

聚乙烯胺及其衍生物在生物医学工程中的应用进展

何 庭

湘西自治州龙山县高级中学 湖南 湘西 416800

摘 要: 聚乙烯胺 (PVAm) 是氨基聚合物中一级胺含量最高的水溶性大分子, 具有聚阳离子特性、pH 刺激响应性、高反应活性等特征, 近 10 年来已在生物医学、石油化工、造纸印染、污水处理等诸多领域获得了广泛应用, 主要从基因转染、药物治疗、组织工程等 3 个方面, 分析对比了聚乙烯胺及其物在这些领域应用的优势与缺点, 指出其在这些技术领域的发展趋势, 对聚乙烯胺衍生物的设计、合成及其在生物医学领域的应用开发具有指导意义。

关键词: 聚乙烯胺; 基因转染; 药物防治

聚乙烯胺 (PVAm) 是氨基聚合物中一级胺含量最高的链状水溶性大分子, 在酸性条件下是一种聚阳离子聚合物, 具有 pH 刺激响应性, 可与带负电的生物膜表面、无机粒子表面、DNA/RNA、蛋白质等发生静电吸引、键合、吸附等作用。PVAm 的侧链伯胺基具有很高的反应活性, 易与环氧化物、异氰酸酯、醛、酮、酸、酸酐、酯、卤代烃、环糊精 (CD) 等试剂进行反应, 从而使得聚乙烯胺及其衍生物在生物医学、石油开采、造纸印染、污水处理、分离、催化等多个领域具有十分广阔的应用前景。

1 药物治疗

PVAm 高分子药物高分子药物制剂与小分子药物制剂相比具有低毒、高效、缓释、长效、可定点释放等优点。PVAm 及其衍生物本身可作为具有药理活性的高分子, 直接用于治疗心血管疾病、癌症等疾病, 已有的临床测试结果表明, 交联的聚乙烯胺等氨基聚合物用作口服药物具有降低高血糖患者血糖浓度的作用 [19]。Ahlers 等和 Mandeville 等 [21] 先后报道了基于 PVAm 的凝胶材料有降低血清胆固醇水平的功能, 且在有效吸附胆汁酸的同时也改善了药物的口味。沙尔莫等使用 PVAm、三氧化硫三甲胺合成的聚乙烯氨基磺酸酯, 可治疗或预防由肾衰竭或高钾血症药物引起的离子平衡紊乱症。

Marhefka 等证实, 分子量为 450 万的聚 N-乙

良好的生物相容性和血液流体力学效应, 有望取代传统的血液减阻药物, 用于增加糖尿病患者体内毛细血管的数量, 抑制动物动脉硬化的发展, 或用作复苏液体的成分, 以减少出血性休克引起的死亡率。另外, 利用 N-乙基甲酰胺和乙烯基磺酸钠制备的聚乙烯胺-聚乙基磺酸钠共聚物 PVAVS, 以及与氯铂酸钾反应得到的 PVAVS-Pt, 具有抑制小鼠成纤维细胞 (L929) 和人类宫颈癌细胞 (HeLa) 生长的作用, 有望解决小分子顺铂作为抗肿瘤药物带来的毒副作用问题。PVAm 及其衍生物作为药物载体材料设计并合成在生理条件下稳定且具有刺激响应特征的高分子药物载体, 以实现药物的定点、定时、定量控制释放, 一直是药物输送领域的研究热点。以化学方式在 PVAm 及其衍生物上引入低分子药物, 或通过物理方式将低分子药物包裹于高分子载体中, 是实现药物组分控制释放的有效手段。1) 酶响应性药物载体材料。偶氮还原酶是人体结肠中特有的酶, 通过偶氮类化合物将 5-氨基水杨酸连接到 PVAm 上, 得到的 PVAm 衍生物进入人体后, 能够在结肠中偶氮还原酶的作用下发生偶氮键的断裂, 并不断释放 5-氨基水杨酸, 从而能够代替柳氮磺胺吡啶用于治疗溃疡性结肠炎 [25]。Scorilas 等 [26] 合成了标记有铀螯合物的链霉亲和素-PVAm 偶联大分子, 该大分子复合物可以特异性地识别抗体分子以及生物素, 从而用作检测试剂进行免疫测试。

2 组织工程

PVAm 衍生物水凝胶作为组织修复材料 Thaiboonrod 等 [45] 以 N- 乙烯基甲酰胺 (NVF) 为单体、以甲基丙烯酸缩水甘油酯 (GMA) 为功能化试剂制备的单交联聚乙烯胺微凝胶 (SX Am-GMA) 具有剪切变稀特性, 可通过针头进行注射并在生理温度 (37℃) 下形成凝胶, SX VAm-GMA 在过硫酸铵 (APS) 作用下可形成双交联的微凝胶 DX PVAm (见图 3)。该凝胶具有优良的弹性和延展性, 储能模量可高达 41 kPa、屈服应变为 46%。在生理条件 (pH=7.4, T=37℃) 下, DX PVAm 微凝胶溶胀 3 d 后的力学性能仍接近溶胀前, 该凝胶材料有望用于心脏组织修复。

PVAm 及其衍生物用于组织材料表面功能化血栓问题一直是组织工程中面临的难题, 而构建仿生生物表面、生物材料表面内皮化处理、生物材料表面负载抗凝血药物分子, 是主要的解决途径。由于 PVAm 具有高反应活性, 因而被广泛用作功能化试剂或生物表面材料的骨架。1) 构建仿生多糖—蛋白质层。以 PVAm 为骨架引入酰胺基团与葡聚糖 [46] 或 N-己酰琥珀酰亚胺 [47] 而得到的高分子表面活性剂负载于石墨表面, 可得到类似于多糖—蛋白质复合物的涂层, 该仿生表面在人类血浆蛋白溶液中有效地抑制了蛋白质的吸附, 是一种抗血栓材料。通过多层组装技术将半乳糖 GAL 接枝改性后, PVAm 衍生物负载于二氧化硅表面后, 得到的半乳糖界面可实现 RCA120 外源凝集素的自发特异性吸附, 并对非特定亲和力分子产生排斥作用。2) 构建内皮化表面。Sagnella 等 [49] 在 PVAm 骨架上引入精氨酸—甘氨酸—精氨酸肽序列和麦芽糖, 制备表面活性剂聚合物, 将其吸附于盖玻片上得到仿内皮化表面。该表面可促进人类肺动脉内皮细胞及人类微血管内皮细胞在血液流动场作用下的增殖、黏附和迁移 [50], 可用于解决血液相容性差引起的

血栓性闭塞问题。Larsen 等 [51] 以 PVAm 为骨架, 将肽缩氨酸和碳氟化合物引入聚四氟乙烯血管支架材料表面, 结果表明改性后的聚四氟乙烯材料表面可以促进内皮细胞的黏附、生长和增殖。Domb 等 [52] 以 PVAm 高分子为骨架, 通过烷基化反应得到戊基和十八烷酰基取代的聚乙烯胺衍生物, 将其负载于聚苯乙烯细胞培养皿表面, 研究 PC12 神经元细胞在培养皿中的生长情况, 发现该表面能够促进神经元细胞的黏附、生长与分化, 且无毒性。3) 负载抗凝血分子。Dimitrievska 等 [53] 将 PEG 羧基化并以 PVAm 作交联剂接枝到 PET 表面, 得到低凝血性的 PET 血管支架纤维材料, 它能有效减少血小板黏附, 同时得到的 PET 支架力学性能与动脉相匹配。

3 结束语

综上所述, PVAm 及其衍生物作为一种新兴的功能高分子材料已在基因转染、药物治疗、组织工程等领域得到了广泛的应用。通过对 PVAm 衍生物的结构进行合理地设计与优化, 可以获得转染效率高于 IPEI、细胞毒性接近于零的阳离子聚合物转染载体, 从而使 PVAm 及其衍生物在基因治疗领域具有广阔的发展空间和十分广泛的应用前景。PVAm 及其衍生物可作为高分子药物用于降血脂、抑制动脉硬化、抗癌、治疗结肠炎以及作为控释膜材料改性剂。

参考文献

- [1] 胡志勇, 张淑芬, 杨锦宗. 聚乙烯胺的合成与应用 [J]. 现代化工, 2002, 22 (10): 14-25.
- [2] 范晖, 王锦堂. 聚乙烯胺的合成与应用 [J]. 化工时刊, 2005, 19 (10): 45-48.
- [3] 王焕梅, 王萍萍, 曹约良, 等. 聚乙烯胺应用研究进展 [J]. 兰州石化职业技术学院学报, 2009, 9 (1): 7-10.