

多羟基阳离子高分子：赋能生命健康的革新材料

杨伟杰[†], 陈满生[†], 许晨^{*}, 徐福建^{*}

北京化工大学材料科学与工程学院, 化工资源有效利用国家重点实验室, 教育部天然高分子生物医用材料重点实验室(北京化工大学), 生物医用材料北京实验室, 北京 100029

摘要: 多羟基阳离子高分子材料是一类富含羟基基团的正电性高分子材料, 结合了羟基的低毒性、高生物相容性和阳离子高分子的高细胞亲和性, 目前在基因治疗、药物递送、抗菌抗感染和伤口止血等医用领域得到应用。本文主要对当前多羟基阳离子高分子的种类以及在生命健康领域的应用进行了总结, 提高对该材料的认知并推动其发展。

关键词: 多羟基阳离子高分子; 基因治疗; 药物递送; 抗菌; 止血

中图分类号: G64; O6

Hydroxyl-Rich Polycations: Innovative Materials Empowering Life and Health

Weijie Yang [†], Mansheng Chen [†], Chen Xu ^{*}, Fujian Xu ^{*}

Beijing Laboratory of Biomedical Materials, Key Lab of Biomedical Materials of Natural Macromolecules (Beijing University of Chemical Technology, Ministry of Education), State Key Laboratory of Chemical Resource Engineering, College of Materials Science and Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China.

Abstract: Hydroxyl-rich polycations represent a class of positively charged polymeric materials characterized by abundant hydroxyl groups. These materials synergistically combine the low toxicity and excellent biocompatibility of hydroxyl moieties with the superior cellular affinity of cationic polymers. Current applications span multiple biomedical domains including gene therapy, drug delivery, antimicrobial treatments, and wound hemostasis. This review systematically summarizes existing categories of hydroxyl-rich polycations and their applications in life and health sciences, with the objective of advancing fundamental understanding and facilitating further development of these materials.

Key Words: Hydroxyl-rich polycations; Gene therapy; Drug delivery; Antibacterial resistance; Hemostasis

生命健康, 自古以来便是紧密关联民生的关键核心所在。为了守护生命健康, 众多的生物医用材料如雨后春笋般涌现。生物医用材料, 即用于治疗、诊断或者替换生物体病变组织、器官, 亦或是赋予其新功能的材料。伴随生物技术与材料科学的不断演进, 生物医用材料已然成为现代医学与材料科学的重要交叉领域。当下, 生物医用材料的种类大致可划分为医用金属材料、生物医用陶瓷材料、医用高分子材料、生物医用复合材料以及生物衍生或仿生材料等^[1-5]。其中, 多羟基材料与阳离子高分子这两类材料得到了广泛的应用, 它们分别在疾病治疗、医学诊断、组织再生修复等领域

收稿: 2024-10-21; 录用: 2024-12-09; 网络发表: 2025-05-23

[†]共同第一作者, 对本文工作同等贡献

^{*}通讯作者, Emails: xuc@mail.buct.edu.cn (许晨); xufj@mail.buct.edu.cn (徐福建)

基金资助: 国家重点研发计划(2021YFB3800900); 国家自然科学基金(52221006, 52273117, 52473122); 中央高校基本科研业务费(buctrc202205)

扮演着至关重要的角色^[6-9]。

多羟基材料凭借其良好的化学稳定性、优良的生物相容性以及较低细胞毒性等优势，已然在药物递送、伤口愈合和伤口止血等诸多生命医用领域广泛应用^[6-8]，如图1a所示，其中天然材料主要以多糖为主，如用于软骨损伤修复的葡聚糖(Dextran)^[10]、作为水凝胶用作伤口敷料和助力药物缓释的羟乙基纤维素(HEC)^[10]等；而人工合成的多羟基材料主要有用作滴眼液制品的聚乙烯醇(PVA)^[11]、用作隐形眼镜基材的聚甲基丙烯酸羟乙酯(PHEMA)^[12]、用于抗污修饰和辅助药物递送的聚乙二醇(PEG)^[13]等。羟基可以与水分子形成分子间氢键，赋予了多羟基材料出色的水亲和性，极大地避免了非水类毒性试剂的使用。与此同时，羟基对水分子的非离子性吸附，使得材料表面形成一层水化层，能够有效抵挡其他生物分子的吸附和干扰，不仅可有效降低副作用的发生，还极大地促进了药物递送体系在体内应用时的循环效果^[14-16]。然而，多羟基材料虽然极大地避免了体内干扰成分与材料之间的作用，但也减弱了治疗成分与目标组分的有效作用，降低了治疗组分的有效利用度^[17]。为了能够进一步有效地利用多羟基材料，有必要对其材料结构进行进一步的精进优化，赋予其新的功能特性。阳离子高分子主要特点为带正电，内部含有含氮类正电基元。它能够与核酸、蛋白质等负电类物质进行静电组装，从而实现体内递送。阳离子与负电细胞膜具有良好的亲和性，更容易被细胞摄取接受，对胞内递送更为有利^[18-20]。目前，阳离子高分子已在基因治疗和蛋白调控等方面得到应用，如图1b所示，当前主流的阳离子高分子有聚乙烯亚胺(PEI)^[21]、聚赖氨酸(PLL)^[22]、聚胺酰胺(PAMAM)^[23]等。此外，阳离子高分子还能与细菌的细胞膜结合，在适宜含量下可以起到抗菌杀菌的作用^[24,25]。然而，虽然阳离子高分子类材料自身较高的正电性能够增强细胞的侵入和递送效果，但同时也对细胞的耐受性提出了更高要求。在体内应用时，这类材料毒性较大，血液相容性较差，容易造成组织损伤，极大地限制了其在体内的应用^[26]。所以，如何有效降低阳离子的生物毒性，成为这类材料发展过程中亟需解决的关键问题。

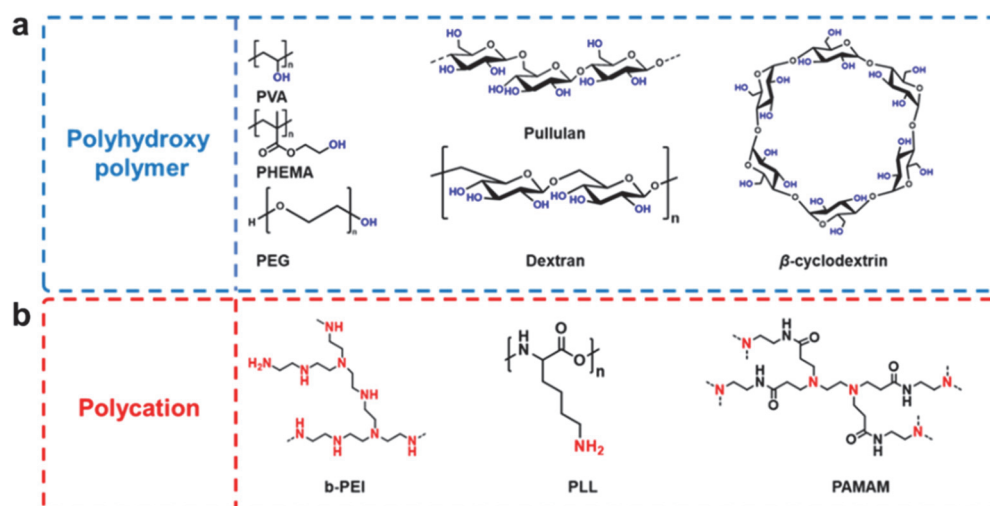


图1 (a) 代表性多羟基高分子；(b) 代表性聚阳离子结构^[18-26]

综上所述，如果可以将多羟基和阳离子的优势互补，可控构建出高性能多羟基阳离子生物材料，就可以规避两类材料自身的缺陷。因此，随着研发不断深入，多羟基阳离子高分子作为一种新兴的优势材料正在逐步登上时代的舞台。简单来说，多羟基阳离子高分子是一种富含羟基的带正电的阳离子聚合物，其既具备多羟基的高生物相容性，又兼具阳离子材料的生物活性和功能性。目前，此类医用材料已经在很多生命健康领域得以应用^[17,27]，其中既包括天然多糖类材料的再修饰，也包括一系列人工合成材料。我们团队一直以来也致力于将两者有机结合，实现两类材料的优势互补，有

效推进这类多羟基阳离子高分子材料在生命体内的探究及应用,更好地为生命健康提供有力保障。所以,本文主要致力于综述多羟基阳离子高分子的种类及其合成方法,并对其在生命健康领域的应用特点进行提炼,推动多羟基阳离子高分子材料未来在医学领域发挥更加重要的作用。

1 多羟基阳离子高分子的种类

历经多年,多羟基阳离子高分子发展势头迅猛,如图2所示,大致可分为阳离子化天然多糖、线性多羟基阳离子类和可降解支化类。

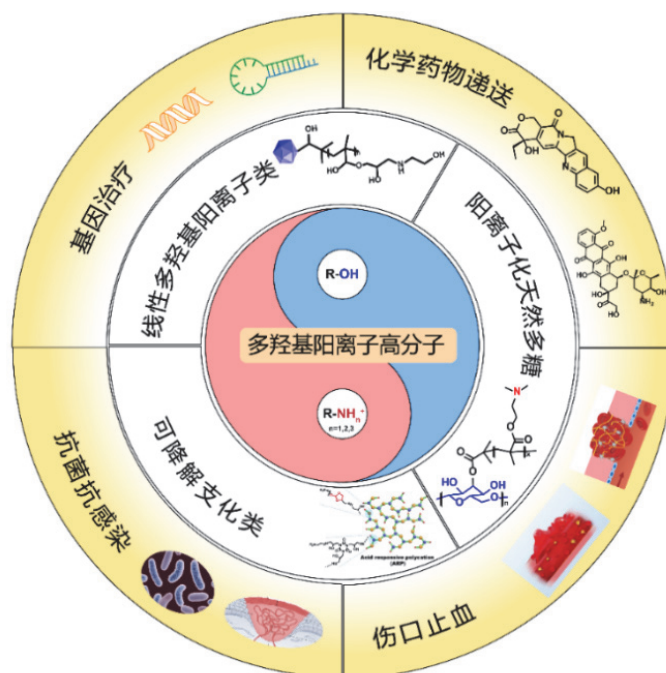


图2 多羟基阳离子高分子在生命健康领域的应用

1.1 阳离子化天然多糖

天然多糖拥有丰富的羟基,是极为出色的羟基基体。以阳离子化天然多糖为代表的一类多羟基阳离子材料也在逐步探索和发展的进程之中。天然的多羟基阳离子材料壳聚糖在止血等疾病治疗方面有着极大的优势^[28,29]。天然多糖广泛的来源以及绿色环保的特性,为新一代多羟基阳离子材料作为一种绿色材料被开发奠定了坚实基础^[30,31]。天然多糖还具有优良的生物安全性,为其在体内的安全应用提供了一定的保障。值得注意的是,羟基的多种反应活性使得天然多糖易于被修饰改性。此外,多糖糖环上丰富的羟基有效地避免了为引入多羟基而使用复杂的合成方案,保障了材料本身的天然低毒性。

天然多糖的阳离子化方式主要有两种:其一,在多糖原有的基础上直接引入带正电组分。Dicky等人就通过直接在壳聚糖上接入阳离子多肽,赋予了壳聚糖良好的杀菌性能,同时利用壳聚糖的生物相容性有效保障低细胞毒性。凭借多糖基体中羟基的反应性,直接实现阳离子成分在多羟基基体上的接枝,从而实现两者的有机结合^[32]。其二,利用多糖上的羟基建立聚合引发位点,借助聚合反应,将阳离子化单体聚合到糖基基体上。我们团队就通过这种方式在环糊精等多糖基体上进行活性聚合,实现了多糖基体的可控修饰,同时凭借多糖自身的优势实现了超分子组装和阳离子特性的结合。此外,这种方式还可以通过聚合单体的多样性,实现多羟基阳离子高分子的多样化,充分扩展了多羟基阳离子高分子的种类和应用可能性。

1.2 线性多羟基阳离子类

早期的阳离子高分子主要通过线性聚合合成，将仅具有羟基的单体(例如：甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA))以共聚的方式直接引入到聚合物组分中，能够直接有效地将羟基组分引入到阳离子高分子中。我们团队早在2008年就报道了这种方法，并且发现所得到的共聚产物具有较低的细胞毒性，又能保证有效的基因递送^[33]。这种线性聚合引入多羟基的方法简单且易于控制，为其他阳离子高分子的改良提供了一种简便易操作的途径，也为多羟基阳离子高分子的进一步构建及发展奠定了坚实的基础。除了单体共聚的方式，我们团队还独创了一种新型的构建策略，即通过“氨基-环氧”开环反应，如图3所示，以一种后修饰的方式将多羟基和阳离子组分组建在一起，构建了一种全新的线性多羟基阳离子高分子——乙醇胺功能化的聚甲基丙烯酸缩水甘油酯(PGEA)。该线性高分子的合成首先通过原子转移自由基聚合(ATRP)将具有环氧基团的甲基丙烯酸缩水甘油酯进行线性聚合，随后通过乙醇胺(EA)与侧链环氧基团进行“氨基-环氧”开环反应，在聚合物结构上实现“羟基-氨基”一体化。这种结构有效地改善了阳离子部分暴露可能带来的生物毒性，同时也提供了一种有效的单体功能化方式^[34]。值得注意的是，这种后反应的方式不仅为多羟基的引入提供了一种更为广泛的途径，而且环氧基团的存在也为PGEA的同步功能化修饰提供了更加简便的方法。Xu等就通过利用这种后反应方式，对PGEA类基因载体实现了有效功能化修饰^[35]。这种方法同时也为探究多羟基阳离子高分子功能化修饰规律特性提供了可控的分子基础。如图3所示，凭借ATRP的聚合优势，各种各样具有功能特性的引发剂也被合成用于对PGEA的特定功能化改性，极大地扩展了多羟基阳离子高分子的应用范围^[22]。

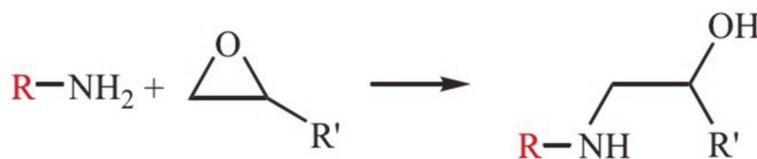


图3 “氨基-环氧”开环反应机理^[16]

1.3 可降解支化类

受线性合成的启发，一些通过改变引发位点数量得到的星状等非线性拓扑类多羟基阳离子高分子被设计合成出来。研究表明，具有这种伸展拓扑结构的多羟基阳离子高分子相对线性拓扑结构在基因递送方面有着更好的转染性能和生物安全性，在某些方面是一种更加优良的多羟基阳离子高分子^[6,17,36,37]。

除了通过链增长的聚合方法得到非线性拓扑结构之外，支化高分子还可以通过官能团之间的反应来获得。而“氨基-环氧”开环反应后得到的羟基-氨基共同体为支化多羟基阳离子材料的构建提供了一个契机。开环反应的非可逆性与逐步聚合有所不同，其产物分子量不以反应平衡为调控条件，反而使得可以通过调控反应物投料量或者反应时间来实现对产物分子量的可控合成。Duan等就通过这种开环反应成功以双氨基乙二胺(ED)和三环氧异氰尿酸三缩水甘油酯(TGIC)作为构筑基元，通过“一锅法”构建了具有多羟基特性的阳离子支化物，并通过简单调控反应物投入量合成了三种分子量的支化产物^[38]。“一锅法”的合成步骤十分简单，没有过多复杂操作，极大地简化了多羟基阳离子高分子的构建方法。这类高分子同时兼具了羟基和氨基的优势，具有良好的生物安全性。在基因递送层面，在保障了低毒特性后还展现出了极佳的转染性能，为这类材料在作为载体实行递送功能奠定了很好的实验基础。以此为基础，我们团队进一步合成了以可降解支化妥布霉素(SSHT)为代表的可降解多羟基阳离子支化物及其功能化修饰物^[39]：多环氧、多氨基小分子联用，实现了多羟基阳离子高分子由线性向支化的重大跨越。

2 多羟基阳离子高分子的应用

多羟基阳离子高分子在羟基的高生物相容性保证下，阳离子能够更安全地实现与药物的结合、杀伤细菌、促进凝血等多项功能，在基因治疗、化学药物递送、抗菌抗感染、伤口止血等多个生命健康领域展现了强大的优势。

2.1 基因治疗

作为一种创新的医学治疗方法，基因治疗旨在通过替换、修复或调控基因的表达来治疗或预防疾病，已经在癌症和心血管疾病等重大疾病的治疗方面展现出强大的优势^[40-42]。基因治疗的成功离不开治疗核酸的有效递送，如何选择高安全性、高稳定性的递送载体成为了各个研究者关注的重点。当前，核酸递送载体主要有病毒和非病毒类载体，其中非病毒载体相对病毒类载体有着更低的体内免疫原性反应^[43]，阳离子材料作为非病毒载体一大分支，存在细胞毒性高，生物安全性相对不足等劣势，多羟基阳离子基因载体有机结合了多羟基和阳离子材料的优势，展现出优于传统阳离子材料的生物应用优势，显著弥补了阳离子材料的这些不足^[43]。

阳离子化天然多糖作为一种新型多羟基阳离子材料在基因治疗方面有着极大的优势。其自带的丰富羟基为已有的阳离子材料引入羟基带来了新的方法。通过多糖上引入溴引发位点，结合原子转移自由基聚合(ATRP)，不论是引入自带氨基的单体，还是利用“氨基-环氧”开环反应对聚甲基丙烯酸缩水甘油酯(PGMA)进行阳离子化，都进一步增加了羟基在核酸递送载体中的数量，所得到的载体也呈现出了优异的核酸治疗效果^[40-51]。我们团队于2009年就开展了羟丙基纤维素(HPC)经聚甲基丙烯酸二甲氨基乙酯(PDMAEMA)阳离子化改性的研究，并证明了这类核酸递送载体在血清存在下依然可以保持优异的转染性能，同时具有明显低细胞毒性。并且表明短阳离子支链改性的HPC就可以实现高聚合度的PDMAEMA的转染性能优势^[45]。

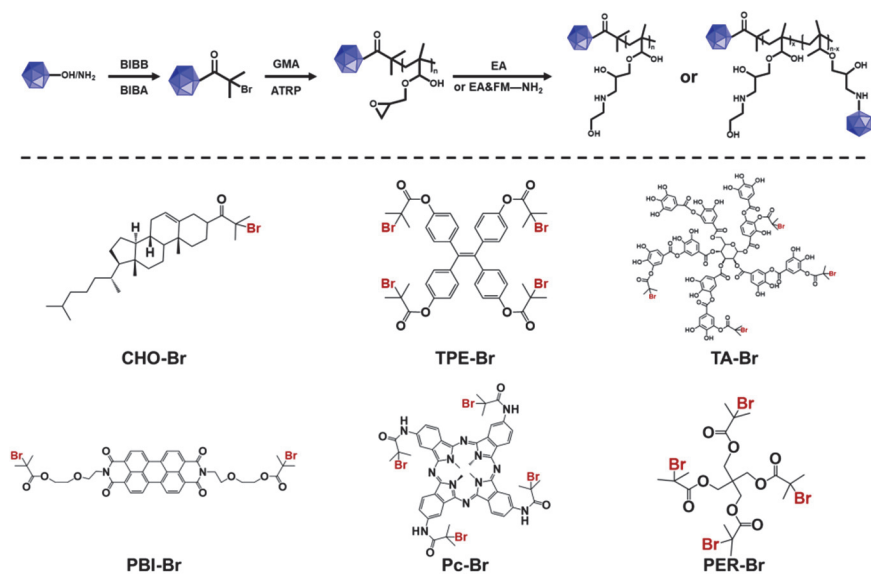
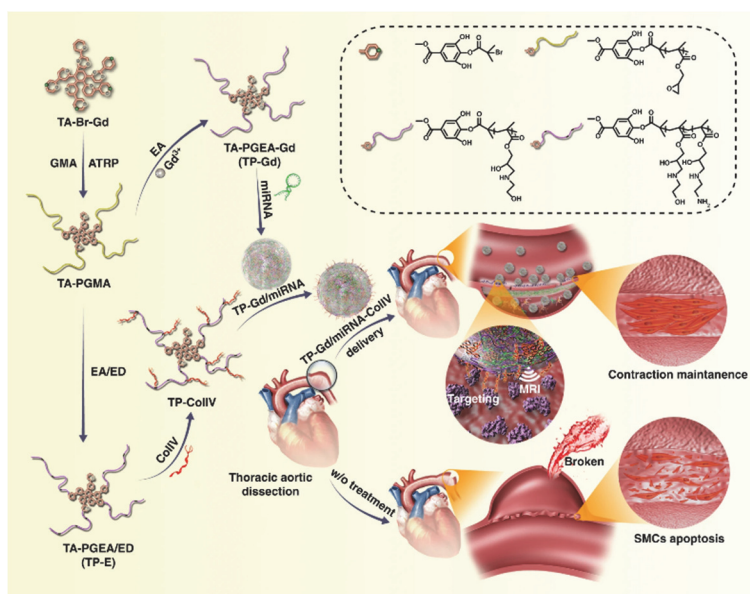
后续在环糊精(CD)、肝素(Heparin)、纤维素(Cellulose)、壳聚糖(CS)、葡聚糖等多种多糖上也成功实现了阳离子化改性，并有效实现了目的核酸的递送和治疗^[46-52]。Song等利用聚天冬氨酸的可降解特性，成功在环糊精、壳聚糖和葡聚糖上实现聚天冬氨酸-乙二胺阳离子化，首次达成了多糖的可降解阳离子化改性。该材料作为基因载体在细胞转染中展现出了明显较低的细胞毒性和优异的细胞转染性能，充分体现了这类富含羟基的多羟基阳离子材料在应用中的安全性与优异性，进一步拓宽了多糖阳离子化改性的思路和应用范围^[46]。

此外，利用阳离子化天然多糖中多糖的自组装特性，可以有效拓宽多羟基阳离子高分子材料应用范围。Wen等利用环糊精与金刚烷的自组装构建了一种两性离子包裹的主客体组装核酸递送系统^[52]。

在人工合成多羟基阳离子高分子方面，我们团队于2009年首次合成乙醇胺功能化的聚甲基丙烯酸缩水甘油酯(PGEA)时，便发现该类材料有着优于“国际金标载体”——聚乙烯亚胺(PEI, 25 kDa)的细胞转染性能以及更低的细胞毒性^[34]。基于此发现，我们团队开辟了多种多羟基阳离子材料的开发之路。

四苯基乙烯(TPE)^[37]、胆固醇(CHO)^[30,35]、光敏剂四氨基酞菁锌(TAPc-Zn)^[53]、季戊四醇(PER)^[54]等各类功能分子与PGEA联用(图4)，拓宽了这类分子的应用范围和PGEA的功能化方式。这些应用的实现，不仅验证了PGEA性能的普适性，充分体现了羟基的安全性和氨基携带核酸高效递送优势的有机集成，还为PGEA的机制探究奠定了丰富的实验基础。

在当下，递送系统的体内主动靶向已然成为一种趋势。功能小分子的成功引入为PGEA的主动靶向基因治疗提供了可能性。这类多羟基载体凭借其卓越的体内循环性能，能够有效确保核酸递送系统在长效循环过程中，逐步实现靶向分子对受体的识别，避免在精准医疗实施之前出现过快的体内清除现象。将一些靶向分子接枝到已构建的载体上，可以以另一种方式实现疾病特定部位的富集，不再受引发剂卤化以便进行ATRP等活性聚合的限制。我们团队将具有胸主动脉夹层(TAD)靶向作用的多肽(Col-IV)接枝到PGEA类材料上，如图5所示：成功实现了对胸主动脉夹层的靶向基因治疗，并联合能够核磁造影的钆元素(Gd^{3+})，实现了TAD的诊疗一体化^[27]。


 图4 通过ATRP以不同的起始功能分子制备PGMA基基因载体^[17]

 图5 用于胸主动脉夹层核酸治疗的多功能阳离子纳米系统^[27]

研究发现, PGEA类核酸递送系统不仅具有优异的生物相容性, 还对蛋白吸附表现出明显的抗性, 直接证明了其在体内良好的抗血清干扰性, 解释了这类载体在体内具有良好循环性的原因^[27]。这是对羟基类材料优异性能继承的直接证据, 充分实现了多羟基和阳离子的优势联合。

“氨基-环氧”开环反应实现了对PGMA的“羟基-阳离子”同时引入, 也为新一代“一步法”构建多羟基阳离子材料的开发提供了思路。Duan等借助伯胺和环氧之间的开环反应, 通过简单便捷的“一锅法”成功构建出具有丰富羟基的多羟基阳离子支化物(TEs), 将超支化阳离子高电荷密度和多羟基组分的优势有机结合到一个材料上, 更低的细胞毒性以及良好的抗蛋白吸附性能进一步说明了这类多羟基阳离子材料的独特优势, 而其优异的细胞转染性更是为这类材料的开拓和发展照亮了前行之路^[38]。Huang等受到启发后, 将具有还原响应性的二硫键的多环氧基与多氨基糖苷进行“一锅法”反应, 合成了一类具有还原响应性的可降解多羟基阳离子支化聚合物(SS-HPs)^[39]。

2.2 化学药物递送

化学药物治疗是一种经典的治疗方法，但具有治疗效果的化学药物在体内应用过程中常受到自身特性的限制。多比柔星(ADM)、紫杉醇(PTX)和喜树碱(CPT)等作为肿瘤化疗药物有着优异的作用效果，但其自身的水不溶性极大地限制了它们在体内的广泛应用^[55-57]。此外，化学药物的使用往往为全身性，易于在循环过程中被降解；同时，药物依托载体的结合性不强，病灶释放性又不高^[58]；对肿瘤细胞等病变细胞杀伤较强的药物通常也容易被正常细胞摄取，并且具有较大的细胞毒性，容易带来副作用^[59]。

以PGEA为代表的线性多羟基阳离子高分子因为富含羟基，具有高亲水性、化学稳定性以及结构的可设计性，为疏水类药物的装载与递送提供了新的策略。Zhao等就利用2,6-二(1-甲基苯并咪唑基)-4-羟基吡啶(BIP)的疏水性设计了一种可形成疏水腔囊泡的PGEA (BIP-PGEA)，促进了对CPT的装载，利用多羟基阳离子材料实现了对药物的胞内递送和体外肿瘤细胞杀伤，并且同步实现了该类材料对核酸和药物的胞内共递送^[36]。此外，如图6所示，Zhao等利用空心碳纳米球的近红外二区吸收特性，将光热疗法、药物递送和基因递送在多羟基阳离子材料的助力下实现了三模态治疗。这种“有机-无机”结合的方式为多羟基阳离子材料实现药物递送提供了新的途径，降低了对多羟基阳离子材料的额外设计要求，同时，无机纳米颗粒的多形貌以及功能特性为多羟基阳离子材料的多模式治疗提供了设计方案^[60]。

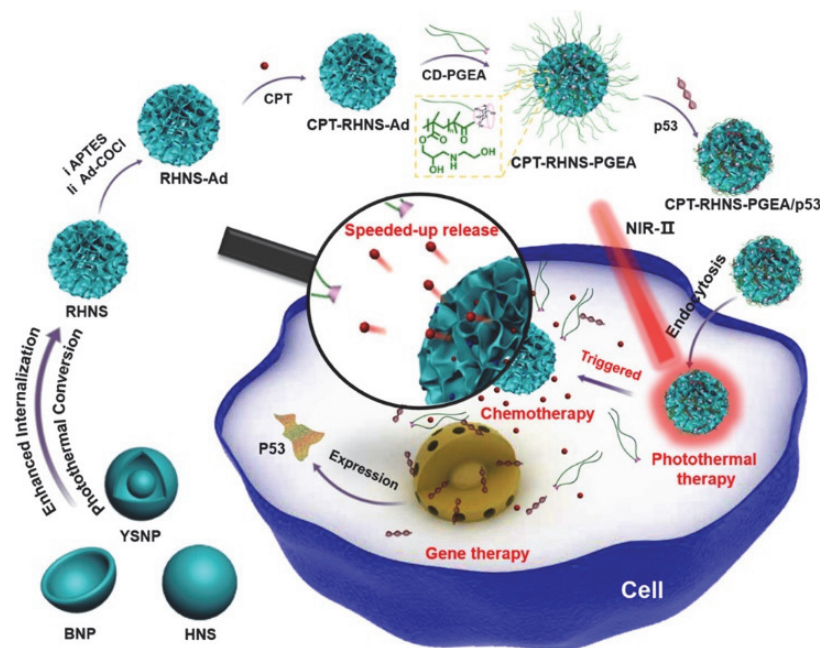


图6 光热疗法、药物递送和基因递送三模态一体化治疗的方案图^[60]

2.3 抗菌抗感染

皮肤作为人体的第一道防线，能够有效阻挡外界细菌和微生物的侵入^[61]。伤口的产生为细菌等微生物的入侵提供了一个开放性环境，极易发生细菌感染。多羟基阳离子材料拥有丰富的羟基，能够与组织表面形成物理吸附作用，从而在伤口处形成稳定的涂层，有助于保护伤口并提供湿润的愈合环境^[62]。大量研究表明，氨基类材料经质子化后带正电，阳离子材料具有良好的抗菌性能，尤其是将永久带正电的季铵引入抗菌材料中时，会展现出更加优异的抗菌效率^[63]。这得益于其与负电细菌之间的静电诱导结合，干扰了细菌细胞膜的稳定，进而实现有效杀菌，极大地改善了细菌耐药问题不易解决的情况。

较强的正电荷固然保障了细菌的有效杀伤，但是同时也对正常细胞的耐受提出了较高要求，如何实现细菌亲和杀伤的同时保障正常细胞的安全，对抗菌材料的生物相容性提出了要求。此外，细菌的黏附极大地限制了抗菌类材料性能的发挥，且极易诱发继发性感染^[64,65]。多羟基阳离子材料在羟基的助力下在多个疾病模型中展现出了相对纯阳离子高分子低细胞毒性和极好的生物相容性，且羟基有着极好的水募集性，在材料表面易于募集水分子形成水冠，可以为材料提供良好的抗污性能。Yuan等依托PGMA基多羟基阳离子材料，利用环氧在引入羟基的同时引入季铵、银等杀菌组分，展现出了对革兰氏阳性菌和阴性菌的广谱抗性。依托羟基的抗污性能，这类材料作为涂层涂覆在玻片表面时展现出了良好的抗死菌黏附性，为医疗器械的防污性抗菌涂层的应用提供了方案和思路^[24]。Huang等构建的系列氨基糖苷类可降解多羟基阳离子支化物SS-HPs对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌有着优异的抗菌性能，在体外使用浓度为 $0.5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时就实现了100%抑菌^[39]。

多羟基天然多糖的阳离子化在抗菌效用方面也有着自己独特的优势。多糖的中性以及水亲和性，有效地减弱与其他组分的结合。如图7所示，Li等在右旋糖苷葡聚糖中引入阳离子性聚((3-丙烯酰胺基丙基)三甲基氯化铵)(AMPTMA)和疏水性聚丁基丙烯酸酯(BMA)共聚物，通过BMA的疏水作用，形成外壳为葡聚糖的正电胶束，通过外层的多糖的非亲性实现胶束在细菌生物中的有效扩散，进而展现出了良好的细菌生物膜清除性能^[66]。

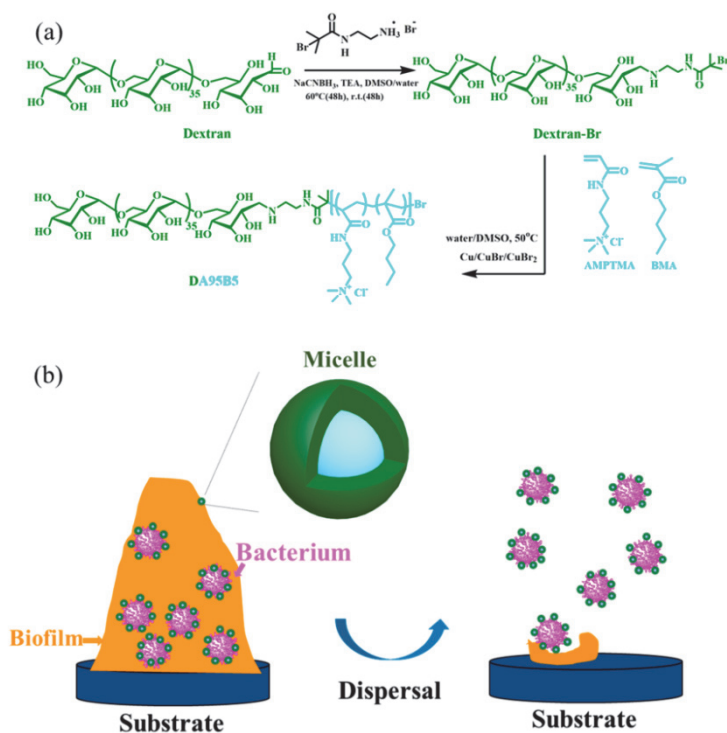


图7 (a) DA95B5共聚物的制备路线；(b) DA95B5 NPs去除预形成细菌生物膜的机理^[65]

绿色：葡聚糖；浅蓝色：聚(AMPTMA-co-BMA)

多羟基阳离子材料对不同种类细菌优异的抗菌效果，以及良好的生物相容性，对体内友好型抗菌材料的开发有着极大的借鉴意义。

2.4 伤口止血

止血在急救救治中起着关键性作用，有效快速的止血能够防止受伤后因失血过多而致死。壳聚糖是一类天然的多羟基阳离子高分子材料，已被公认为构建止血材料的优异材料^[67]。正电的氨基可以诱导带有负电细胞膜组分的血小板等血细胞聚集，使其拥有良好的止血性能，但自身较差的水溶

性使其应用受到很大限制^[24]。新型开发的多羟基阳离子材料中正电组分可以募集负电成分促进止血，但也容易在应用时吸附蛋白质型凝血因子，干扰凝血级联反应，不利于快速止血。而丰富的羟基可以有效屏蔽正电部分的过度干扰，有效降低对蛋白质成分的过度吸附，保障了凝血因子在凝血过程中的正常作用^[68]。

不同于壳聚糖，合成和后修饰的多羟基阳离子材料有着极好的亲水性，充分保障了水溶性和正电性的同时实现，为壳聚糖提供了性能优异的替代品。如图8所示，Liu等将支链淀粉进行阳离子改性，与多酚单宁酸进行层层组装，构建出了一个具有高降解性、低细胞毒性和良好血液相容性的多层组装体，展现出了优异的止血性能，成功解决了骨缺损中顽固性出血的难题^[7]。值得注意的是，

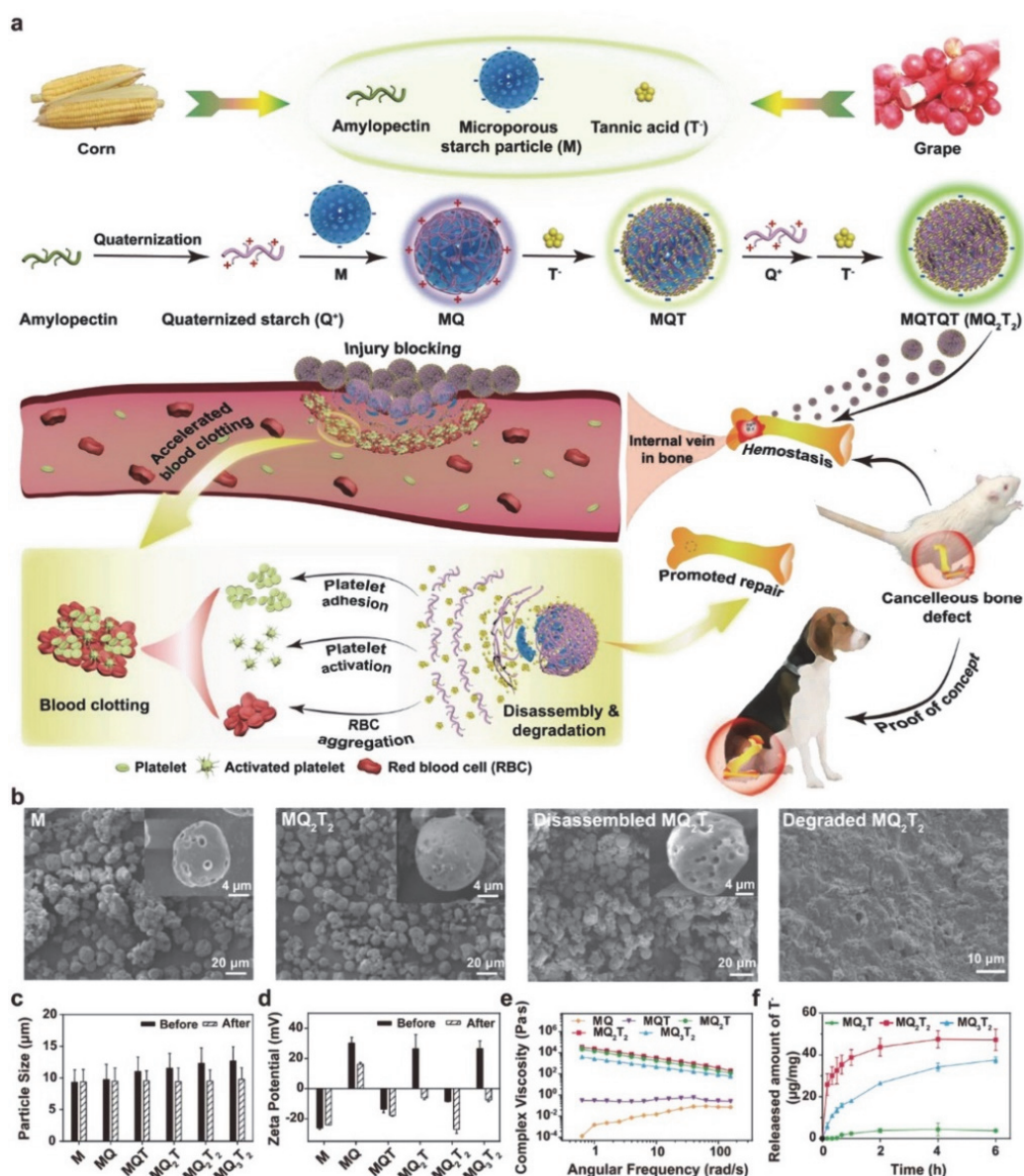


图8 (a) 生物质衍生的多层结构止血微粒的合成路线图及其在松质骨缺损修复中的应用情况；(b) 37 °C下，PBS中孵育6 h后M、MQ₂T₂、分散的MQ₂T₂和用葡糖淀粉酶/淀粉酶处理16 h后降解的MQ₂T₂的SEM图像；(c, d) PBS孵育前后M和MQ_xT_y微粒的粒径($n \geq 50$) (c)和zeta电位($n \geq 3$) (d)；(e) M和MQ_xT_y微粒在水中的复粘度；(f) MQ₂T, MQ₂T₂和MQ₃T₂微粒在PBS中单宁酸(T⁻)的时间释放曲线($n = 4$)^[7]

这种组装体中包含了大量羟基,且这些羟基源于不同组装基元。利用多羟基阳离子的两者兼具性,通过组装方式进一步引入羟基和正电的单独基元,是否对优异止血材料的进一步开发有促进作用,这一问题还有待探索。

3 结语

多羟基阳离子高分子材料无疑是一类在生命健康领域具有广泛应用潜力的新型材料。其巧妙地实现了“羟基-氨基”的一体化,平衡了材料的核心功能和生物安全性,克服了单一材料的局限,实现了在基因治疗、化学药物递送治疗、抗菌抗感染和止血等多个领域的突破性应用。

伴随材料科学的持续进步,多羟基阳离子高分子得到了长足的发展。阳离子化天然多糖凭借天然多糖基体良好的生物安全性和丰富的羟基,有效改善了阳离子材料单一应用时存在的生物毒性等劣势,而多糖的阳离子功能化实现也为其靶向结合、生物因子调节等生物功能的利用拓展了更广泛的应用领域。以PGEA(乙醇胺功能化的据甲基丙烯酸缩水甘油酯)为代表的线性多羟基阳离子高分子,通过线性聚合和后修饰,实现了“羟基-氨基”的有机集成,凭借人工合成较好地解决了传统阳离子高毒性劣势,提供了一种可控合成具有良好的生物相容性和抗蛋白吸附性材料的方法和设计思路。“氨基-环氧”开环反应更是极大地简化了多羟基阳离子高分子的合成方法,“一锅法”的合成方式简单便捷,且可以在反应后期加入功能分子便捷的实现功能后修饰,高电荷密度和多羟基组分的一体化特征,对单纯的羟基和氨基集成提出了进一步革新思路。

多羟基阳离子高分子材料的创制不仅为生命健康领域带来了新的解决方案,也为未来的个性化医疗和精准治疗提供了新的思路和工具,在临床治疗、药物递送、疫苗开发、环保材料以及产业化应用等多个领域展现出广阔的应用前景。多羟基阳离子聚合物将在推动可持续发展和创新医疗解决方案中扮演重要角色,在产业化应用中也显示出巨大的潜力。依托PGEA材料的构建方法和天然多糖基促进伤口修复的功效,转化生产出多种阳离子增强型壳聚糖衍生物、阳离子型多孔淀粉止血微球以及促愈合粉等产品,临床效果显著,并成功实现应用转化。未来,这类材料的发展方向应该聚焦前沿,丰富结构构筑,提高功能度,真正实现大面积的落地转化。

参 考 文 献

- [1] Basova, T. V.; Vikulova, E. S.; Dorovskikh, S. I.; Hassan, A.; Morozova, N. B. *Mater. Design* **2021**, *204*, 109672.
- [2] 董少杰, 王旭东, 沈国芳, 王晓虹, 林开利. *无机材料学报*, **2020**, *35* (8), 867.
- [3] Delaey, J.; Dubruel, P.; Van Vlierberghe, S. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30* (44), 1909047.
- [4] Carotenuto, F.; Politi, S.; Ul Haq, A.; De Matteis, F.; Tamburri, E.; Terranova, M. L.; Teodori, L.; Pasquo, A.; Di Nardo, P. *Micromachines* **2022**, *13* (5), 780.
- [5] Khan, M. A.; Razak, S. A.; Al Arjan, W.; Nazir, S.; Anand, T. S.; Mehboob, H.; Amin, R. *Molecules* **2021**, *26* (3), 619.
- [6] Zhi, Y.; Xu, C.; Sui, D.; Du, J.; Xu, F.-J.; Li, Y. *Adv. Sci.* **2019**, *6* (11), 1900023.
- [7] Liu, J.-Y.; Hu, Y.; Li, L.; Wang, C.; Wang, J.; Li, Y.; Chen, D.; Ding, X.; Shen, C.; Xu, F.-J. *Adv. Sci.* **2020**, *7* (22), 2002243.
- [8] Hu, Y.; Zhang, Z.; Li, Y.; Ding, X.; Li, D.; Shen, C.; Xu, F.-J. *Macromol. Rapid Commun.* **2018**, *39* (20), 1800069.
- [9] Jukes, J. M.; Van der Aa, L. J.; Hiemstra, C.; Van Veen, T.; Dijkstra, P. J.; Zhong, Z.; Feijen, J.; Van Blitterswijk, C. A.; De Boer, J. *Tissue Eng. Part A* **2010**, *16* (2), 565.
- [10] Sun, N.; Wang, T.; Yan, X. *RSC Adv.* **2017**, *7* (16), 9500.
- [11] Ali, S.; Ranjha, N. M.; Ahmad, B.; Khan, A. A.; Hassan, F. U.; Aziz, T.; Metab, A.; Alshammari, A.; Alasmari, A. F.; Alharbi, M. E. *Pol. J. Chem. Technol.* **2023**, *25* (2), 56.
- [12] 王昭, 王雨洁, 张真真, 陈洁, 潘梦琦, 郭心雨. *功能高分子学报*, **2024**, *37* (1), 57.
- [13] Noy, J. M.; Chen, F.; Akhter, D. T.; Houston, Z. H.; Fletcher, N. L.; Thurecht, K. J.; Stenzel, M. H. *Biomacromolecules* **2020**, *21*, 2320.

- [14] Eng, Y. J.; Nguyen, T. M.; Luo, H. K.; Chan, J. M. *Nanoscale* **2023**, *15*, 15472.
- [15] 张恒, 王华, 蔺存国, 王利, 苑世领. 化学学报, **2013**, *71* (4), 649.
- [16] 王元琛, 王俊凯, 俞丙然, 徐福建. 高分子学报, **2023**, *53* (7), 828.
- [17] Xu, F.-J. *Prog. Polym. Sci.* **2018**, *78*, 56.
- [18] Dasgupta, I.; Chatterjee, A. *Methods Protoc.* **2021**, *4* (1), 10.
- [19] Scheideler, M.; Vidakovic, I.; Prassl, R. *Chem. Phys. Lipids.* **2020**, *226*, 104837.
- [20] Paul, A.; Elias, C. B.; Shum-Tim, D.; Prakash, S. *Sci. Rep.* **2013**, *3* (1), 2366.
- [21] Lu, J.; Zhao, Y.; Zhou, X.; He, J. H.; Yang, Y.; Jiang, C.; Qi, Z.; Zhang, W.; Liu, J. *Biomacromolecules* **2017**, *18*, 2286.
- [22] Kuo, C. H.; Leon, L.; Chung, E. J.; Huang, R. T.; Sontag, T. J.; Reardon, C. A.; Getz, G. S.; Tirrell, M.; Fang, Y. J. *Mater. Chem. B* **2014**, *2* (46), 8142.
- [23] Zhu, K.; Lai, H.; Guo, C.; Li, J.; Wang, Y.; Wang, L.; Wang, C. *Int. J. Nanomed.* **2014**, *9*, 5203.
- [24] Yuan, H.; Yu, B.; Fan, L. *Polym. Chem.* **2016**, *7* (36), 5709.
- [25] Jiang, Y.; Yang, X.; Zhu, R.; Hu, K.; Lan, W.; Wu, F.; Yang, L. *Macromolecules* **2013**, *46* (10), 3959.
- [26] Buyens, K.; Meyer, M.; Wagner, E.; Demeester, J.; Smedt, S. D.; Sanders, N. *J. Control. Release* **2010**, *141* (1), 38.
- [27] Xu, C.; Zhang, Y.; Xu, K.; Nie, J.-J.; Yu, B.; Li, S.; Cheng, G.; Li, Y.; Du, J.; Xu, F.-J. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 3184.
- [28] Sun, Y.; Miao, T.; Wang, Y.; Wang, X.; Lin, J.; Zhao, N.-N.; Hu, Y.; Xu, F.-J. *Biomater. Sci.* **2023**, *11* (7), 2405.
- [29] Hu, Y.; Zhang, Z.; Li, Y.; Ding, X.; Li, D.; Shen, C.; Xu, F.-J. *Macromol. Rapid Commun.* **2018**, *39* (20), 1800069.
- [30] Zhang, X.; Xu, C.; Gao, S.; Li, P.; Kong, Y.; Li, T.; Li, Y.; Du, J. *Adv. Sci.* **2019**, *6* (12), 1900386.
- [31] Lu, J.; Xu, Z.; Fu, H.; Lin, Y.; Wang, H.; Lu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *134* (23), e202200535.
- [32] Pranantyo, D.; Xu, L. Q.; Kang, E. T.; Chan-Park, M. B. *Biomacromolecules* **2018**, *19* (6), 2156.
- [33] Xu, F.-J.; Li, H.; Li, J.; Zhang, Z.; Kang, E. T.; Neoh, K. G. *Biomaterials* **2008**, *29* (20), 3023.
- [34] Xu, F.-J.; Chai, M.-Y.; Li, W.-B.; Ping, Y.; Tang, G.-P.; Yang, W.-T.; Ma, J.; Liu, F. S. *Biomacromolecules* **2010**, *11* (6), 1437.
- [35] Shao, Y.; Xu, C.; Zhu, S.; Wu, J.; Sun, C.; Huang, S.; Li, G.; Yang, W.; Zhang, T.; Ma, X.-L.; et al. *ACS Nano* **2024**, *18* (11), 8107.
- [36] Zhao, Y.; Yu, B.; Hu, H.; Hu, Y.; Zhao, N.-N.; Xu, F.-J. *ACS Appl. Mater.* **2014**, *6* (20), 17911.
- [37] Qi, Y.; Xu, C.; Nizam, M. N.; Li, Y.; Yu, B.; Xu, F.-J. *Polym. Chem.* **2016**, *7* (36), 5630.
- [38] Duan, S.; Yu, B.; Gao, C.; Yuan, W.; Ma, J.; Xu, F.-J. *ACS Appl. Mater.* **2016**, *8* (43), 29334.
- [39] Huang, Y.; Ding, X.; Qi, Y.; Yu, B.; Xu, F. J. *Biomaterials* **2016**, *106*, 134.
- [40] Nie, J.-J.; Qiao, B.; Duan, S.; Xu, C.; Chen, B.; Hao, W.; Yu, B.; Li, Y.; Du, J.; Xu, F.-J. *Adv. Mater.* **2018**, *30* (31), 1801570.
- [41] Yang, R.; Chen, F.; Guo, J.; Zhou, D.; Luan, S. *Bioact. Mater.* **2020**, *5* (4), 990.
- [42] Shao, M.; Qi, Y.; Sui, D.; Xu, F.-J. *Biomater. Sci.* **2021**, *9* (21), 7104.
- [43] Hao, Y.; Rosemary, L. K.; Ahmed, A. E.; Arturo, J. V.; J Robert, D.; Daniel, G. A. *Nat. Rev. Genet.* **2014**, *15* (8), 541.
- [44] Lai, W.; Wong, W. *Trends Biotechnol.* **2018**, *36*, 713.
- [45] Xu, F.-J.; Ping, Y.; Ma, J.; Tang, G.-P.; Yang, W.-T.; Li, J.; Kang, E. T.; Neoh, K. G. *Bioconjug. Chem.* **2009**, *20* (8), 1449.
- [46] Song, H.-Q.; Dou, X.-B.; Li, R.-Q.; Yu, B.; Zhao, N.-N.; Xu, F.-J. *Acta Biomater.* **2015**, *12*, 156.
- [47] Zhao, N.-N.; Yan, L.; Xue, J.; Zhang, K.; Xu, F.-J. *Nano Today* **2021**, *38*, 101118.
- [48] Wang, Z.-H.; Li, W. B.; Ma, J.; Tang, G.-P.; Yang, W.-T.; Xu, F.-J. *Macromolecules* **2010**, *44* (2), 230.
- [49] Hu, H.; Yuan, W.; Liu, F.-S.; Cheng, G.; Xu, F.-J.; Ma, J. *ACS Appl. Mater.* **2015**, *7* (16), 8942.
- [50] Ping, Y.; Liu, C.-D.; Tang, G.-P.; Li, J.-S.; Li, J.; Yang, W.-T.; Xu, F.-J. *Adv. Funct. Mater.* **2010**, *20* (18), 3106.
- [51] Nie, J.-J.; Zhao, W.; Hu, H.; Yu, B.; Xu, F. J. *ACS Appl. Mater.* **2016**, *8* (13), 8376.
- [52] Wen, Y.; Zhang, Z.; Li, J. *Adv. Healthc. Mater.* **2014**, *24* (25), 3874.
- [53] Sun, Y.; Hu, H.; Zhao, N.; Xia, T.; Yu, B.; Shen, C.; Xu, F.-J. *Biomaterials* **2017**, *117*, 77.
- [54] Li, R.-Q.; Wu, Y.; Zhi, Y.; Yang, X.; Li, Y.; Xu, F.-J.; Du, J. *Adv. Mater.* **2016**, *28* (33), 7204.
- [55] Liu, X.; Jiang, S.; Wang, H.; Wu, X.; Yan, W.; Chen, Y.; Xu, Y.; Wang, C.; Yao, W.; Wang, J.; et al. *Clin. Cancer Res.* **2022**, *28* (24), 5280.

- [56] Roque, M. C.; Da Silva, C. D.; Lempek, M. R.; Cassali, G. D.; De Barros, A. L. B.; Melo, M. M.; Oliveira, M. C. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *144*, 112307.
- [57] Wang, X.; Zhuang, Y.; Wang, Y.; Jiang, M.; Yao, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *260* (15), 115710.
- [58] Zhang, Y.; Zheng, J.; Jin, F.; Jie, X.; Lan, N.; Xu, Z.; Yue, X.; Li, Z.; Li, C.; Cao, D.; *et al.* *Light Sci. Appl.* **2024**, *13* (1), 228.
- [59] Sun, D.; Zhou, S.; Gao, W. *ACS Nano* **2020**, *14* (10), 12281.
- [60] Zhao, N.-N.; Fan, W.; Zhao, X.; Liu, Y.; Hu, Y.; Duan, F.; Xu, F.-J. *ACS Appl. Mater.* **2020**, *12* (10), 11341.
- [61] Chen, Y.; Fischbach, M.; Belkaid, Y. *Nature* **2018**, *553* (7689), 427.
- [62] Zhang, L.; Tang, Y.; Zhang, W.; Wang, J.; Cai, Y.; Qin, T.; Zhang, D.; Wang, Z.; Wang, Y. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2024**, *12*, 1396892.
- [63] 朱欣怡, 丁胜刚, 聂轩, 尤野子. 功能高分子学报, **2023**, *36* (3), 3221.
- [64] Salwiczek, M.; Qu, Y.; Gardiner, J.; Strugnell, R. A.; Lithgow, T.; McLean, K. M.; Thissen, H. *Trends Biotechnol.* **2014**, *32* (2), 82.
- [65] Lichter, J. A.; Van Vliet, K. J.; Rubner, M. F. *Macromolecules* **2009**, *42* (22), 8573.
- [66] Li, J.; Zhang, K.; Ruan, L.; Chin, S. F.; Wickramasinghe, N.; Liu, H.; Ravikumar, V.; Ren, J.; Duan, H.; Yang, L. *et al.* *Nano lett.* **2018**, *18* (7), 4180.
- [67] Guo, B.; Dong, R.; Liang, Y.; Li, M. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5* (11), 773.
- [68] Wang, X.; Yuan, K.; Su, Y.; Li, X.; Meng, L.; Zhao, N.; Hu, Y.; Duan, F.; Xu, F.-J. *Adv. Healthc. Mater.* **2023**, *13* (3), 2301945.