

具有“抗污-杀菌-释放”三重功能的盐响应聚合物刷的制备及性能研究

汪扬¹, 傅燕红², 吴家慧², 杨晋涛^{1*}

(浙江工业大学 材料学院 高分子材料与工程研究所, 杭州, 310014)

*Email: 237073019@qq.com

材料表面上的细菌粘附和增殖会导致严重的问题, 包括植入物的感染, 医疗设备的故障等, 这对公共健康造成严重的威胁^[1]。现有的抗菌表面的设计策略主要有“主动杀菌”、“长效抗污”、“抗污-杀菌”以及“杀菌-释放”四种, 但是它们均存在一些缺点。本文利用了一种具有盐响应性的强“反聚电解质效应”单体二甲基-(4-乙烯苯基) 铵丙磺酸内盐 (DVBAPS)^[2], 将其与亲水性单体羟乙基丙烯酰胺 (HEAA) 和小分子抗菌剂三氯生 (TCS) 相结合, 设计了两种聚合物刷体系 (混合刷和双层刷), 实现了“抗污-杀菌-释放”三重功能于一体的抗菌表面的构建。该体系的作用机理如下: “抗污”时, 响应性聚合物链卷曲, 亲水链暴露, 高亲水性表面实现长效抗细菌粘附; “释放”时, 响应性聚合物链伸展, 链构象变化所产生的伸展力脱附细菌; 而接枝在 HEAA 上的小分子抗菌剂 TCS 又能够实现高效的杀菌。实验表明: 两种不同结构的聚合物刷体系均具有长效抗污、高效杀菌及脱附细菌再生的三重功能, 在对大肠杆菌 (*E. coli*) 的 120h 和金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 的 72h 的抗菌实验中, 细菌吸附密度低于 $\sim 10^6$ cells/cm², 杀菌率为 93% 以上, 经 1M NaCl 溶液处理后, 表面能够释放 90% 以上的细菌, 实现再生。更重要的是, 经过 3 个循环实验后 (*E. coli* 360h 和 *S. aureus* 216 h), 其杀菌率和脱附率仍均保持在 90% 以上, 表现出优异的循环稳定性 (Figure 1)。

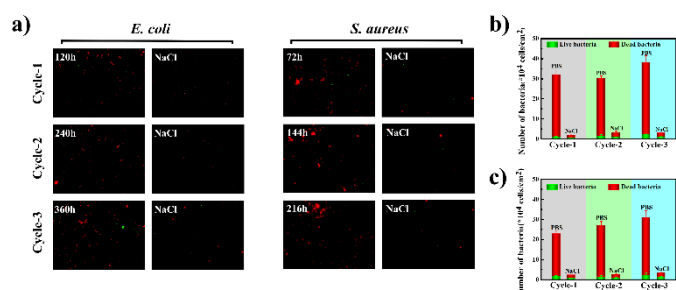


Figure 1: a) Representative fluorescence microscopy of live-dead staining, b) and c) bacteria adsorption quantities collected from the mixed polyDVBAPS/poly(HEAA-g-TCS) brushes against *E. coli* and *S. aureus* attachment for three cycles (scale bar 20 μ m).

参考文献:

- [1] T. Wei, Z. C. Tang, Q. Yu, et al. Smart Antibacterial Surfaces with Switchable Bacteria-Killing and Bacteria-Releasing Capabilities. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2017, 9 (43): 37511-37523.
- [2] L. Huang, L. X. Zhang, S. W. Xiao, et al. Bacteria Killing and Release of Salt-responsive, Regenerative, Double-layered Polyzwitterionic Brushes. *Chem. Eng. J.* 2018, 333: 1-10.

万古霉素修饰的聚多巴胺纳米粒子的微热杀菌研究

胡登峰, 李伯超, 胡米, 计剑*

浙江大学高分子科学与工程系, 杭州市西湖区浙大路 38 号浙江大学玉泉校区高分子系, 310027

*Email: jijian@zju.edu.cn

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 不仅会引起许多医源性感染, 同时还是众多非医源性感染的罪魁祸首。大量的抗生素治疗会进一步诱导其产生更强的耐药性, 因此开发新型的抗菌剂对于解决MRSA感染具有重要意义。光热治疗具有简单、高效且不易引起耐药性的优势, 近年来被广泛报道。在实现有光热杀菌的同时往往需要极高的温度, 然而, 极高的温度会对于健康细胞造成巨大的损伤。因此, 在光热治疗中, 如何实现有效杀菌但不损伤健康细胞具有重大挑战。在此研究中, 通过希夫碱反应和迈克尔加成反应, 分别将巯基化聚乙二醇和万古霉素分子修饰到聚多巴胺纳米粒子上。修饰得到的纳米粒子具有这样的特点: (1) 可通过万古霉素分子与MRSA细胞壁上的D-alanyl-D-alanine的多重氢键作用靶向粘附到MRSA表面, (2) 在近红外光的作用下, 该纳米粒子可通过局部高热实现有效的光热杀菌, (3) 由于整个悬液温度较低 (~43℃), 因此该纳米粒子对健康的细胞或组织无损伤。

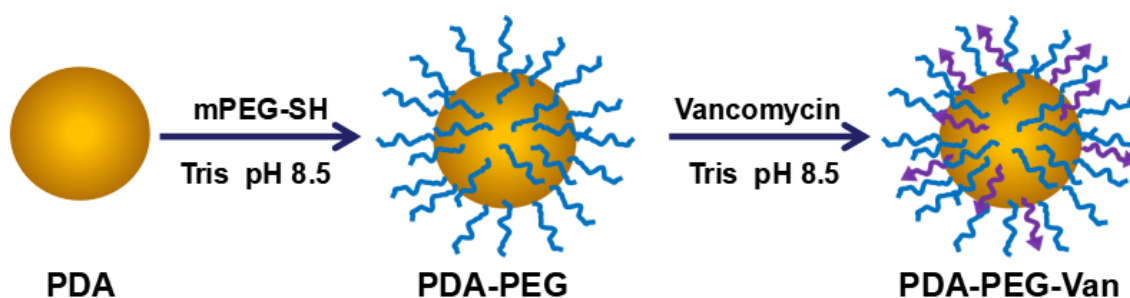


Fig. 1 Synthetic route of PDA-PEG-Van

关键词: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 聚多巴胺; 万古霉素; 微热杀菌

参考文献

- [1] Lai, B.; Chen, D. *Acta Biomater.* **2013**, **9**: 7573.
- [2] Hsiao, C.; Chen, H.; Liao, Z.; Sung, H. *Adv. Funct. Mater.* **2015**, **25**: 721.

智能响应型抗菌表面的构建

王向红^{1,2}, 宋凌杰^{1,*}, 栾世方^{1,*}, 殷敬华¹

¹中国科学院长春应用化学研究所, 吉林省长春市, 130022

²中国科学院大学, 北京市, 100049

*Email: wangxh@ciac.ac.cn

院内细菌感染严重威胁患者的生命健康, 耐药菌的产生导致临床感染治疗困难重重。我们针对医疗器械使用中存在的主要问题和不同的使用场景, 通过不同的化学、生物改性方法分别构建了温敏型杀菌-抗污智能转化表面和生物相容-细菌酶/pH双响应抗菌表面。第一个工作针对介入类器械利用层状结构中杀菌上层和抗污底层的协同作用, 成功构建了温度响应型的杀菌向抗污转化的智能表面。实现了存储时高效杀菌, 使用时具有较好的生物相容性。解决了目前聚(N-异丙基丙烯酰胺) (PNIPAM) 杀菌体系与实际临床需求相悖的问题, 具有较好的应用前景。第二个工作针对植入类器械利用层层自组装技术和 β -羧酸酰胺键引入万古霉素(Van), 上层静电吸附透明质酸(HA), 赋予表面较好的生物相容性和促细胞增殖效果, β -羧酸酰胺键生理环境的稳定性和HA的阻隔作用有效控制了Van的释放。细菌入侵时根据细菌感染的程度不同, 分泌透明质酸酶(HAase)的量和pH降低程度不同, 按需释放Van, 避免耐药菌的产生。

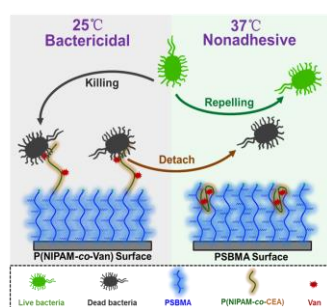


Fig. 1 Diagram of the temperature-responsive hierarchical antibacterial surface.

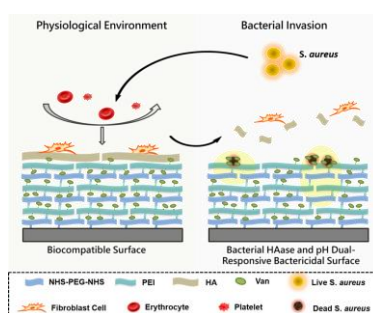


Fig. 2 Diagram of the bacterial HAase and pH dual-responsive bacterial and biocompatible surface.

关键词: 智能响应; 温敏; 可控释放; 透明质酸; 生物相容

参考文献

- [1] Levy, S. B.; Marshall, B. *Nat. Med.* **2004**, *10*: S122.
- [2] Yu, Q.; Ista, L. K.; Lopez, G. P. *Nanoscale* **2014**, *6*: 4750.
- [3] Yu, Q.; Cho, J.; Shivapooja, P.; Ista, L. K.; Lopez, G. P. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*: 9295.

- [4] Shi, Z. Q.; Cai, Y. T.; Deng, J.; Zhao, W. F.; Zhao, C. S. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, **8**: 23523.
- [5] Khademhosseini, A.; Suh, K. Y.; Yang, J. M.; Eng, G.; Yeh, J.; Levenberg, S.; Langer, R. *Biomaterials* **2004**, **25**: 3583.
- [6] Lee, Y.; Fukushima, S.; Bae, Y.; Hiki, S.; Ishii, T.; Kataoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, **129**: 5362.
- [7] Xu, P.; Van Kirk, E. A.; Zhan, Y.; Murdoch, W. J.; Radosz, M.; Shen, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, **46**: 4999.
- [8] Bean, J. E.; Alves, D. R.; Laabei, M.; Esteban, P. P.; Thet, N. T.; Enright, M. C.; Jenkins, A. T. A. *Chem. Mater.* **2014**, **26**: 7201.
- [9] Lu, Y.; Wu, Y.; Liang, J.; Libera, M. R.; Sukhishvili, S. A. *Biomaterials* **2015**, **45**: 64.
- [10] Zhuk, I.; Jariwala, F.; Attygalle, A. B.; Wu, Y.; Libera, M. R.; Sukhishvili, S. A. *ACS Nano* **2014**, **8**: 7733.

多功能抗菌聚合物在感染治疗中的应用

朱艺文, 俞丙然*, 徐福建*

北京化工大学生物医用材料北京实验室, 北京市朝阳区北三环东路 15 号, 100029

*Email: xufj@mail.buct.edu.cn; yubr@mail.buct.edu.cn

抗生素耐药菌的威胁日益严重。且细菌对医疗器械的黏附会导致二次感染。因此开发出具有高效抗菌和抗黏附双重功效的医疗器械表面抗菌涂层具有重要意义。季铵盐因其低毒、高效、广谱抗菌等优异性能引起了广泛关注, 但是季铵盐作为单独的抗菌材料其抗菌效果并不完全令人满意。

近年来, 具有选择性, 可控性及生物安全性等优点的光动力疗法 (PDT) 引起了广泛关注。光敏剂 (例如伊红 Y (EY)) 能产生单线态氧 (1O_2)。 1O_2 会对细胞很多重要的生物分子引起不可逆损害。与革兰氏阴性菌不同, 1O_2 可以很容易穿过革兰氏阳性菌的多孔细胞外膜。针对革兰氏阴性菌对 PDT 不敏感的问题, 我们提出了具有多种功能成分的新型阳离子光动力协同抗菌聚合物。

此聚合物具有丰富的伯胺基团和羟基基团, 可以涂覆在用聚多巴胺 (PDA) 预处理的医疗器械上且具有一定的抗黏附能力。体外实验和有关的动物模型结果均表明, 此阳离子光动力抗菌聚合物具有优异的抗菌抗黏附性能。

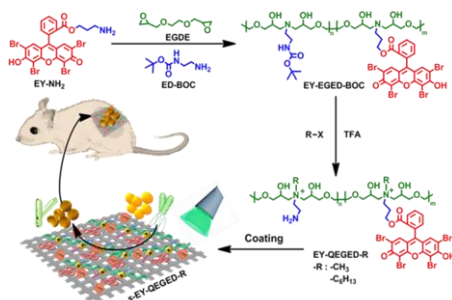


Fig. 1 Schematic illustration of the synthetic route of polycationic antibacterial agents with multiple functional components and a “proof-of-concept” application as wound dressing material

关键词: 抗感染涂层; 光动力疗法; 季铵盐; 协同抗菌材料

参考文献

- [1] Zhu, Y.; Xu, C.; Zhang, N.; Ding, X.; Yu, B.; Xu, F. J. Polycationic Synergistic Antibacterial Agents with Multiple Functional Components for Efficient Anti - Infective Therapy. *Adv. Funct. Mater.* **2018**. 1706709.
- [2] Zeng, Q.; Zhu, Y.; Yu, B.; Sun, Y.; Ding, X.; Xu, C.; Wu, Y. W.; Tang, Z.; Xu, F. J. Antimicrobial and Antifouling Polymeric Agents for Surface Functionalization of Medical Implants. *Biomacromolecules* **2018**. 19, 2805–2811.
- [3] Yuan, H.; Yu, B.; Li-Hai Fan, L.-H.; Wang, M.; Zhu, Y.; Ding, X.; Xu, F. J. *Polym. Chem.*, **2016**, 7, 5709–5718