bandansari H S, Nabid M R, Niknejad H J. *Colloid Interface Sci*, 2014, 425, 27~35.
- [43] Chen H, Li G, Chi H, Wang D, Tu C, Pan L, Zhu L, Qiu F, Guo F, Zhu X. *Bioconjugate Chem*, 2012, 23, 1915~1924.
- [44] Wang D, Chen H, Su Y, Qiu F, Zhu L, Huan X, Zhu B, Yan D, Guo F, Zhu X. *Polym Chem*, 2013, 4, 85~94.
- [45] Prabakaran M, Grailer J J, Pilla S, Steeber D A, Gong S. *Macromol Biosci*, 2009, 9, 515~524.
- [46] Gao C, Zheng X. *Soft Matter*, 2009, 5, 4788~4796.
- [47] Jiang M, Wu Y, He Y, Nie J. *Polym Int*, 2009, 58, 31~39.
- [48] Porsch C, Zhang Y, Ducani C, Vilaplana F, Nordstierna L, Nyström A M, Malmström E. *Biomacromolecules*, 2014, 15, 2235~2245.
- [49] Hong H, Mai Y, Zhou Y, Yan D, Chen Y. *J Polym Sci Pol Chem*, 2008, 46, 668~681.
- [50] Sun X, Zhou Y, Yan D. *Macromol Chem Phys*, 2010, 211, 1940~1946.
- [51] Wang Y, Li B, Zhou Y, Lu Z, Yan D. *Soft matter*, 2013, 9, 3293~3304.
- [52] Kolhe P, Misra E, Kannan R M, Kannan S, Lieh-Lai M. *Int J Pharmac*, 2003, 259, 143~160.

- [53] Zhou Y, Guo Z, Zhang Y, Huang W, Zhou Y, Yan D. *Macromol Biosci*, 2009, 9, 1090~1097.
- [54] Liu J, Pang Y, Huang W, Huang X, Meng L, Zhu X, Zhou Y, Yan D. *Biomacromolecules*, 2011, 12, 1567~1577.
- [55] Chen G, Wang L, Cordie T, Vokoun C, Eliceiri K W, Gong S. *Biomaterials*, 2015, 47, 41~50.
- [56] Prabakaran M, Grailer J J, Pilla S, Steeber D A, Gong S. *Biomaterials*, 2009, 30, 3009~3019.
- [57] Pang Y, Liu J, Wu J, Li G, Wang R, Su Y, He P, Zhu X, Yan D, Zhu B. *Bioconjugate Chem*, 2010, 21, 2093~2102.
- [58] Pang Y, Zhu Q, Liu J, Wu J, Wang R, Chen S, Zhu X, Yan D, Huang W, Zhu B. *Biomacromolecules*, 2010, 11, 575~582.
- [59] Li G, Liu J, Pang Y, Wang R, Mao L, Yan D, Zhu X, Sun J. *Biomacromolecules*, 2011, 12, 2016~2026.
- [60] Zhu L, Tu C, Zhu B, Su Y, Pang Y, Yan D, Wu J, Zhu X. *Polym Chem*, 2011, 2, 1761~1768.
- [61] Gao X J, Zhang X E, Wu Z M, Zhang X J, Wang Z, Li C X. *J Control Release*, 2009, 140, 141~147.
- [62] Jiang M, Wang T W, Xu Q, Wu Y. *Mini-Rev Med Chem*, 2009, 9, 1342~1356.
- [63] Wurm F, Klos J, Rader H J, Frey H. *J Am Chem Soc*, 2009, 131, 7954~7955.
- [64] Carter S, Rimmer S, Rutkaite R, Swanson L, Fairclough J P A, Sturdy A, Webb M. *Biomacromolecules*, 2006, 7, 1124~1130.
- [65] Shen G Y, Liu M H, Cai X W, Lu J L. *Anal Chim Acta*, 2008, 630, 75~81.
- [66] Kukowska-Latallo J F, Bielinska A U, Johnson J, Spindler R, Tomalia D A, Baker J R Jr. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93, 4897~4902.
- [67] Cheng H, Deng H, Zhou L, Su Y, Yu S, Zhu X, Zhou Y, Yan D. *J Control Release*, 2011, 152, e187~e188.
- [68] Yu S, Chen J, Dong R, Su Y, Ji B, Zhou Y, Zhu X, Yan D. *Polym Chem*, 2012, 3, 3324~3329.
- [69] Chang C, Dan H, Zhang L P, Chang M X, Sheng Y F, Zheng G H, Zhang X Z. *J Appl Polym Sci*, 2015, 132, 41752~41761.
- [70] Zhan C, Li S, Cui J, Chen Y. *Chin J Polym Sci*, 2015, 33, 920~930.
- [71] Xiong J, Tao J, Xu S, Xiu A n, Lin H, Chen Y. *Mater Lett*, 2015, 139, 173~176.
- [72] Zhang Y, Peng H, Huang W, Zhou Y, Zhang X, Yan D. *J Phys Chem C*, 2008, 112, 2330~2336.
- [73] Zhang Y, Peng H, Huang W, Zhou Y, Yan D. *J Colloid Interface Sci*, 2008, 325, 371~376.
- [74] Zhai S, Hong H, Zhou Y, Yan D. *Sci China Chem*, 2010, 53, 1114~1121.

Self-assembly of Hyperbranched Polymer Micelles

HOU Zhi-lin, ZHOU Yong-feng*, YAN De-yue*

(*College of Chemistry and Chemical Technology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China*)

Abstract: Due to their unique topological structure and interesting physical/chemical properties, hyperbranched polymers have attracted wide attention from both academia and industry. As a newly emerging research area, hyperbranched polymers have displayed great potential to be excellent precursors in self-assembly, and many impressive supramolecular aggregates and hybrids at all scales and dimensions have been generated. Micelles are the most common supramolecular structure through the self-assembly of hyperbranched polymers. In this paper, the recent developments in hyperbranched polymers micelles, including self-assembly precursors, self-assembly mechanisms and their applications in biomedical areas, nano-carrier and preparation of metal nanoparticles have been comprehensively reviewed.

Key words: Hyperbranched polymers; Micelles; Self-assembly; Biomedical applications; Nano reactor; Catalysis