

聚磷酸酯的合成及在生物医用材料中的应用

胡 健,何金林,张明祖,倪沛红*

(苏州大学材料与化学化工学部,苏州市大分子设计与精密合成重点实验室,

江苏省先进功能高分子材料设计及应用重点实验室,苏州 215123)

摘要:聚磷酸酯是一类主链通过磷酸酯键连接结构单元的高分子材料,由于其具有良好的生物相容性、生物可降解性和可功能化修饰等优点,逐渐引起研究者的关注,尤其在生物医用材料领域具有广泛的应用前景。本文首先对聚磷酸酯的合成方法(缩聚法、加成聚合法、烯烃复分解聚合法及开环聚合法)进行综述,在此基础上进一步介绍聚磷酸酯在药物载体、基因载体和组织工程等生物医用材料领域的应用,并对其发展前景进行展望。

关键词:聚磷酸酯;聚合反应;药物载体;基因载体;组织工程

引言

聚磷酸酯(Polyphosphoesters, PPEs)是一类主链通过磷酸酯键连接结构单元的高分子材料,其结构通式如图 1(A)所示。其中, R_1 可以为氢(B)、烷氧基(C)、烷基(D)或氨基类分子(E), R_2 多为各种烷基链或含有苯环类的分子链^[1]。20 世纪 50 年代,人们发现磷酸酯类聚合物具有阻燃性能,自此聚磷酸酯逐渐引起研究者的关注。然而,到 20 世纪 60 年代,由于聚磷酸酯原材料价格较高以及结构不稳定,对其研究逐渐减少。到 70 年代,Penczek 等开始将聚磷酸酯用于仿生材料的研究^[2,3],并且提出聚磷酸酯与磷壁酸具有相似结构,在生物医用材料领域具有广阔的应用前景。自 20 世纪 90 年代以来,许多国内外研究者设计合成了多种基于聚磷酸酯的共聚物用于生物医用领域,包括药物载体、基因载体和组织工程等^[4~10],从而推动了聚磷酸酯材料的快速发展。本文主要针对聚磷酸酯的合成方法及其在生物医用材料中的应用进行综述。

1 聚磷酸酯的优点

聚磷酸酯独特的结构决定了其具有很多优点^[2,11,12]。(1)侧链可进行功能化修饰:与其它常见的主链为四价碳原子的聚酯相比(如聚己内酯、聚乳酸等),聚磷酸酯的主链含有五价磷原子,因此,其侧链更易功能化,可以很方便地修饰上多种功能性基团(包括双键、炔基、羟基、磺酸基、氨基及羧基等),得到各种功能化的聚磷酸酯;(2)可调节的物理化学性质:由聚磷酸酯的结构通式可知,在使用过程中可以根据实际需要调节聚磷酸酯的 R_1 和 R_2 基团^[13~15],而且 R_1 基团可以进一步修饰上靶向分子、荧光分子、药物分子或者聚合物链等;(3)良好的生物相容性:聚磷酸酯与磷壁酸和核酸具有类似结构^[3],因此具有较低的毒性;(4)良好的可降解性:磷酸酯键在酸性或者碱性条件下易水解,而且,体内存在的一些酶可以催化

10.14028/j.cnki.1003-3726.2015.10.007

收稿:2015-06-05;修回:2015-06-10;

基金项目:国家自然科学基金(21374066,21074078,20974074);江苏省自然科学基金(BK2011045,BK2008157);江苏高校优势学科建设工程项目;江苏高校自然科学基金重大项目(15KJA150007);苏州市科技计划应用基础研究项目(SYG201429);

作者简介:胡健,男,博士研究生,主要从事刺激响应性高分子合成及应用研究;

* 通讯联系人:倪沛红,E-mail: phni@suda.edu.cn.

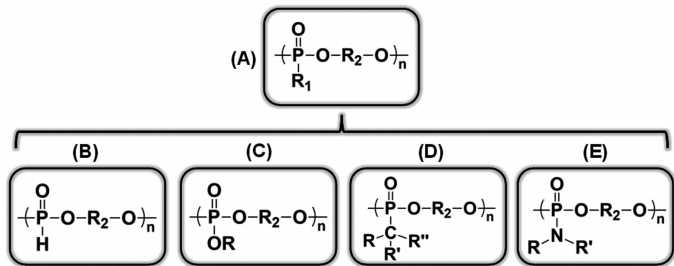


图 1 聚磷酸酯的化学结构式^[1]

Figure 1 Chemical structure of polyphosphoesters^[1]

加速聚磷酸酯水解成磷酸盐和脂肪族二元醇^[16~18]。

2 聚磷酸酯的合成方法

为了得到满足性能要求的聚磷酸酯,需要采用高效可控的聚合方法得到结构精确的聚磷酸酯。聚磷酸酯的合成方法主要有:缩聚法、加成聚合法、烯烃复分解聚合法及开环聚合法。

2.1 缩聚法

1934 年,Arvin 首次通过将三氯氧磷与双酚 A 和苯酚进行缩聚反应,制备得到第一类聚磷酸酯结构^[19],随后又发展出多种缩合反应用于聚磷酸酯的合成。聚磷酸酯的传统制备方法多采用缩聚,其主要是通过磷酸、磷酰二卤素或磷酰二酯与多元醇、多元酚、多元氨或多元酚盐类分子通过脱除小分子(如:水、醇类分子或卤化物等),进行逐步增长聚合制备聚磷酸酯。由于这类反应多为可逆反应,在聚合过程中,可以通过共沸、减压等方法除掉反应产物中的小分子,进而控制反应平衡向目标产物方向移动。

缩聚法中,利用磷酰二氯与含有二元醇或者双酚的化合物进行缩合的方法较为广泛和成熟。如图 2 所示,使用不同官能团修饰的磷酰二氯与含有二元醇或者二元酚类化合物进行缩聚,可以制备得到多种聚磷酸酯结构,通过调控 R₁ 和 R₂ 官能团种类,可以较为方便地调控材料的结构及开发其应用领域。R₁ 可以为氢、烷氧基、烷基或氨基类分子,R₂ 可以为烷基链或含有苯环类分子链。当 R₁ 和 R₂ 中含有苯环基团时,该类聚磷酸酯常用于阻燃材料^[20~22]。Kishore 等通过界面缩聚制备了一系列侧链带有不同苯环结构的聚磷酸酯,用于阻燃性能研究^[20]。如图 3 所示,研究者采用含有双酚结构化合物与含有不同苯环的磷酰二氯在水/三氯甲烷混合液中,在相转移催化剂的存在下进行界面缩聚,制备得到多种结构聚磷酸酯。通过调节苯环上 X 和 Y 官能团的种类来调节聚合物的阻燃性能。研究发现,苯酚类结构的引入可以有效增加聚磷酸酯的耐热性。在此基础上,研究者将二茂铁引入聚磷酸酯主链,同样发现可以增加聚磷酸酯的阻燃性能^[21]。

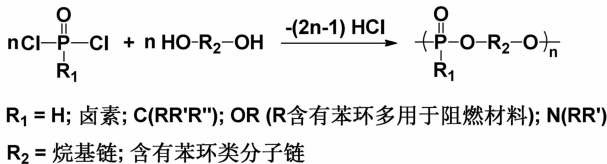


图 2 缩聚法制备聚磷酸酯的合成路线

Figure 2 Synthesis of polyphosphates by polycondensation

缩聚法中,通过酯交换反应制备聚磷酸酯的研究相对较多。这类酯交换反应主要通过磷酸二酯与二元醇之间的取代反应实现聚合物分子链的增长。Penczek 课题组在酯交换法聚合制备聚磷酸酯方面做了大量研究^[23~27],如图 4 所示。在这种酯交换反应中,他们进行了 R 为甲基或苯基,R' 为多种烷基链或聚醚分子链的聚合反应。结果发现,通过调控磷酸二酯与二元醇的摩尔比,可以较好地控制聚合物的分

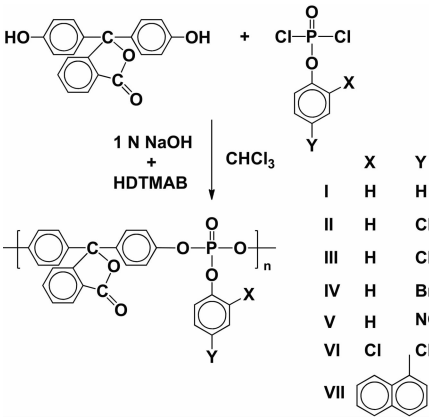


图 3 聚磷酸酯 I-VII 的合成路线^[20]
Figure 3 Synthesis of polyphosphates I-VII^[20]

子量,且分子量可以达到 30000g·mol⁻¹ 以上^[23]。在此基础上,在反应体系中引入聚乙二醇单甲醚,则可以发生大分子酯交换反应,得到三嵌段共聚物聚乙二醇-聚磷酸酯-聚乙二醇,用于 CaCO₃ 矿化的修饰剂^[27]。

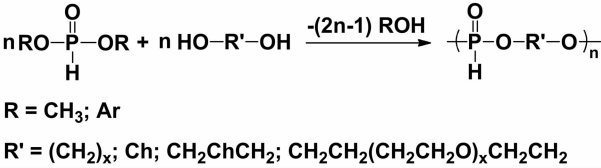


图 4 酯交换法制备聚磷酸酯的示意图^[23~27]
Figure 4 Synthesis of polyphosphates by transesterification^[23~27]

2.2 加成聚合

聚磷酸酯的加成聚合主要通过磷酸^[28~30]或磷酰二卤素化合物^[31]与含有双环氧基化合物之间的环加成反应。相对缩聚法,由于加成聚合过程中没有小分子产生,因此,所得产物易于纯化,而且单体转化率较高。Penczek 课题组系统研究了磷酸与含有双环氧基化合物间的加成聚合^[28~30],如图 5 所示。通过调节含有双环氧基化合物的结构,可以制备得到不同结构的聚磷酸酯。研究发现,通过控制聚合条件,聚磷酸酯的分子量最大可以达到 30000g·mol⁻¹。此外,对于聚磷酸酯的加成聚合还有磷酰二卤素化合物与含有双环氧基化合物之间的环加成反应^[31]。

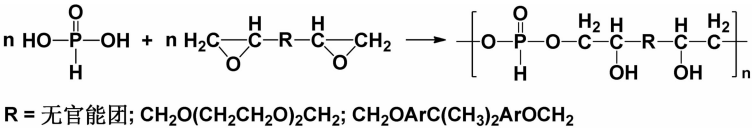


图 5 加成聚合制备聚磷酸酯的合成路线^[28~30]
Figure 5 Synthesis routes of polyphosphates by polyaddition^[28~30]

2.3 烯烃复分解聚合

20 世纪 50 年代中期,Ziegler 研究发现,在一些金属催化剂存在下,乙烯“聚合”的产物为 1-丁烯,而非饱和碳氢聚合物链,自此发现了烯烃复分解反应。随后烯烃复分解反应发展出多种类型。而聚磷酸酯的复分解聚合主要有两种:无环二烯复分解(ADMET)聚合和开环复分解聚合(ROMP)。这两种聚合方法都需要金属卡宾的引发和催化,而且所得到的均为非饱和聚磷酸酯。在聚磷酸酯复分解聚合过程中多采用钨卡宾催化体系。20 世纪 60 年代,研究者发现三氯化钨可以促进降冰片烯的聚合,随后钨卡宾催

化剂不断发展,先后经历了多次改进,分别为 Grubbs 第一代催化剂^[32]、Grubbs 第二代催化剂^[33]、Grubbs 第三代催化剂^[34]以及 Hoveyda-Grubbs 催化剂^[35]。

无环二烯复分解聚合法是聚磷酸酯聚合使用较多的一种方法,其使用的单体末端含有多个双键,在催化剂的存在下,碳碳双键断裂并重新组合,最终脱掉乙烯副产物。相对开环复分解聚合,这种聚合方法单体简单易得。在聚磷酸酯的无环二烯复分解聚合过程中,可以通过控制单体种类进而较为容易地控制聚磷酸酯的结构和分子量,这种方法常用于制备线形和超支化聚磷酸酯。线形聚磷酸酯主要通过含有两个双键的单体聚合得到,如图 6(A)所示。这种双官能团单体在 Grubbs 催化剂的存在下,碳碳双键断裂并重新组合,脱除乙烯分子,形成线形不饱和聚磷酸酯。图 6(B)中 1~7 列出无环二烯复分解聚合制备线形聚磷酸酯的常用单体结构^[36~46]。Wurm 课题组在聚磷酸酯的烯烃复分解聚合方面做了深入研究。他们选用含有不同长度烷基链的单体 1,在不同 Grubbs 催化剂条件下进行聚合。研究发现,当 n 为 1 时,即使改变催化剂的种类和温度,单体均不发生聚合^[36]。在 Pd/C 催化下,所得到的不饱和聚磷酸酯可以通过加氢成为饱和结构的聚磷酸酯^[41]。聚合过程中通过控制单体种类,可以保留聚磷酸酯末端的双键结构,进而可以采用含有双键的功能性分子通过无环二烯复分解反应进一步修饰^[37]。Wurm 等还采用单体 5 制备得到侧链可功能化的聚磷酸酯,并将侧链修饰为含有氨基、酯基和羟基等不同基团^[40]。丁亮等则采用单体 1 和单体 7 聚合制备得到结构规整的交替线形聚磷酸酯结构^[47],并且发现该方法可以得到较大分子量聚合物(分子量达到 $42000\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)。进一步研究发现,如果采用含有三个双键的磷酸酯单体进行聚合,则可以得到超支化不饱和聚磷酸酯结构^[48~51]。

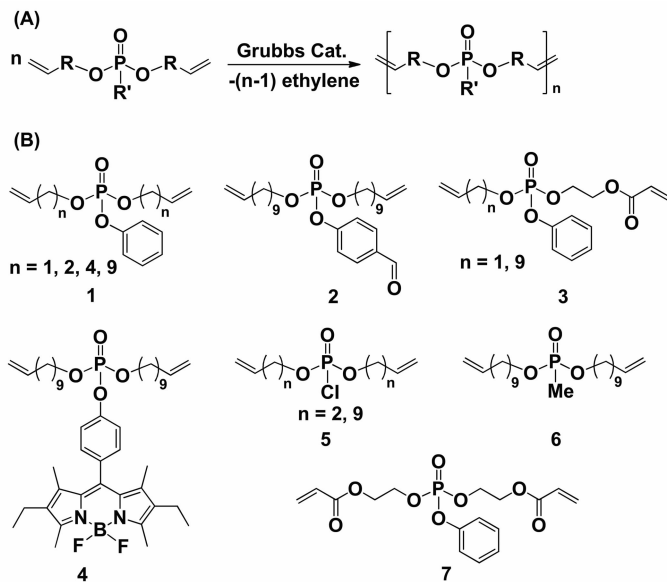


图 6 (A)无环二烯复分解聚合制备线形聚磷酸酯的合成路线;(B)常用二烯磷酸酯单体结构

Figure 6 (A) Linear PPEs prepared by ADMET polymerization and (B) the commonly used monomers

开环复分解聚合是近期发展的一种新的制备不饱和聚磷酸酯的方法,如图 7 所示。在 Grubbs 催化剂存在下,含有双键的七元环磷酸酯单体通过开环烯烃复分解反应进行聚合,得到不饱和聚磷酸酯。Wurm 课题组首次采用开环复分解聚合法制备得到不饱和聚磷酸酯^[52]。研究发现,开环复分解制备聚磷酸酯需要对催化剂进行筛选,采用 Grubbs 第一代催化剂不会发生聚合;Grubbs 第二代催化剂聚合速率很慢,而且得到的聚合物分子量较低($<2000\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$),分子量分布很宽;采用 Grubbs 第三代催化剂单体转化率可以达到 90%以上,但是聚合过程需要较长时间,所得到的均聚物分子量相对较低($5000\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 左右)^[42]。进一步研究发现,当将磷酸酯单体与顺环辛烯进行无规共聚时,聚合物分子量可以达到 $50000\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。开环复分解聚合得到的聚磷酸酯为末端含有两个双键的不饱和结构,因而聚合结束后,

可以与无环二烯复分解聚合联用,“一锅法”制备得到聚磷酸酯嵌段共聚物^[46]。

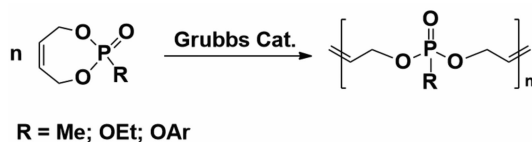


图 7 开环复分解聚合制备聚磷酸酯的合成路线

Figure 7 Synthesis routes of polyphosphates by ring-opening metathesis polymerization

2.4 开环聚合法

聚磷酸酯的开环聚合(ROP)是指环状磷酸酯单体经引发聚合,将环打开形成聚合物的一类聚合反应,是一种链增长聚合。环状磷酸酯单体能否开环及其聚合能力的大小主要取决于键角张力及构象张力。五元环磷酸酯单体具有较高的环张力($15 \sim 30 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$),因而比较容易发生开环聚合,而六元环磷酸酯单体的构象比较稳定,环张力较低,开环聚合产物常为低分子量聚合物。我们课题组将文献报道的常用五元环磷酸酯单体的结构进行了收集和总结,如图 8 所示。这些单体的制备主要是采用含有磷酰二氯的化合物与乙二醇或者 1,2-丙二醇反应,其中,含有卤素的五元环单体(COP 及 COMP)可以与含有羟基或者氨基的化合物进一步反应得到多种结构单体^[53~64]。开环聚合所得到聚合物的结构单元与单体结构组成相同,因而可以在单体中引入官能团,通过这种可控的活性聚合,得到结构规整的聚合物。根据引发体系不同,聚磷酸酯的开环聚合可以分为阳离子法、阴离子法、金属催化剂法及有机催化剂法。

2.4.1 阳离子及阴离子开环聚合 早期聚磷酸酯的开环聚合主要采用阳离子聚合方法^[65,66],引发体系主要有 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $(\text{CF}_3-\text{SO})_2\text{O}_2$ 及 $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{AsF}_6^-$ 等。但是采用这一方法常会发生链转移反应,导致聚磷酸酯的分子量较低,并且常伴有副产物产生。聚磷酸酯的阴离子聚合方法可以采用 $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ 、 $(i\text{-C}_4\text{H}_9)_3\text{Al}$ 、 $(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{Mg}$ 及 $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OK}$ 等作为亲核试剂,引发多种环状磷酸酯单体开环^[3]。研究发现,阴离子法开环聚合可以在本体或溶液(四氢呋喃或二氯甲烷)中进行,反应温度为 -80°C 或 20°C 。相对阳离子聚合,这种方法得到的聚磷酸酯分子量较大(可以达到 $100000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$),而且比较上述四种阴离子聚合引发剂体系,发现 $(i\text{-C}_4\text{H}_9)_3\text{Al}$ 的引发效率最高^[3]。迄今,离子聚合法制备聚磷酸酯的应用仍受到较大限制,这主要是由于离子聚合对单体结构要求严格,单体侧链一般为烷氧基或芳氧基,不能含有活泼氢。如果含有活泼氢,则需要进行保护,否则活泼氢会与引发剂或聚合物的活性链发生反应,导致聚合终止,难以精确控制聚合物的分子量及结构,聚合产物的分子量分布也较宽。

2.4.2 金属催化开环聚合 聚磷酸酯的金属催化开环聚合主要是以过渡金属的有机化合物或氧化物为催化剂,常用的金属催化剂主要是辛酸亚锡($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)和三异丙醇铝($\text{Al}(\text{OiPr})_3$)。

辛酸亚锡催化体系最初用于己内酯和丙交酯的开环反应,其催化聚合机理为“配位-插入增长”过程^[67~69]。随后,研究者将辛酸亚锡引入环状磷酸酯单体的开环聚合^[70],而且逐渐成为最常用的磷酸酯开环聚合金属催化剂,它也是目前唯一得到美国食品和药物管理局(FDA)批准用于聚合物的金属催化剂。辛酸亚锡作为一种商品化产品,对聚磷酸酯的聚合具有很高的催化性能,并且,对于制备多种结构精致的聚磷酸酯可以实现绿色及经济化。王均课题组研究了以辛酸亚锡为催化剂催化环状磷酸酯单体 EOP 的开环聚合反应^[70]。研究发现,该聚合反应呈一级动力学,具有活性特征,而且在一定范围内,聚合物的聚合度与单体的转化率成正比。他们提出了如图 9 所示的聚合机理,辛酸亚锡首先与引发剂形成锡的醇盐活性中心,再进攻磷酸酯单体,使其开环聚合增长成聚合物链,实现单体的“配位-插入增长”聚合。

三异丙醇铝常用于己内酯和丙交酯的开环聚合,其开环机理与辛酸亚锡相同,为“配位-插入增长”机理^[71]。王均课题组将三异丙醇铝用于环状磷酸酯单体的开环聚合,以三异丙醇铝作为引发剂和催化剂,依次开环己内酯和 IPP 或 EOP 单体,得到两种 PCL-PPE 嵌段共聚物,并且提出该聚合过程机理假设。他们认为环状磷酸酯单体与己内酯单体具有类似结构,其聚合机理可能与三异丙醇铝催化己内酯的聚合

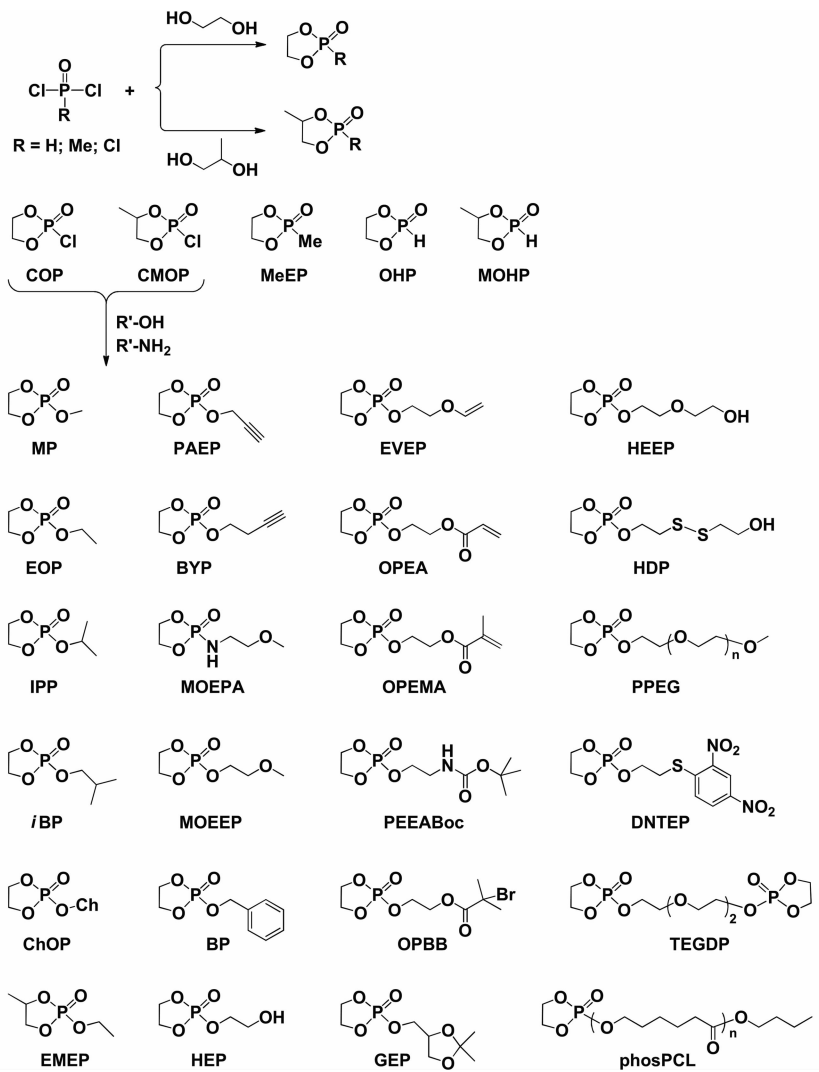


图 8 五元环磷酸酯单体的合成路线及由 COP 和 CMOP 制备得到的典型单体结构
Figure 8 Synthesis routes of the five-membered cyclic monomers and the selected monomers prepared from COP and CMOP

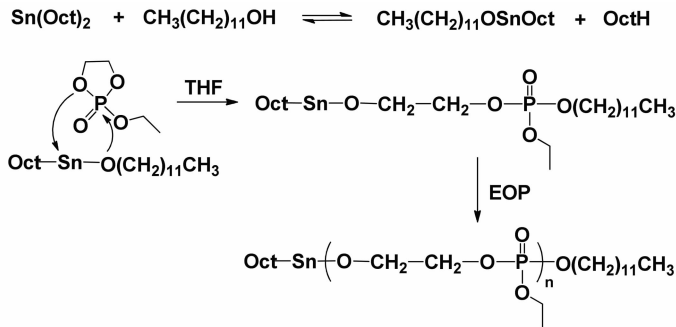


图 9 辛酸亚锡催化 EOP 开环聚合的引发和增长机理^[70]
Figure 9 EOP polymerization mechanism: initiation and propagation in the presence of $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ^[70]

机理类似,为“配位-插入增长”过程^[72]。为了进一步验证该假设,王均等采用三异丙醇铝引发 MOEEP 单体聚合,发现其聚合动力学符合一级动力学曲线,为单体的活性聚合。在此基础上,以聚己内酯为大分子

引发剂制备得到 PCL-PMOEEP 嵌段共聚物。通过调控引发剂和单体的比例,可以很好地控制聚合物的组成及分子量^[73]。

环状磷酸酯单体与其它单体不同,其环上的磷原子为五价,在开环聚合过程中更容易发生分子内或分子间的链转移反应,虽然金属催化体系可以较好地控制聚合物的分子量及其分布,但是,聚合过程有时需要较高的反应温度和较长的反应时间,导致出现很多副反应,对于聚合反应的控制有限,尤其是比较难实现高转化率及得到高分子量聚合物^[74]。另外,使用金属催化剂常带来一些金属的残留,增加聚合物的生物毒性,这也限制了其在生物医用材料领域的应用。

2.4.3 有机催化剂开环聚合 相对而言,有机催化剂环境友好,不会对聚合物带来潜在的生物毒性,因而逐渐引起研究者的关注。有机催化剂已经广泛应用于聚酯、聚碳酸酯及聚硅酮等聚合物的制备,其中,胍类及胺类有机碱的使用相对比较成熟^[75],但是其在聚磷酸酯开环聚合中的应用相对较晚。这类有机催化剂可以活化单体及引发剂,在温和的条件下打开环状单体,高效快速地完成磷酸酯单体的可控聚合。Iwasaki 课题组首次将有机催化剂 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)和 1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)用于环状磷酸酯单体的开环聚合^[76],采用这两种催化剂分别使 IPP 单体开环聚合。研究发现,DBU 催化聚合在 60min 转化率可以达到 50%,进一步延长时间转化率基本没有变化。而 TBD 在 20min 内转化率可以达到 80%左右,可见对于 IPP 的开环聚合,TBD 比 DBU 具有更高的催化效率。而且,通过有机催化聚合得到的聚磷酸酯均聚物结构精确可控,分子量分布较窄。有些单体在单一的有机催化剂作用下进行聚合,常会伴有少许链转移副反应出现。为了得到结构更加规整的聚合物,通常采用多种有机催化剂混合进行聚合。Jérôme 课题组分别采用 DBU、TBD 及 DBU 和有机路易斯酸硫脲(TU)三种催化体系对磷酸酯单体进行开环聚合,对比发现,DBU 和 TU 的混合催化体系效率最高,转化率在很短时间可以达到 94%以上,聚合物分子量可以达到 $70000\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$,而且所得产物分子量分布很窄($\text{PDI}<1.10$)^[74]。可见,TU 的加入有效地增加了单体的活性并减少了聚合过程副反应的发生。有机催化剂开环聚合具有操作简单,反应条件温和,反应效率高,可控性好等优点。但是,在使用过程中也会面临除去催化剂的问题^[77,78]。

3 聚磷酸酯在生物医用材料中的应用

聚磷酸酯具有良好的生物相容性、生物可降解性、温度响应性及可功能化修饰等优点,这决定了其在生物医用材料领域具有广阔的应用前景。自 20 世纪 90 年代 Leong 和卓仁禧等将聚磷酸酯用于药物的控制释放以来^[4~8],其在生物医用材料领域得到了快速发展。许多国内外研究者设计合成了多种基于聚磷酸酯的共聚物用于药物载体、基因载体和组织工程等生物领域。国内武汉大学卓仁禧教授、上海交大颜德岳教授、中国科技大学王均教授等课题组,在聚磷酸酯的合成及应用方面做了深入研究。近年来,我们课题组也开展了一些探索工作。

3.1 药物载体

在聚磷酸酯类生物医用材料的报道中,对于药物缓释载体的研究成为关注的热点。由于聚磷酸酯的可控合成及其侧链的可功能化,可以设计合成多功能性的聚合物结构用于构建聚磷酸酯纳米粒子、聚磷酸酯前药、微凝胶及水凝胶等药物载体。基于聚磷酸酯的药物载体到达肿瘤部位后,在酸性环境或者体内酶的存在下,聚磷酸酯会发生水解,进而达到控制药物释放的目的。

3.1.1 聚磷酸酯纳米粒子药物载体 20 世纪 90 年代,Garver 等设计了 PACLIMER 药物载体,该载体为基于聚乳酸(PLA)和聚磷酸酯(PEEP)的无规线形聚合物,通过自组装可以包载紫杉醇形成载药纳米粒子,用于小鼠肺癌的治疗研究^[79],这一成果已经进入临床研究阶段。聚磷酸酯可以进行多种功能化修饰,进而可以调节其亲疏水性能,得到两亲性聚合物。两亲性聚合物在水溶液中可以组装成胶束状纳米粒子,在结构上呈现热力学稳定的核-壳结构。大部分的抗癌药物具有较强的疏水性,两亲性聚合物自组

装形成的核-壳结构胶束具有疏水性内核,可用于包载这些疏水性抗癌药物,同时其亲水性的外壳可以起到稳定胶束的作用,从而增加药物的水溶性,降低药物对正常细胞的毒性,延长药物载体在体内的循环时间,极大地提高了药物的利用率。由于聚磷酸酯合成过程中结构可控,这些两亲性聚合物可以设计成线形^[80~82]、刷形^[60,83]、星形^[84,85]及超支化^[86~89]等拓扑结构。然而,通过自组装形成的药物载体在使用过程中常会遇到一些问题:(1)在体内循环过程中由于体液的稀释及血液冲洗,胶束可能解离或聚集,进而导致药物扩散,浓度变稀;(2)胶束如何快速到达并内吞进入肿瘤细胞;(3)胶束进入肿瘤细胞后如何特异性释放药物。近年来,针对胶束稳定性问题,研究者多采用交联方式来降低抗癌药物在体内循环过程中的扩散,利用聚磷酸酯侧链的功能化基团可以实现静电作用^[77]或化学反应^[90,91]来稳定胶束,这类交联药物载体在体内循环过程中的复杂环境下可以稳定存在,降低了药物的扩散。针对载药胶束如何快速进入细胞的问题,可以在聚磷酸酯侧链或末端引入靶向性分子,通过主动靶向癌细胞表面的受体,实现载药胶束与癌细胞的识别,使载体快速高效到达癌细胞表面^[18,81,92];另外一种方法则是通过纳米粒子表面的电荷反转实现被动靶向至癌细胞^[93~95],其设计原理是针对癌细胞表面的微酸性环境并带负电荷,在聚磷酸酯侧链引入一些官能团,使所形成的纳米粒子在体内正常组织体液环境下带负电或呈中性,可以稳定循环,而到达肿瘤部位后,由于微酸性环境的存在,致使表面负电荷转变为正电荷,与肿瘤细胞表面的负电荷结合内吞进入细胞。针对载药胶束到达细胞内部以后如何以预期的速度在特定的时间和特定的部位进行药物释放问题,研究者将刺激响应基团引入聚磷酸酯纳米粒子药物载体,这类药物载体受到来自外界环境的刺激响应性时,其性质会发生相应变化,其中,还原敏感^[59,90]和酸敏感^[91,93]基团的使用最为广泛,而且聚磷酸酯具有一定的温敏性,在酸、碱或酶的存在下会发生水解。如图 10 所示,我们课题组通过开环聚合及“点击”反应得到一种基于聚磷酸酯的叶酸靶向酸敏感核交联胶束,这种核交联纳米粒子有效地延长了体内循环时间,叶酸靶向分子可以使载体快速识别具有叶酸受体的肿瘤细胞,通过内吞作用进入细胞,在细胞内酸性环境及酶的存在下,磷酸酯主链降解,交联部位酸敏感基团水解,进而释放出抗癌药物,达到杀死癌细胞的目的^[91]。

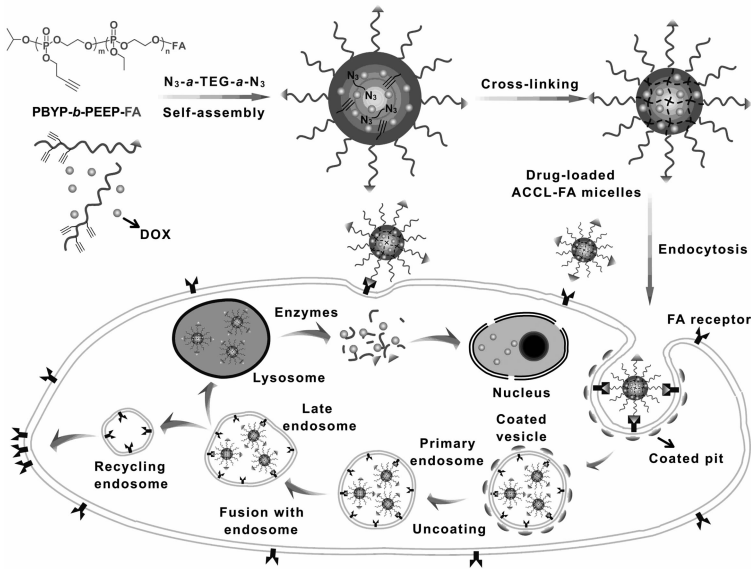


图 10 叶酸靶向核交联胶束用于输送疏水性抗癌药物的示意图^[91]

Figure 10 Illustration of folate-conjugated and core cross-linked polyphosphoester micelles for efficient intracellular release of hydrophobic anticancer drugs^[91]

3.1.2 聚磷酸酯前药 自 1975 年 Ringsdorf 提出聚合物前药的概念以来^[96],聚合物前药逐渐引起研究者关注,而聚磷酸酯类前药则具有更广阔的应用前景。与传统的聚磷酸酯药物载体相比,聚磷酸酯前药

具有以下优势:(1)药物通过共价键与聚合物键合,在血液循环过程中前药可以稳定存在;(2)可以降低药物循环过程中带来的非特异性药物释放行为;(3)可以有效地提高药含量;(4)药含量相对可控,且药物可以持续性释放,不会出现药物的突释。

药物分子通过化学键与聚磷酸酯进行键合,到达肿瘤部位后,由于聚磷酸酯可以通过体内酶降解排到体外,从聚合物断裂的药物分子可以在癌细胞内发挥作用。常见的聚磷酸酯类前药的制备方法主要有两种:一种是以药物分子或者其衍生物为引发剂开环磷酸酯单体制备得到^[18],另外一种则是采用药物或者功能化修饰的药物分子与聚磷酸酯末端或者侧链的官能团进行反应得到^[93,97~101]。由于后者具有可调控的药物含量,而且可以达到较高的药物含量,因而使用更为广泛。相对原药,聚磷酸酯前药具有以下优势:(1)提高药物的水溶性;(2)通过增强渗透阻滞(EPR)效应有效地在肿瘤部位进行富集,提高药物的生物利用率;(3)能够降低对正常组织的毒副作用;(4)改善药物代谢动力学和药效学性质。

聚磷酸酯前药在降低药物对机体毒副作用的同时,也会降低药效。在使用过程中,药物需要在正常组织部位保持前药的低毒性结构,而到达肿瘤部位后要求非活性药物能够有效地脱离聚合物,释放出活性药物。目前使用较多的主要是采用环境敏感性化学键将药物与聚磷酸酯进行键合,其中包括:胺键、缩醛、还原条件下可以自成环断裂的二硫键、酰胺键及酯键等,这类聚合物前药可望在生物体内通过特定共价键的断裂,达到特异性释放活性药物的目的^[93,98,100,101]。这样既可以降低对正常组织的毒副作用,也可以增加药物利用率。在结构设计过程中也会引入一些功能性基团增加药物在肿瘤部位的富集^[93]。

3.1.3 聚磷酸酯微凝胶及水凝胶 微凝胶或水凝胶均为聚合物通过物理或化学作用形成的交联网状结构。与其它载药体系相比,凝胶载药系统具有极高的载药能力,而且稳定性也相对较好。聚磷酸酯类凝胶体系具有良好的降解性能,用于载药系统后,可以通过降解排出体外,使得聚磷酸酯凝胶具备体内应用的前景。在设计过程中,可以通过聚磷酸酯的侧基可功能化的特点合成功能性凝胶体系。凝胶的物理交联方式可以通过静电作用或主客体相互作用^[102]等,而化学交联则可以通过一步合成法^[103~105]或者利用聚磷酸酯侧链或末端的官能团进行化学反应^[106~108]。王均课题组以聚乙二醇单甲醚为引发剂一步法开环 TEGDP 单体(如图 11 所示),得到聚磷酸酯类微凝胶用于构建药物载体,研究发现这类载体具有很好的稳定性及较高的载药量,药物释放具有磷酸二酯酶 I 依赖性^[103]。在此基础上,他们还制备了多种功能性纳米凝胶,包括以氨基为主链^[104]及具有靶向性的纳米凝胶^[105]等。我们课题组制备了两端含有双键结构的聚磷酸酯大分子交联剂 α -甲基丙烯酰氧乙基- ω -丙烯酰氧基聚乙基乙撑磷酸酯(HEMA-PEOP-Ac),通过与丙烯酸进行自由基聚合反应,交联得到一种 pH 敏感的水凝胶,研究发现其在药物载体领域具有潜在的应用^[108]。

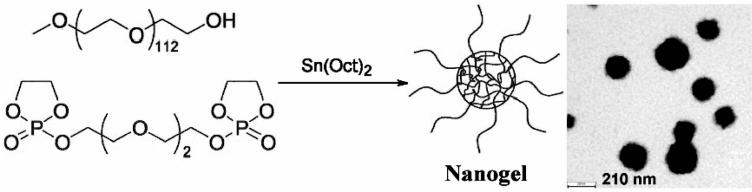


图 11 基于聚磷酸酯的核交联纳米凝胶的合成示意图^[103]

Figure 11 Synthesis scheme of PEG-armed polyphosphoester core-cross-linked nanogel^[103]

3.2 基因载体

随着生物技术的不断发展,使人类从分子水平上逐步认识某些疾病的根源,这为基因治疗提供了理论基础。在临床应用上,需要特定的载体将基因输送到目标部位。其中,聚阳离子作为非病毒基因载体已有较多报道,例如聚乙烯亚胺(PEI)、壳聚糖衍生物、聚赖氨酸(PLL)、聚[甲基丙烯酸-2-(N,N-二甲氨基)乙酯](PDMAEMA)等^[109~111],这些聚合物具有一定的毒性,在生物体内不易降解,限制了其进一步的发展。聚磷酸酯含有五价的磷原子,可以进一步通过后修饰成为多功能性阳离子聚合物^[112,113]。另

外,也可以将聚磷酸酯与其它阳离子聚合物联用,形成阳离子聚合物基因载体^[114],这些复合体系易于通过内吞作用进入细胞,从内涵体中逃逸,并能保护 DNA 免受酶的降解。Leong 等首先报道了将生物可降解的聚磷酸酯用于基因载体的研究^[6,115~117],如图 12 所示,他们采用开环聚合及其后修饰方法制备得到一种新型的阳离子型聚磷酸酯(PPE-EA)。研究发现,这种阳离子聚磷酸酯具有良好的生物相容性,通过静电作用得到的 PPE-EA/DNA 复合体系可以保护 DNA 并且具有较高的表达,但是转染效率跟细胞种类有很大关系,由于聚磷酸酯具有可降解性,因而 DNA 的释放具有一定的可控性。在此基础上,他们利用该结构进一步研究了 DNA 从 PPE-EA/DNA 复合体系中的持续释放和在小鼠肌肉中的表达^[115],与 PEI/DNA 复合体系相比,PPE-EA/DNA 的毒性较低^[116]。王均课题组制备了基于聚乙二醇单甲醚、聚己内酯和聚磷酸酯的三嵌段阳离子共聚物(*m*PEG-*b*-PCL-*b*-PPEEA)^[118],如图 13 所示。该聚合物在水溶液中通过自组装可以包载疏水性抗癌药物形成带正电荷的载药胶束,胶束表面正电荷可以通过静电作用压缩 siRNA,形成药物和 siRNA 的共同载体。研究发现,这种共同载体对肿瘤增长具有较好的抑制作用,为癌症治疗提供了一种富有前景的方法。

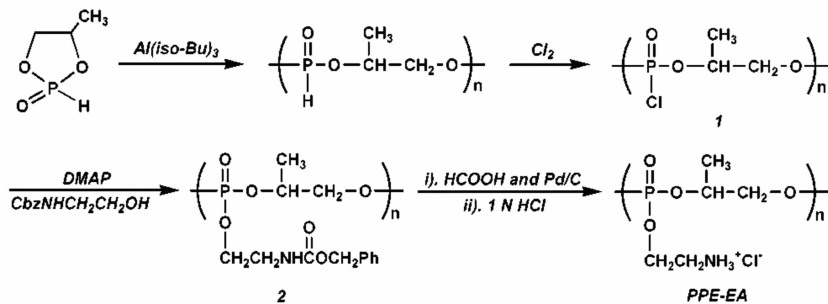


图 12 基于聚磷酸酯的核交联纳米凝胶的合成路线^[6]

Figure 12 Synthesis route of a novel gene carrier based on PPE-EA^[6]

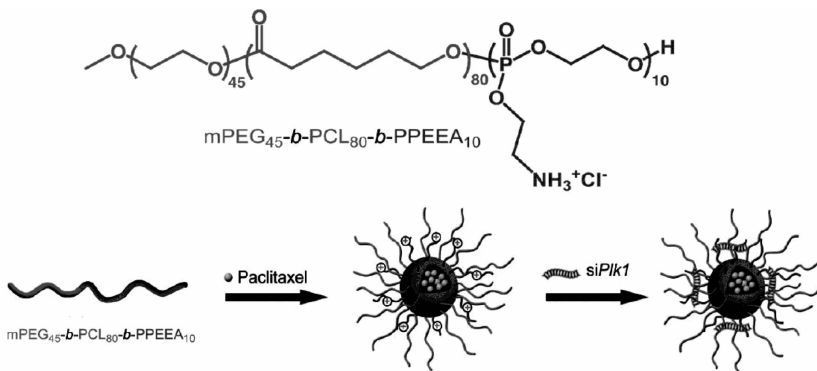


图 13 *m*PEG-*b*-PCL-*b*-PPEEA 的化学结构及其包载紫杉醇和 siRNA 形成纳米粒子的示意图^[118]

Figure 13 Chemical structure of *m*PEG-*b*-PCL-*b*-PPEEA and schematic illustration of micellar nanoparticle formation and the loading of paclitaxel and siRNA^[118]

我们课题组采用单电子转移活性自由基聚合(SET-LRP)和开环聚合相结合方法,设计合成了具有生物可降解的聚磷酸酯作为侧链的阳离子型刷形嵌段共聚物(PHEMA-*g*-PEEP)-*b*-PDMAEMA,并将其用于基因载体^[119]。研究发现,刷形聚合物侧链的聚磷酸酯链赋予聚合物/DNA 复合物良好的生物相容性和生物降解性,且促进了载体与细胞的结合力。为了获得同时可包载抗肿瘤药物和 DNA 的聚合物,合成了基于聚磷酸酯的两亲性三嵌段共聚物 PEEP-*b*-PCL-*b*-PDMAEMA。该结构在水溶液中可以自组装包载疏水药物阿霉素(DOX)形成核壳结构胶束,胶束所带的阳离子可以压缩 DNA,形成药物和基因共同载体。载体通过内吞作用进入细胞后,在细胞内酸性环境和酶的存在下,胶束结构被破坏,释放出

DOX 和 DNA,这一方法有望实现药物治疗和基因治疗的协同进行^[120]。在此基础上,将半乳糖靶向分子(Gal)、还原敏感的二硫键和酸敏感的缩醛基团(-a-)引入聚合物中,制备了基于聚磷酸酯的靶向性酸敏感和还原敏感 Gal-PEEP-a-PCL-ss-PDMAEMA 嵌段共聚物,用于药物和基因共同载体。采用该聚合物同时包载 DOX 和绿色荧光标记的 DNA(GFP-DNA),对肝癌细胞(HepG2)和乳腺癌细胞(HeLa)进行体外转染,如图 14 所示,可以清晰地观察到细胞内 GFP-DNA 的绿色荧光和 DOX 的红色荧光,而且随着 N/P 的增加,可以看出绿色和红色荧光强度逐渐增强,说明复合物的载药和转染效率明显增强。在同等 N/P 条件下,HepG2 细胞的红色和绿色荧光比 HeLa 细胞要强很多,说明载体中半乳糖对 HepG2 细胞具有靶向性^[121]。

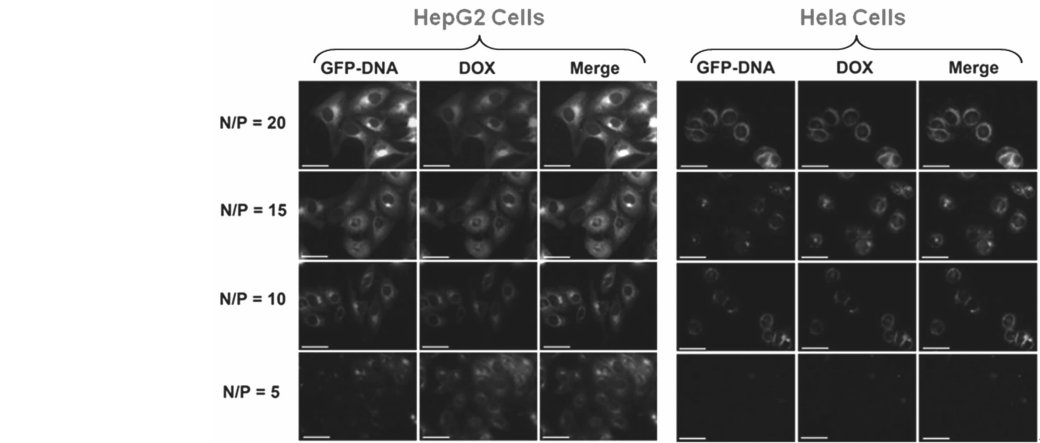


图 14 同时包载 DOX 和 GFP-DNA 的阳离子型聚合物胶束对 HepG2 和 HeLa 细胞在不同 N/P 条件下进行体外转染和内吞实验 48h 后的荧光照片^[121]

Figure 14 Fluorescence images of HepG2 cells and HeLa cells incubated with polymer/GFP-DNA/DOX polyplexes with different N/P ratios at 48h^[121]

3.3 组织工程

人体组织器官损伤、缺损会导致功能障碍,这些功能的修复和重建是医学领域面临的挑战。组织工程学作为再生医学的重要组成部分和组织再生的重要手段,在近二十多年来得到迅速发展。组织工程结合工程学以及自然科学,致力于发展新生代材料以修复、替代和提高人体器官的功能,其重点在于从人体获取少量自体组织,提取种子细胞并经过体外扩增后种植到支架材料上,经过体外培养形成工程化组织后再植入体内。聚合物在组织工程中的初步研究是作为支架材料,用于培养细胞形成组织,随后高分子在组织工程中的应用得到了飞速发展。聚磷酸酯在组织工程中的最初应用领域是在神经导管再生材料方面^[7,122],其以共聚物形式形成弹性体。Wang 等将双(2-羟基乙基)对苯二甲酸酯与二氯磷酸乙酯进行缩合反应,得到基于聚磷酸酯的共聚物弹性体,用于构建神经导管再生材料^[7]。Wan 等对这种共聚物弹性体进一步研究发现,通过控制聚合物的分子量、浓度以及干燥时间,可以调节导管材料的孔隙率^[122]。由于聚磷酸酯具有良好的生物相容性,这为制备低毒性的聚磷酸酯组织材料提供了基础,而聚磷酸酯在组织工程中的主要应用是作为支架材料,为细胞培养提供生长基材。Elisseeff 等采用缩合聚合及光催化交联结合方法制备得到一种交联网状聚磷酸酯水凝胶,研究发现这类组织工程支架用于培养细胞具有良好的生物相容性,在碱性磷酸酶的存在下具有良好的降解性能^[123]。Iwasaki 课题组制备了以聚磷酸酯为主体的化学交联水凝胶,研究发现该体系具有良好的降解性能,将其与 MC3T3-E1 细胞培养发现,即使共同培养 96h,细胞仍然具有很高的成活率^[124]。

4 结论和展望

现今阶段,聚磷酸酯的制备主要采用缩聚法、加成聚合法、烯烃复分解聚合法及开环聚合法等,或者

将这些方法相结合。其中,开环聚合法可以获得结构确定、分子量可控、分子量分布窄的聚磷酸酯,已经成为探索制备多功能聚磷酸酯的主要方法。聚磷酸酯与磷壁酸和核酸具有类似结构,具有良好的生物相容性,在酸性、碱性或者生物酶的存在下,聚磷酸酯易于水解,其主链含有五价磷原子,可进行功能化修饰,进而可以调节聚合物的物理和化学性质。这些优异的性能决定了其在药物载体、基因载体和组织工程等生物医药材料领域得以广泛研究。随着科学技术的发展,环境友好型可降解材料逐渐成为研究者关注的焦点,而聚磷酸酯特殊的性能决定了其在生物材料领域具有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Wang Y C, Yuan Y Y, Du J Z, Yang X Z, Wang J. *Macromol Biosci*, 2009, 9: 1154~1164.
- [2] Steinbach T, Wurm F R. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 6098~6108.
- [3] Kaluzynski K, Libiszowski J, Penczek S. *Macromolecules*, 1976, 9: 365~367.
- [4] Dahiyat B I, Richards M, Leong K W. *J Controlled Release*, 1995, 33: 13~21.
- [5] 罗毅, 卓仁禧, 范昌烈. *高等学校化学学报*, 1995, 16: 1633~1636.
- [6] Wang J, Mao H Q, Leong K W. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 9480~9481.
- [7] Wang S, Wan A C A, Xu X Y, Gao S J, Mao H Q, Leong K W, Yu H. *Biomaterials*, 2001, 22: 1157~1169.
- [8] Zhao Z, Wang J, Mao H Q, Leong K W. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, 55: 483~499.
- [9] Huang S W, Zuo R X. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*, 2008, 183: 340~348.
- [10] Wang H R, He J L, Zhang M Z, Tam K C, Ni P H. *Polym Chem*, 2015, 6: 4206~4209.
- [11] Penczek S, Pretula J, Kaluzynski K. *Biomacromolecules*, 2005, 6: 547~551.
- [12] 孙盟盟, 何勇, 杨万泰, 尹梅贞. *化学进展*, 2013, 25: 2093~2102.
- [13] Lim Y H, Heo G S, Cho S, Wooley K L. *ACS Macro Lett*, 2013, 2: 785~789.
- [14] Lim Y H, Tiemann K M, Heo G S, Wagers P O, Rezenom Y H, Zhang S Y, Zhang F W, Youngs W J, Hunstad D A, Wooley K L. *ACS Nano*, 2015, 9: 1995~2008.
- [15] Zhang F W, Smolen J A, Zhang S Y, Li R C, Shah P N, Cho S, Wang H, Raymond J E, Cannon C L, Wooley K L. *Nanoscale*, 2015, 7: 2265~2270.
- [16] Baran J, Penczek S. *Macromolecules*, 1995, 28: 5167~5176.
- [17] Wang F, Wang Y C, Yan L F, Wang J. *Polymer*, 2009, 50: 5048~5054.
- [18] Zhang G Y, Zhang M Z, He J L, Ni P H. *Polym Chem*, 2013, 4: 4515~4525.
- [19] Arvin J. *USP*, 2058394, 1936.
- [20] Kishore K, Kannan P. *J Polym Sci Part A*, 1990, 28: 3481~3486.
- [21] Kishore K, Kannan P, Iyanar K. *J Polym Sci Part A*, 1991, 29: 1039~1044.
- [22] Wang Z Y, Li X W, Li J N, Li G M, Tao J Q. *J Polym Res*, 2009, 16: 255~261.
- [23] Pretula J, Penczek S. *Makromol Chem, Rapid Commun*, 1988, 9: 731~737.
- [24] Pretula J, Penczek S. *Makromol Chem*, 1990, 191: 671~680.
- [25] Penczek S, Pretula J. *Macromolecules*, 1993, 26: 2228~2233.
- [26] Pretula J, Kaluzynski K, Szymanski R, Penczek S. *Macromolecules*, 1997, 30: 8172~8176.
- [27] Penczek S, Pretula J, Kaluzynski K. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2005, 43: 650~657.
- [28] Klosinski P, Penczek S. *Makromol Chem, Rapid Commun*, 1988, 9: 159~164.
- [29] Nyk A, Klosinski P, Penczek S. *Makromol Chem*, 1991, 192: 833~846.
- [30] Penczek S, Kaluzynski K, Pretula J. *J Appl Polym Sci*, 2007, 105: 246~254.
- [31] Liaw D J. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 1997, 35: 2365~2369.
- [32] Schwab P, France M B, Ziller J W, Grubbs R H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, 34: 2039~2041.
- [33] Scholl M, Ding S, Lee C W, Grubbs R H. *Org Lett*, 1999, 1: 953~956.
- [34] Love J A, Morgan J P, Trnka T M, Grubbs R H. *Angew Chem*, 2002, 114: 4207~4209.
- [35] Garber S B, Kingsbury J S, Gray B L, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 8168~8179.
- [36] Marsico F, Wagner M, Landfester K, Wurm F R. *Macromolecules*, 2012, 45: 8511~8518.
- [37] Marsico F, Turshatov A, Weber K, Wurm F R. *Org Lett*, 2013, 15: 3844~3847.
- [38] Ding L, Zheng X Q, An J, Qiu J, Lu R. *J Polym Res*, 2013, 20: 287.

- [39] Ding L, Lu R, An J, Zheng X Q, Qiu J. *React Funct Polym*, 2013, 73: 1242~1248.
- [40] Steinmann M, Markwart J, Wurm F R. *Macromolecules*, 2014, 47: 8506~8513.
- [41] Alexandrino E M, Ritz S, Marsico F, Baier G, Mailänder V, Landfester K, Wurm F R. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 1298~1306.
- [42] Steinbach T, Alexandrino E M, Wahlen C, Landfester K, Wurm F R. *Macromolecules*, 2014, 47: 4884~4893.
- [43] Malzahn K, Marsico F, Koynov K, Landfester K, Weiss C K, Wurm F R. *ACS Macro Lett*, 2014, 3: 40~43.
- [44] Steinbach T, Wahlen C, Wurm F R. *Polym Chem*, 2015, 6: 1192~1202.
- [45] Ding L, Lin L, Wang C S, Qiu J, Zhu Z S. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2015, 53: 964~972.
- [46] Ding L, Wang C S, Lin L, Zhu Z S. *Macromol Chem Phys*, 2015, 216: 761~769.
- [47] Ding L, Zheng X Q, Lu R, An J, Qiu J. *Polym Int*, 2014, 63: 997~1002.
- [48] Ding L, Qiu J, Lu R, Zheng X Q, An J. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2013, 51: 4331~4340.
- [49] Marsico F, Turshatov A, Peköz R, Avlasevich Y, Wagner M, Weber K, Donadio D, Landfester K, Balushev S, Wurm F R. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 11057~11064.
- [50] Täuber K, Marsico F, Wurm F R, Schartel B. *Polym Chem*, 2014, 5: 7042~7053.
- [51] Ding L, Wei J, Qiu J, Wang J J, Zhu Z S. *RSC Adv*, 2014, 4: 22342~22349.
- [52] Steinbach T, Alexandrino E M, Wurm F R. *Polym Chem*, 2013, 4: 3800~3806.
- [53] Iwasaki Y, Akiyoshi K. *Macromolecules*, 2004, 37: 7637~7642.
- [54] Iwasaki Y, Akiyoshi K. *Biomacromolecules*, 2006, 7: 1433~1438.
- [55] Du J Z, Chen D P, Wang Y C, Xiao C S, Lu Y J, Wang J, Zhang G Z. *Biomacromolecules*, 2006, 7: 1898~1903.
- [56] Liu J Y, Huang W, Zhou Y F, Yan D Y. *Macromolecules*, 2009, 42: 4394~4399.
- [57] Song W J, Du J Z, Liu N J, Dou S, Cheng J, Wang J. *Macromolecules*, 2008, 41: 6935~6941.
- [58] Wang Y C, Yuan Y Y, Wang F, Wang J. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2011, 49: 487~494.
- [59] Liu J Y, Huang W, Pang Y, Huang P, Zhu X Y, Zhou Y F, Yan D Y. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 9162~9166.
- [60] Zhang S Y, Li A, Zou J, Lin L Y, Wooley K L. *ACS Macro Lett*, 2012, 1: 328~333.
- [61] Shao H Y, Zhang M Z, He J L, Ni P H. *Polymer*, 2012, 53: 2854~2863.
- [62] Steinbach T, Schröder R, Ritz S, Wurm F R. *Polym Chem*, 2013, 4: 4469~4479.
- [63] Zhang S Y, Wang H, Shen Y F, Zhang F W, Seetho K, Zou J, Taylor J S A, Dove A P, Wooley K L. *Macromolecules*, 2013, 46: 5141~5149.
- [64] Lim Y H, Heo G S, Rezenom Y H, Pollack S, Raymond J E, Elsabahy M, Wooley K L. *Macromolecules*, 2014, 47: 4634~4644.
- [65] Lapienis G, Penczek S. *Macromolecules*, 1974, 7: 166~174.
- [66] Lapienis G, Penczek S. *Macromolecules*, 1977, 10: 1301~1306.
- [67] Kowalski A, Duda A, Penczek S. *Macromolecules*, 2000, 33: 689~695.
- [68] Penczek S, Duda A, Kowalski A, Libiszowski J, Majerska K, Biela T. *Macromol Symp*, 2000, 157: 61~70.
- [69] Kricheldorf H R, Kreiser-Saunders I, Stricker A. *Macromolecules*, 2000, 33: 702~709.
- [70] Xiao C S, Wang Y C, Du J Z, Chen X S, Wang J. *Macromolecules*, 2006, 39: 6825~6831.
- [71] Penczek S, Cypryk M, Duda A, Kubisa P, Slomkowski S. *Prog Polym Sci*, 2007, 32: 247~282.
- [72] Chen D P, Wang J. *Macromolecules*, 2006, 39: 473~475.
- [73] Wang Y C, Shen S Y, Wu Q P, Chen D P, Wang J, Steinhoff G, Ma N. *Macromolecules*, 2006, 39: 8992~8998.
- [74] Clément B, Grignard B, Koole L, Jérôme C, Lecomte P. *Macromolecules*, 2012, 45: 4476~4486.
- [75] Kamber N E, Jeong W, Waymouth R M. *Chem Rev*, 2007, 107: 5813~5840.
- [76] Iwasaki Y, Yamaguchi E. *Macromolecules*, 2010, 43: 2664~2666.
- [77] Zhang S Y, Zou J, Zhang F W, Elsabahy M, Felder S E, Zhu J H, Pochan D J, Wooley K L. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 18467~18474.
- [78] Yuan Y Y, Du J Z, Wang J. *Chem Commun*, 2012, 48: 570~572.
- [79] Harper E, Dang W B, Lapidus R G, Garver R I. *Clin Cancer Res*, 1999, 5: 4242~4248.
- [80] Xiong M H, Bao Y, Yang X Z, Wang Y C, Sun B L, Wang J. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 4355~4362.
- [81] Tao Y F, He J L, Zhang M Z, Hao Y, Liu J, Ni P H. *Polym Chem*, 2014, 5: 3443~3452.
- [82] Steinbach T, Ritz S, Wurm F R. *ACS Macro Lett*, 2014, 3: 244~248.
- [83] Zhang F W, Zhang S Y, Pollack S F, Li R C, Gonzalez A M, Fan J W, Zou J, Leininger S E, Pavía-Sanders A, Johnson R, Nelson L D, Raymond J E, Elsabahy M, Hughes D M P, Lenox M W, Gustafson T P, Wooley K L. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 2056~2066.

- [84] Cuong, N V, Hsieh M F, Chen Y T, Liao I. J Biomat Sci, 2011, 22: 1409~1426.
- [85] Liu J Y, Pang Y, Huang W, Zhu Z Y, Zhu X Y, Zhou Y F, Yan D Y. Biomacromolecules, 2011, 12: 2407~2415.
- [86] Liu J Y, Huang W, Pang Y, Zhu X Y, Zhou Y F, Yan D Y. Biomacromolecules, 2010, 11: 1564~1570.
- [87] Liu J Y, Pang Y, Huang W, Zhu X Y, Zhou Y F, Yan D Y. Biomaterials, 2010, 31: 1334~1341.
- [88] Liu J Y, Huang W, Pang Y, Zhu X Y, Zhou Y F, Yan D Y. Biomaterials, 2010, 31: 5643~5651.
- [89] Chen C J, Jin Q, Liu G Y, Li D D, Wang J L, Ji J. Polymer, 2012, 53: 3695~3703.
- [90] Wang Y C, Li Y, Sun T M, Xiong M H, Wu J, Yang Y Y, Wang J. Macromol Rapid Commun, 2010, 31: 1201~1206.
- [91] Hu J, He J L, Cao D L, Zhang M Z, Ni P H. Polym Chem, 2015, 6: 3205~3216.
- [92] Wang Y C, Liu X Q, Sun T M, Xiong M H, Wang J. J Controlled Release, 2008, 128: 32~40.
- [93] Du J Z, Du X J, Mao C Q, Wang J. J Am Chem Soc, 2011, 133: 17560~17563.
- [94] Yuan Y Y, Mao C Q, Du X J, Du J Z, Wang F, Wang J. Adv Mater, 2012, 24: 5476~5480.
- [95] Sun R, Du X J, Sun C Y, Shen S, Liu Y, Yang X Z, Bao Y, Zhu Y H, Wang J. Biomater Sci, 2015, DOI: 10.1039/c4bm00430b.
- [96] Ringsdorf H. J Polymer Sci: Symposium, 1975, 51: 135~153.
- [97] Zhang S Y, Zou J, Elsabahy M, Karwa A, Li A, Moore D A, Dorshow R B, Wooley K L. Chem Sci, 2013, 4: 2122~2126.
- [98] Sun C Y, Dou S, Du J Z, Yang X Z, Li Y P, Wang J. Adv Healthcare Mater, 2014, 3: 261~272.
- [99] Zou J, Zhang F W, Zhang S Y, Pollack S F, Elsabahy M, Fan J W, Wooley K L. Adv Healthcare Mater, 2014, 3: 441~448.
- [100] Zhang Q Q, He J L, Zhang M Z, Ni P H. J Mater Chem B, 2015, 3:4922~4932.
- [101] Li F, He J L, Zhang M Z, Ni P H. Polym Chem, 2015, 6:5009~5014.
- [102] 肖燕, 何金林, 陶云锋, 张明祖, 胡健, 倪沛红. 高分子学报, 2014, 1: 122~130.
- [103] Xiong M H, Wu J, Wang Y C, Li L S, Liu X B, Zhang G Z, Yan L F, Wang J. Macromolecules, 2009, 42: 893~896.
- [104] Yuan Y Y, Du J Z, Song W J, Wang F, Yang X Z, Xiong M H, Wang J. J Mater Chem, 2012, 22: 9322~9329.
- [105] Wu J, Sun T M, Yang X Z, Zhu J, Du X J, Yao Y D, Xiong M H, Wang H X, Wang Y C, Wang J. Biomater Sci, 2013, 1: 1143~1150.
- [106] Li Q, Wang J, Shahani S, Sun D D N, Sharma B, Elisseeff J H, Leong K W. Biomaterials, 2006, 27: 1027~1034.
- [107] Wu J, Liu X Q, Wang Y C, Wang J. J Mater Chem, 2009, 19: 7856~7863.
- [108] He J L, Zhang M Z, Ni P H. Soft Matter, 2012, 8: 6033~6038.
- [109] You Y Z, Manickam D S, Zhou Q H, Oupický D. J Controlled Release, 2007, 122: 217~225.
- [110] Huang R Q, Ke W L, Liu Y, Jiang C, Pei Y Y. Biomaterials, 2008, 29: 238~246.
- [111] Yue Y N, Wu C. Biomater Sci, 2013, 1: 152~170.
- [112] Wang J, Huang S W, Zhang P C, Mao H Q, Leong K W. Int J Pharm, 2003, 265: 75~84.
- [113] Yang X Z, Du J Z, Dou S, Mao C Q, Long H Y, Wang J. ACS Nano, 2012, 6: 771~781.
- [114] Liu X, Ni P H, He J L, Zhang M Z. Macromolecules, 2010, 43: 4771~4781.
- [115] Wang J, Zhang P C, Mao H Q, Leong K W. Gene Therapy, 2002,9: 1254~1261.
- [116] Li Y, Wang J, Lee C G L, Wang C Y, Gao S J, Tang G P, Ma Y X, Yu H, Mao H Q, Leong K W, Wang S. Gene Therapy, 2004,11: 109~114.
- [117] Wen J, Mao H Q, Li W P, Lin K Y, Leong K W. J Pharm Sci, 2004, 93: 2142~2157.
- [118] Sun T M, Du J Z, Yao Y D, Mao C Q, Dou S, Huang S Y, Zhang P Z, Leong K W, Song E W, Wang J. ACS Nano, 2011, 5: 1483~1494.
- [119] Hao Y, He J L, Zhang M Z, Tao Y F, Liu J, Ni P H. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 2013, 51: 2150~2160.
- [120] Bian J, Hao Y, He J L, Zhang W L, Zhang M Z, Ni P H. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 2014, 52: 3005~3016.
- [121] Zhang Y, He J L, Cao D L, Zhang M Z, Ni P H. Polym Chem, 2014, 5: 5124~5138.
- [122] Wan A C A, Mao H Q, Wang S, Leong K W, Ong L K L L, Yu H. Biomaterials, 2001, 22: 1147~1156.
- [123] Wang D A, Williams C G, Li Q, Sharma B, Elisseeff J H. Biomaterials, 2003, 24: 3969~3980.
- [124] Wachiralarpphaithoon C, Iwasaki Y, Akiyoshi K. Biomaterials, 2007, 28: 984~993.

Synthesis and Biomedical Applications of Polyphosphoesters

HU Jian, HE Jin-lin, ZHANG Ming-zu, NI Pei-hong*

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Suzhou Key Laboratory of Macromolecular Design and Precision Synthesis, Jiangsu Key Laboratory of Advanced Functional Polymer Design and Application, Soochow University, Suzhou 215123, China)

Abstract: Polyphosphoesters (PPEs) have many repeating phosphoester linkages in their backbone, which allow the introduction of various functional groups. PPEs-based materials have drawn large attentions in potential applications, especially in biomedical materials, due to their favorable biodegradability, biocompatibility, as well as facile functionalization. In this review, we focused on the recent progress of the synthesis of PPEs. The biomedical applications and future developments of PPEs were further discussed based on the previous concept.

Key words: Polyphosphoesters; Polymerization reaction; Drug carrier; Gene delivery; Tissue engineering