



层状高分子刷表面及其生物医用

杨然^{1,2}, 殷敬华³, 闫顺杰^{1,3}, 栾世方^{1,2*}

1. 中国科学院长春应用化学研究所, 高分子物理与化学国家重点实验室, 长春 130022

2. 中国科学技术大学应用化学与工程学院, 合肥 230026

3. 医用植入器械国家工程实验室威高集团有限公司, 山东省医用植入器械技术重点实验室, 威高集团有限公司, 威海 264210

*通讯作者, E-mail: sfluan@ciac.ac.cn

收稿日期: 2019-12-04; 接受日期: 2020-02-13; 网络版发表日期: 2020-03-30

国家自然科学基金(编号: 51873213, 51973081, 51473167)、国家重点研发计划(编号: 2017YFC1104800)、中国博士后基金(编号: 2017M621225)和中国科学院-威高研究发展计划项目资助

摘要 表面改性是赋予生物医用材料表面所需功能和性能的最佳途径之一。高分子刷改性表面具有制备简单、表面化学可控、耐久性和稳定性好等优点, 近年来发展迅猛。其中, 层状高分子刷表面引起了人们极大的研究兴趣。层状高分子刷将不同接枝链段构建在不同空间层上, 不仅接枝链段间密度和功能相互干扰小, 而且通过结构和组成设计, 协同利用不同高分子刷层在温度、溶剂、pH等外界环境下的响应差异, 能获得单层高分子刷很难实现的生物自适应性。本文系统地概述了层状高分子刷的构建方法、表面结构与性能关系, 结合本课题组的相关研究工作, 综述了层状高分子刷在生物医用领域的研究进展, 最后展望了层状高分子刷医用表面的发展前景和趋势。

关键词 层状高分子刷, 活性接枝聚合, 表面结构与性能, 抗细菌感染, 生物医用检测

1 引言

高分子刷是由连接于表面或界面上的高分子链形成的一种均聚或共聚的高分子体系^[1]。高分子链段的一端与表面或界面以足够高的密度连接, 另一自由端分子链在空间位阻效应和分子链间的相互排斥作用下, 被拉伸并向与表面垂直的方向伸展。这层在表面或界面新长出的高分子刷, 可以赋予表面多样化的拓扑结构和物理化学性质, 从而达到显著的表面改性效果。高分子刷表面改性是一种重要的表面改性方法^[2], 应用广泛, 适用于多种材料。材料的表面性能主要取决

于高分子链自身的化学性质与结构组合, 因此通过调控高分子刷的构象行为和表面微观结构可以实现不同的功能。

随着理论模型和制备方法的发展, 各种结构的高分子刷逐步被开发出来, 如均聚高分子刷、嵌段高分子刷、二元混合高分子刷、梯度高分子刷、独立式高分子刷和图案高分子刷等^[3]。高分子刷的结构不同, 其行为的影响因素也有较大差异。对于简单的单组分均聚高分子刷, 其行为取决于接枝高分子链的性质和接枝链密度。而对于较复杂的高分子刷, 如二元混合刷、嵌段高分子刷等, 其行为取决于它们独特的排列

引用格式: Yang R, Yin J, Yan S, Luan S. Surfaces functionalized with hierarchical polymer brushes and their biomedical applications. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 447–462, doi: [10.1360/SSC-2019-0159](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0159)

以及高分子链(或嵌段)间的化学性质差异. 其中, 层状高分子刷, 是将不同性质接枝链段分布在不同空间层中, 形成具有层次化结构特征的独特体系(如双层均匀嵌段高分子刷、双层梯度高分子刷、双层双峰高分子刷) (图1), 可使材料表面获得更为丰富和更具特点的性能, 因而受到广泛关注^[2].

随着表面引发可控自由基聚合(surface-initiated controlled/living radical polymerization, SI-CRP)的发展, 高分子刷的厚度、组成、单分散度和结构可被准确控制, 这极大地推动了高分子刷结构的精巧设计及功能化表面的应用. 近年来, 高分子刷体系在抗污、抗菌、生物传感器和组织工程等医用领域取得了令人欣慰的进展^[4], 越来越多的研究人员致力于高分子刷及其应用的研究, 并进行了系统而深入的综述报道^[1-6], 但是针对层状高分子刷这一特色体系进行专题报道的还比较少. 本文着眼于层状高分子刷体系, 介绍了层状高分子刷的构建方法, 阐述了其表面拓扑结构与性能的关系, 并结合本课题组的相关研究工作, 总结了层状高分子刷表面在抗污、抗菌、生物医用检测、肿瘤诊疗、离子通道和细胞黏附等领域的应用进展, 最后对层状高分子刷医用表面发展的挑战、前景和趋势进行了分析和展望.

2 层状高分子刷构建方法

目前, 层状高分子刷的制备方法主要分为Grafting from和Grafting to两种, 如图2所示.

Grafting from是目前层状高分子刷的主要制备方法, 该方法由引发剂直接引发官能化的表面进行两步

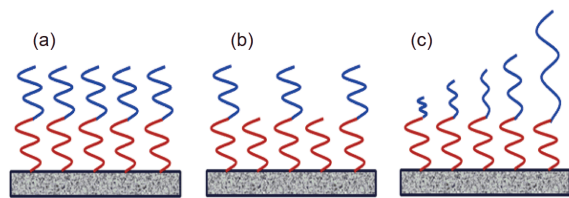


图1 不同类型的层状高分子刷. (a) 双层均匀嵌段高分子刷; (b) 双层双峰高分子刷; (c) 双层梯度嵌段高分子刷(网络版彩图)

Figure 1 Different types of polymer brushes with hierarchical architectures. (a) Evenly distributed diblock copolymer brushes; (b) two-layer bimodal polymer brushes; (c) two-layer gradient block copolymer brushes (color online).

或多步活性接枝聚合反应, 单体聚合与高分子刷成形同步进行, 从而能够获得较高密度的层状高分子刷修饰表面^[7]. 可控活性自由基接枝聚合, 通过热、光或化学刺激激活休眠链端P-X以产生聚合物基团P•, 当一种单体接枝聚合链增长终止后, 加入另一种单体能再次引发接枝聚合反应, 以制得层状高分子刷(图3). 链增长自由基和各种休眠种之间建立动态平衡可使不可逆终止反应的发生最小化. 相比传统的自由基接枝聚合, 该方法可以更好地实现对高分子刷厚度、组成、单分散度和结构的精确调控.

常用的可控活性自由基聚合方法主要有: 光引发表面活性接枝聚合(surface-initiated photoiniferter-mediated polymerization, SI-PIMP)、原子转移自由基活性接枝聚合(surface-initiated atom transfer radical polymerization, SI-ATRP)、可逆加成-断裂链转移活性接枝聚合(surface-initiated reversible-addition fragmentation chain transfer polymerization, SI-RAFT)和氮氧自由基调控活性接枝聚合(surface-initiated nitroxide-mediated polymerization, SI-NMP)^[2]. 前人对这4种可控活性自由基聚合方法的聚合机制等有很深入的论

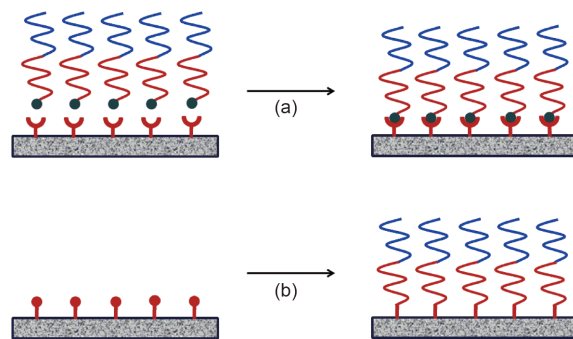


图2 层状高分子刷的代表性制备方法. (a) Grafting to法; (b) Grafting from法(网络版彩图)

Figure 2 Representative preparation strategies for the hierarchical polymer brushes. (a) Grafting to approach; (b) Grafting from approach (color online).

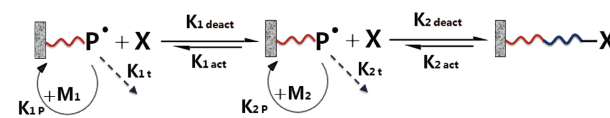


图3 层状高分子刷的活性自由基接枝聚合机制(网络版彩图)

Figure 3 The mechanism of living radical graft polymerization of the hierarchical polymer brushes (color online).

述^[7], 在此我们仅简要介绍其特性和优点.

SI-ATRP方法. SI-ATRP反应是一种催化过程, 它可以由具有氧化还原活性的过渡金属(Cu、Fe等)络合物调控. 基于其位点特异性引发及可逆动态平衡建立的特点, 该体系的自由基浓度维持在较低水平, 表面自由基的耦合被最大限度地降低, 即减少了自由基间的终止反应, 从而易于控制反应进程及聚合物的相对分子质量. 相比其他自由基聚合方法, 该反应条件也较为温和^[8].

SI-RAFT方法. 加入二硫代酯、二硫代氨基甲酸酯和三硫代碳酸酯等链转移剂以实现可控自由基聚合. 链转移剂在SI-RAFT中是调控分子量、分子量分布甚至分子结构的关键因素, 在聚合过程中它与增长链自由基形成休眠的中间体, 在一系列可逆加成-断裂的平衡反应中实现休眠种和活性种间的快速转换, 从而避免活性种间的副反应, 有效地控制聚合反应进程. 该方法反应条件温和, 可通过多种方式实现聚合, 适用于多种单体.

SI-PIMP方法. 在紫外光照下, 接枝在基底上的光引发剂分解成具有反应活性且稳定的自由基. 反应性自由基可引发加入单体的链增长反应, 而作为转移剂的稳定自由基能可逆地终止链增长反应, 表现出活性接枝聚合特征. 该方法随着紫外光加载与否反应随之启动与终止; 接枝反应时间一般在几分钟到十几分钟之间, 反应速度快; 氧含量对反应的影响不大, 聚合条件不苛刻, 可在水相环境中反应. 但高能量的紫外光易使局部过热, 导致光毒性, 并可能加速基底材料老化, 近年来已发展其他光源调控聚合进程, 光控聚合在制备生物医用层状高分子刷中具有明显优势.

SI-NMP方法. 该方法涉及可逆的活化-失活平衡, 其中作为控制剂的氮氧化物可使活性链暂时失活, 同时生成烷氧基胺化合物, 一定条件下该化合物又可分解产生增长链自由基, 以实现分子链的继续增长. 相比其他自由基接枝方法, SI-NMP是纯热活化, 不需要任何催化剂也不涉及双分子交换反应, 其控制剂具有环境友好的特点, 可在水相环境下实施.

Grafting to方法则利用嵌段聚合物和基底表面上反应性官能团间的化学反应, 将嵌段聚合物长链引入到基底表面而获得层状高分子刷表面^[7]. 该构建方法需要在高分子链表面耦合前制备和分离出相应的高分子链, 并通过预先制备高分子链的分子量、组成等

的高度调控, 获取高分子链的聚合度和分子量分布的准确信息^[9]. 除了可以实现对高分子刷的精确调控外, 相比于物理吸附法聚合物与表面间微弱的相互作用, Grafting to制备的聚合物刷表面更稳定^[10]. 聚合物与表面官能团的化学反应对改性表面性质、接枝层密度和稳定性起着决定性作用^[11]. 通常需要对表面或聚合物末端进行预处理以获得所需官能团, 如硫醇、硅烷、羟基等. Messerschmidt等^[12]利用氧化硅层的羟基与聚甲基丙烯酸缩水甘油酯(PGMA)中环氧基团的亲核加成反应在硅片表面引入醚键, 然后与预先制备的三嵌段共聚物末端N-羟基琥珀酰亚胺丙烯酸酯(NAS)中的羰基碳原子进行酯交换形成稳定的碳酯键, 从而将高分子链接枝到表面. Lee等^[13]利用NMP预先合成了分子质量为18.9 kg/mol、分散度为1.21的羟基化的聚苯乙烯-嵌段-聚甲基丙烯酸甲酯(PS-*b*-PMMA), 随后耦合到硅片上, 并通过退火时间和温度调控接枝密度以研究共聚物刷接枝密度对界面相互作用的影响. 由计算和实验共同证明了接枝密度是影响界面相互作用的直接参数, 并会导致刷层形成垂直取向. 随着接枝密度的增加, 刷层垂直形貌的区域会变宽, 但超过临界值时, 该变化受接枝密度的影响降低.

需要注意的是, 在Grafting to方法中, 随着聚合物分子量增加, 聚合物端基团和基底表面互补基团间的反应效率会随之下降, 另外由于聚合物链的空间排斥效应阻碍, 故难以获得非常致密且厚实的高分子刷. Chan等^[14]比较了高分子刷制备方法对生物活性两亲性层状高分子刷的加载、释放的影响. 对比发现, Grafting to和Grafting from制得的两亲性层状高分子刷都能有效减少血小板在表面的黏附, 但Grafting to制备的刷层接枝密度较小且不均匀, 刷层的释放速度更快, 不利于表面生物活性的长期维持. 改变接枝条件, 如在熔融态或低溶解度条件下, 可以减少排斥效应, 从而提高接枝密度^[11]. Ortiz等^[9]通过Na₂SO₄的强盐析效应对聚乙二醇(PEG)刷层的接枝密度进行系统调控, 在高浓度的Na₂SO₄溶液中, PEG (5 kD)接枝密度最高可达1.60 nm⁻². Grafting to方法与Grafting from方法结合, 还可获得高度可控且致密的共聚物刷. Chiarcos等^[15]首先制备了2.5~13 kg/mol具有窄分子量分布的聚苯乙烯, 其末端为N-叔丁基-N-[1-二乙基膦酰基(2,2-二甲基丙基)]氮氧化物(SG1), 并在不同温度下将该聚合物接枝到石英表面, 然后利用Grafting from的

方法, 分别引入氘化苯乙烯(dPS)和4-乙烯基吡啶嵌段. 该技术可高效制得嵌段共聚物刷, 在实现对刷层高度控制的同时, 获得较致密的刷层(表1)^[15~25].

3 层状高分子刷结构与性能关系

在空间位阻效应与分子链间排斥力的共同作用下, 接枝到表面的高分子链可表现出丰富的构象行为. 高分子刷的结构组成不同, 其行为的影响因素也不同. 层状高分子刷的构象行为主要取决于高分子链自身的化学性质及排列组合. 复杂多样的微观结构使得层状高分子刷改性表面呈现出诸多新颖的性能.

3.1 结构特性

目前, 层状高分子刷主要有分布均匀的双嵌段高分子刷、双层双峰高分子刷和双层梯度嵌段高分子刷三种(图1). 具有典型层状结构的高分子刷表现出诸多有趣的物理化学性质, 这些性质可以通过高分子刷的接枝密度、厚度、化学组成、分子结构、分子量及分散性等实现调控^[2]. 获得高分子刷的重要参数并研究其对体系结构和性能的影响, 对层状高分子刷功能表面的开发具有指导性意义.

层状高分子刷的微观结构常利用原子力显微镜(AFM)、偏振光谱仪、中子反射法(NR)等来表征. NR可以得到接枝链段密度的分布规律, 是一种表征高分子刷结构的有效方法^[26]. 椭圆偏振法可以很容易地确定刷厚度, 但不能直接得出高分子刷的分子量和分散性等信息. AFM可以估测图案化高分子刷的厚度, 但

针尖的压缩作用会导致测得厚度偏低^[27]. 单一技术的测定往往具有局限性, 结合多种技术, 可以更准确地描述高分子刷的结构特征.

Akgun等^[28]利用NR和掠入射小角X射线散射(GISAXS)详细地介绍了含有氘化苯乙烯(dPS)嵌段和聚甲基丙烯酸酯(PMA)嵌段的双层刷的内部结构(图4). 研究表明, 高分子刷两嵌段间存在平滑的梯度界面, 其内部的梯度链段垂直排列于表面. 他们还通过双层高分子刷在界面上的标度理论, 探究了刷厚度随接枝密度、相互作用参数、链段分子量变化的规律, 为双层高分子刷的进一步研究提供了方向.

更进一步地, Jalili等^[29]对双层高分子刷结构内部的构象变化进行了深入研究. 利用SI-ATRP在硅橡胶表面构建了具有高接枝密度的超薄热敏聚2-羟基乙基甲基丙烯酸酯-嵌段-聚*N*-异丙基丙烯酰胺(PHEMA-*b*-PNIPAM)双层高分子刷, 并在不同温度下通过X射线反射率(XRR)、AFM、 μ -GISAXS等方法对双层高分子刷的构象变化进行了原位测量. 如图5所示, 当温度在低于聚*N*-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)的最低临界溶解温度(lower critical solution temperature, LCST)时, PNIPAM高分子链溶胀伸展, 呈针状构象, 底层PHEMA链从“假不溶”到“可溶”, 高分子刷的水化程度增加; 当温度高于LCST时, PNIPAM链间的氢键作用减弱, 高分子链收缩成高度密集的疏水球形聚集结构, 并发生相分离, 使表面呈“矩阵岛”形貌.

分子链构象的变化, 会引起高分子刷性质及基体结构性能的变化, 从而导致模量较小或较薄表面发生弹性形变^[30]. Nalam等^[31]以附着在AFM悬臂上带负电

表 1 层状高分子刷构建方法对照表

Table 1 Comparison of hierarchical polymer brush construction methods

构建方法	Grafting to	Grafting from			
		ATRP	RAFT	PIMP	NMP
优点	制备简单 ^[15] ; 吸附强度大; 精确控制高分子链的分子量和分布	进程易控制 ^[16] ; 反应温和	适用范围广; 高转化率聚合; 对官能团有很强的耐受性; 反应条件温和; 不含有毒金属催化剂; 链端转换简单	不需要移除聚合催化剂 ^[2,17] ; 实验条件温和 ^[18] ; 操作简单, 易控制 ^[19] , 适用范围广 ^[20]	不需催化剂; 环境友好 ^[21]
缺点	预处理复杂; 接枝密度低	需要大量单体和金属催化剂; 严格除氧; 过渡金属催化剂去除困难, 有生物毒性; 酸性单体不适用 ^[22]	反应条件及单体选择要求高 ^[23] ; 可用的商业RAFT试剂限制 ^[24]	只能使用耐光表面和单体; 基材对UV不敏感 ^[2] ; 紫外光毒性	可用单体受限; 聚合温度较高 ^[2] ; 商业可得烷氧胺限制 ^[25]
特征	自上而下	自下而上; 准确控制高分子刷的厚度和形态结构; 化学反应复杂; 表征困难			

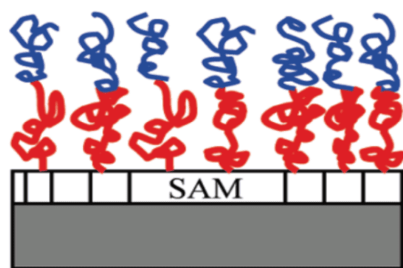


图 4 自组装单分子层(SAM)上具有清晰界面的双层高分子刷理想结构示意图^[28] (网络版彩图)

Figure 4 Idealized schematic of an ideal diblock copolymer brushes with a very sharp interface between the two lamellar domains on the self-assembled monolayer (SAM) [28] (color online).

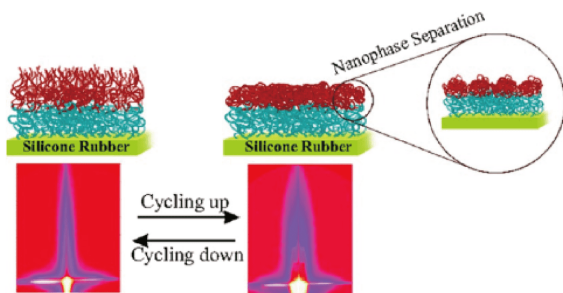


图 5 双层高分子刷在不同温度下构象变化示意图^[29] (网络版彩图)

Figure 5 Schematic diagram of conformational changes of double-layer polymer brush at different temperatures [29] (color online).

的微米级二氧化硅胶体为探针, 通过AFM研究表面单层和双层高分子刷的结构与机械性能的关系, 并通过拉拔力和侧向力的载荷函数来表征高分子层状表面的相互作用、可压缩性和侧向刚度. 研究结果显示, 高分子刷构象变化对层状结构的弹性模量具有较大的影响: pH=7.4时, 壳聚糖(CS)上层嵌段强烈塌陷, 妥布霉素(TOB)与带负电的聚丙烯酸(PAA)发生强烈的相互作用, PAA嵌段的可压缩性下降, 此时高分子刷具有较低弹性模量; pH=4.0时, PAA底层坍塌, TOB释放, CS上层被局部拉伸, 探针与高分子刷之间的相互作用增强, 弹性模量增大. 与各自的单层相比, 双层结构均表现出更高的机械刚性(不可压缩性)和黏弹性(图6).

可见, 利用层状高分子刷的结构特性, 通过外部刺激来操纵高分子刷的构象和结构, 可以改变界面或表面力学性能、润湿性能等诸多性质, 为响应性多功能智能表面的开发提供参考.

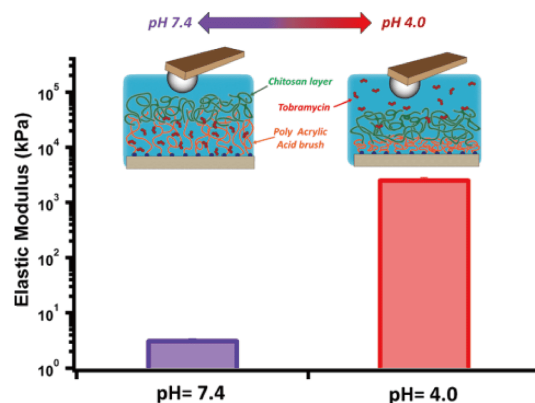


图 6 两种pH值下固定在二氧化硅表面高分子刷的弹性模量^[31] (网络版彩图)

Figure 6 Elastic modulus of polymer brush anchored on the silica surface at two different pH values [31] (color online).

3.2 层状高分子刷响应特性

在温度、溶剂、pH等外界刺激下, 层状高分子刷的物理化学性能会发生相应的改变^[32]. 与单组分均聚高分子刷不同, 层状高分子刷的响应特性主要取决于不同高分子链间的化学性质差异及其排列的独特性^[33].

层状高分子刷具有独特的溶剂响应性, 这是因为各嵌段的溶剂性能差异, 导致高分子刷在不同溶剂中会发生不同的相分离, 从而使其结构性能发生相应的改变. 多种理论研究表明, 双嵌段共聚物刷的行为很复杂, 可能取决于多种因素. Balazs等^[34]发现, 链结构、接枝密度、组成、总分子量以及嵌段与嵌段之间和嵌段与溶剂之间相互作用能的变化会导致多种新的结构产生.

Brittain等^[35]用不同溶剂处理二嵌段共聚物刷表面, 发现了刷内折叠结构和胶束的形成. 由于高分子刷内部结构重组, 分子链可逆地重排, 表面形态发生明显改变(图7). 实际上, 该响应特性的表达与高分子刷内各嵌段的相对长度有很大关系^[36]. Zhu等^[37]采用SI-ATRP法在硅片表面合成了聚甲基丙烯酸乙二醇甲醚-嵌段-聚甲基丙烯酸(POEGMA-*b*-PMMA)高分子刷, 通过调整上层刷厚度, 嵌段共聚物刷自组装产生了球状、蠕虫状、条纹状、穿孔层状和全覆盖层状等多种团聚体形态; 使用不同溶剂处理后, 发现该刷可在不同形态间可逆地切换(图8).

Chapman等^[38]利用经典的密度泛函理论计算研究

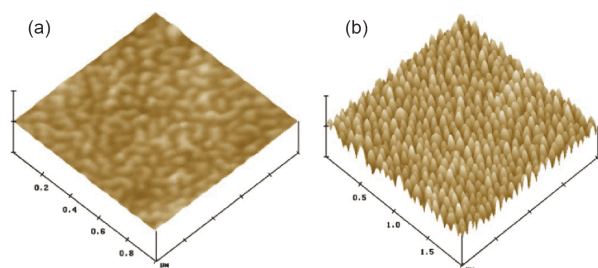


图7 Si/SiO₂/PS-*b*-PMMA刷的AFM图像。(a) 二氯甲烷处理后; (b) 环己烷逐步处理后^[35] (网络版彩图)

Figure 7 AFM images of tethered Si/SiO₂/PS-*b*-PMMA brush. (a) After treatment with dichloromethane; (b) after gradual treatment with cyclohexane^[35] (color online).

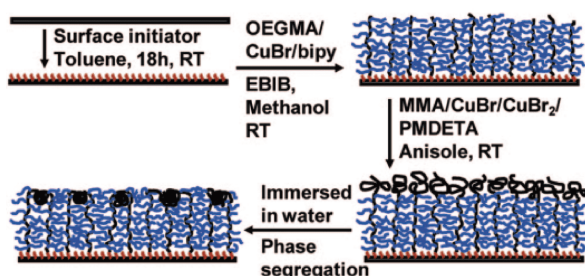


图8 ATRP法合成硅片表面POEGMA-*b*-PMMA共聚物刷^[37] (网络版彩图)

Figure 8 Synthesis procedure for POEGMA-*b*-PMMA copolymer brushes on silicon wafer via SI-ATRP^[37] (color online).

了二嵌段共聚物刷(A-B)各嵌段在特定溶剂中的分布规律, 从分子视角诠释了嵌段高分子刷在选择性溶剂中的相态行为。研究发现, 当下嵌段长度(N_A)较小时, 高分子刷更容易形成“U”形的折叠结构, 并且下嵌段的长度越小, 折叠结构的稳定性越低。随着上嵌段长度(N_B)的增加, 高分子刷由混合结构转变为折叠结构、部分暴露结构和暴露结构(图9), 这与Xu等^[36]的研究结论基本一致。

除了混合结构(图9(a)), Xu等^[36]根据 N_B 将二嵌段共聚物刷分为响应区(类似于折叠)、部分响应区(部分暴露)和非响应区(暴露)三个区域(图10)。他们通过控制反应时间, 制备了上下嵌段长度不同的聚甲基丙烯酸丁酯-嵌段-聚甲基丙烯酸二甲氨基乙酯(PBMA-*b*-PDMAEM)梯度刷。用不同溶剂处理后, 测定了梯度刷的水接触角变化并结合对不同PBMA下嵌段长度的比较, 揭示了嵌段长度对二嵌段共聚物刷溶剂响应的影响。结果表明, 二嵌段共聚物刷的溶剂响应行为受其嵌段相对长度(N_A/N_B)影响较大: 随着上层嵌段增长表

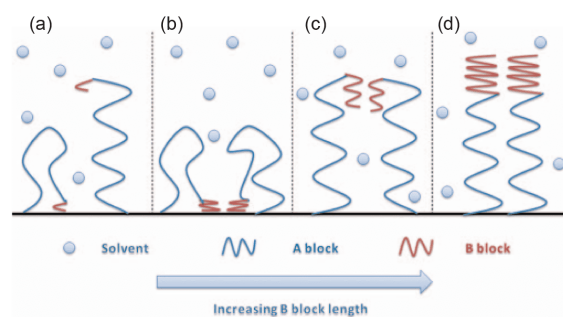


图9 不同B嵌段长度的二嵌段共聚物刷的溶剂反应示意图。蓝线: A嵌段, 长度固定, 与溶剂互溶。红线: B嵌段, 与溶剂不溶。图示显示了二嵌段共聚物刷浸入溶剂中的的所有可能形态: (a) 混合; (b) 折叠; (c) 部分暴露和 (d) 暴露^[38] (网络版彩图)

Figure 9 Schematic illustration of solvent response of diblock copolymer brushes with different B block length. The length of A block is fixed. Blue lines: A block. Red lines: B block. A likes solvent, while B does not. The illustration shows all possible morphology of copolymer brushes immersed in explicit solvent: (a) mixed; (b) collapsed; (c) partial-exposed; (d) exposed^[38] (color online).

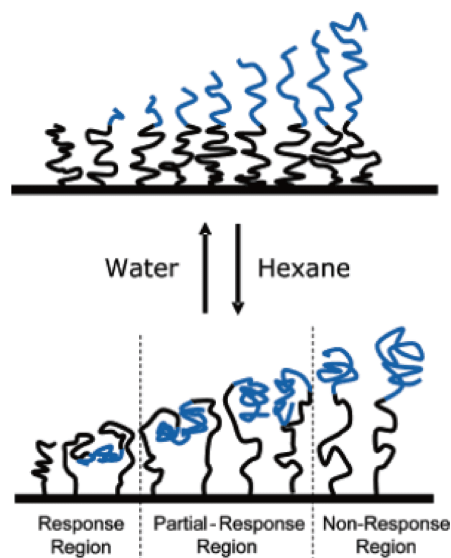


图10 正己烷处理后嵌段共聚物刷的3个区域示意图。黑色部分表示PBMA, 蓝色部分为PDMAEM^[36] (网络版彩图)

Figure 10 Schematic illustration of three regions of the block copolymer brushes after hexane treatment. Black segments represent PBMA, blue segments represent PDMAEM^[36] (color online).

面响应性被抑制, 而下层嵌段的生长却可以增强表面响应性, 即嵌段相对长度越大, 越有利于表面对溶剂的响应。这为利用双嵌段高分子刷制备梯度响应性可控表面提供了理论依据。

除了溶剂响应特性, 层状分子刷还具有普通刷常

见的响应性, 如对温度、pH、离子强度^[29,31,39]的响应。通过对嵌段组分的合理设计以及各刷层的协调作用, 可以组合多种刺激响应, 并放大界面的物理或化学性能的改变^[40]。Zhang等^[41]利用SI-ATRP在硅表面构建了聚*N*-异丙基甲基丙烯酰胺-嵌段-聚[*N*-异丙基丙烯酰胺-共聚-2-(甲基丙烯酰氧基)乙基磷酸酯] [PNIPMAM-*b*-(PNIPAM-*co*-PMAEP)]分层高分子刷, 通过整合PNIPMAM和PNIPAM对不同温度的响应以及PMAEP嵌段中磷酸基团的pH响应性, 实现了双重途径对表面润湿性能的三级调控(图11)。

Wang等^[42]把具有盐响应性的3-[二甲基(4-乙烯基苄基)丙基磷酸铵盐](DVBAPS)与具有抗污性能的*N*-羟乙基丙烯酰胺(HEAA)分别进行共混和共聚, 制得具有多级结构的PDVBAPS/PHEAA和PDVBAPS-*b*-PHEAA高分子刷层, 并通过高分子刷厚度的改变来研究盐响应下其结构的转变。如图12所示, 当DVBAPS链段较短时, 共混刷PDVBAPS/PHEAA在NaCl溶液中, 由于链伸长易被HEAA掩盖, 故刷层厚度较水中变化不明显。相比而言, 双层共聚物刷在盐溶液中厚度明显增加, 且不受高分子链长度限制, 具有更优异的盐响应性能。

4 生物医用领域的应用

利用层状高分子刷的刺激响应性和协调作用, 通过简单的组成和结构设计, 可获得一系列生物自适应性表面。这在生物抗污^[43,44]、抗菌、生物医用检测、肿瘤诊断与治疗^[45~48]、离子通道拟合^[49]、细胞表面行为调控^[50,51]等生物医用领域有着广泛的应用。

4.1 物质界面行为调控

改性表面与生物系统界面的相互作用, 对生物医用设备的成功运行起着至关重要的作用。层状分子刷可以发挥其组成和结构优势, 有效地调控界面物质(如细胞、DNA、蛋白质等生物分子)的行为。

通常蛋白质的黏附是不可逆的, 蛋白质在界面的吸附多数情况下是有害的, 可能会造成生物污染、形成血栓、降低生物传感器的灵敏度。防止表面非特异性分子附着一直是生物医学设备面临的重要挑战之一。聚乙二醇类和两性离子材料, 在氢键或离子溶剂化作用下, 可形成紧密结合的水化层, 常被用于构建低

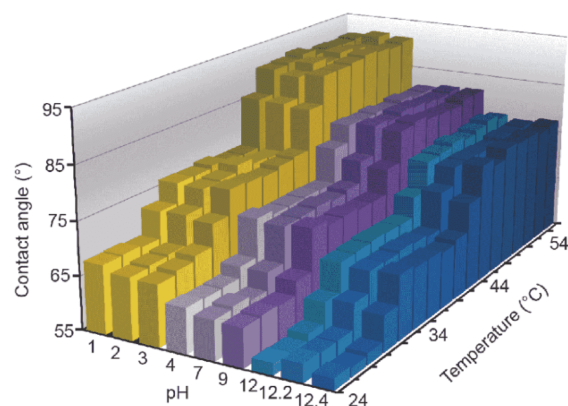


图11 PNIPMAM-*b*-(PNIPAM-*co*-PMAEP)在温度(24~56 °C)和pH (1.0~12.4)下的多阶段润湿性^[41](网络版彩图)

Figure 11 The multi-stage wettability of PNIPMAM-*b*-(PNIPAM-*co*-PMAEP) film following temperature (24–56 °C) and pH (1.0–12.4) ^[41] (color online).

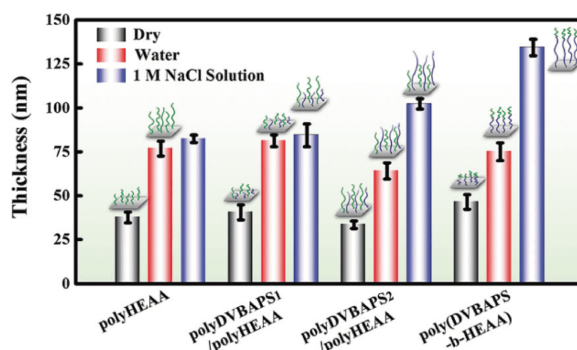


图12 PHEAA、PDVBAPS1/PHEAA、PDVBAPS2/PHEAA、P(DVBAPS-*b*-HEAA)在干燥状态下、水溶液和1 M NaCl溶液的膜厚^[42](网络版彩图)

Figure 12 Film thickness of polyHEAA, polyDVBAPS1/polyHEAA, polyDVBAPS2/polyHEAA, and poly(DVBAPS-*b*-HEAA) in a dry state, water solution, and 1 M NaCl solution ^[42] (color online).

蛋白污染表面。Chang等^[43]利用ATRP合成了系列嵌段长度不等的聚(11-巯基磺酸)-嵌段-聚甲基丙烯酸甜菜碱酯(PSA-*b*-PSBMA)共聚物刷, 并通过静电作用在阳离子表面构建了双层双峰高分子刷(图13)。他们利用表面等离子体共振传感器, 对表面在单一蛋白溶液、100%血清和100%血浆中的蛋白吸附进行了评估。结果表明, 与未处理表面相比, 在高浓度下, 具有较长PSA链段的PSA-*b*-PSBMA表面的蛋白质污染可降低90%以上。两性离子与水分子的结合能力较强, 加之固定的电荷中心可以动态地控制蛋白质吸附, 在可切换层状分子刷“智能”表面的构建中更具优势^[52]。

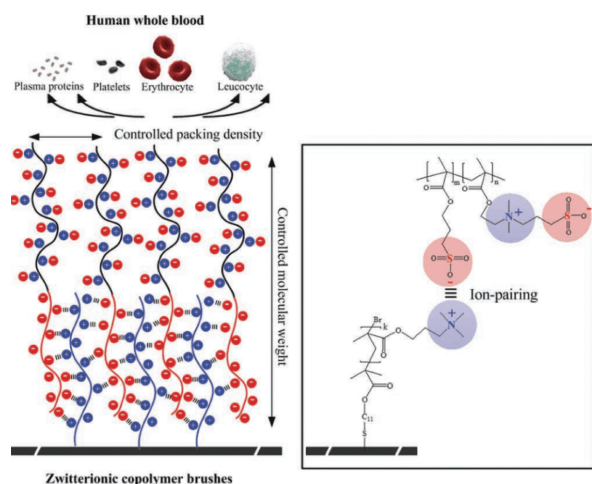


图 13 离子配对构建双层双峰高分子刷^[43](网络版彩图)
Figure 13 Construction of two-layer bimodal polymer brushes by ion-pairing of zwitterionic copolymer brushes^[43] (color online).

PEG及其衍生物聚甲基丙烯酸乙二醇甲醚酯(PEGMA)被广泛用于抗污表面的制备,然而单组分高分子刷修饰抗污表面往往生物活性较差,难以在生物医用领域中广泛应用。为此,Zhang等^[53]利用SI-ATRP构建了聚甲基丙烯酸乙二醇甲醚酯-嵌段-聚甲基丙烯酸 N -羟琥珀酸亚胺酯(POEGMA- b -PNHSMA)功能化表面,上层PNHSMA嵌段为生物活性分子(生物素、肝素和胶原等)提供充足的固定位点,下层POEGMA嵌段不但能有效地防止非特异性蛋白吸附,还为固定的生物活性分子提供了一个亲水性环境,有助于保持表面的生物活性。可见,层状高分子刷为抗污表面生物活性分子的固定化提供了一种简单而高效的方法。相较单层高分子刷而言,双层高分子刷具有更好的防污性能和结合效率。Zhou等^[54]通过控制引发剂浓度、聚合时间以及下嵌段POEMGA的分子量,实现了对低聚甲基丙烯酸乙二醇甲醚酯-嵌段-聚甲基丙烯酸缩水甘油酯(POEMGA- b -PGMA)层状高分子刷结构的精确调控和优化。随着POEGMA的分子量增加,表面抗非特异性吸附能力增强,同时刷层空间随着链增长而增加,有利于生物分子的相互作用。相较PGMA单层刷而言,双层高分子刷表面抗污性能更好,同时结合信号也增加了35.8% (图14)。

类似的,通过对层状刷组分和结构的合理设计,也可以在很大程度上减少细菌在生物材料表面的黏附。但即便如此,单一的抗细菌黏附表面由于功能单一性

以及短期抗菌性,难以满足生物医用材料的实际需求。更先进的层状高分子刷抗菌表面,我们会在下面部分做详细介绍。

4.2 抗菌医用领域应用

细菌极易在生物材料表面黏附、增殖,进而形成生物膜,最终引发感染^[55],因此构建抗菌表面具有重大意义。依据细菌感染发生机制,将抗细菌黏附与杀菌功能相结合的构建策略是制备抗感染表面的有效手段之一^[56]。然而,常见的抗细菌黏附-杀菌协同表面通常分布在同一空间层内。该类表面在制备时,抗细菌黏附单元和杀菌单元相互竞争,不仅造成各单元的有效密度降低,也会同时削弱表面的抗黏附效率和杀菌效率。此外,该类表面在工作时,不同功能基团会相互干扰,即抗黏基团会屏蔽杀菌基团,而杀菌基团又易吸引细菌,从而造成整体的抗菌性能下降^[57]。从空间分布角度出发,构建杀菌-抗细菌黏附层状高分子刷是解决上述矛盾的理想途径之一^[31,58-61]。

本课题组^[62]采用可控紫外光引发接枝聚合方法(SI-PIMP),提出了构筑高密度的抗细菌黏附PEG底层刷和杀菌季胺盐(QAC)顶层刷的双层表面策略(图15(a))。在该双层表面中,PEG底层能形成水化层,赋予表面优异的抗污性能;QAC上层能杀死极个别黏附的细菌,阻止细菌增殖和生物膜形成,赋予表面良好的杀菌性能。由于上下层分子刷的构建在不同时间段完成,各层的接枝密度并不会受彼此影响,加之在细菌侵袭时,各层刷能在不同空间范围内发挥作用,相互干扰小、

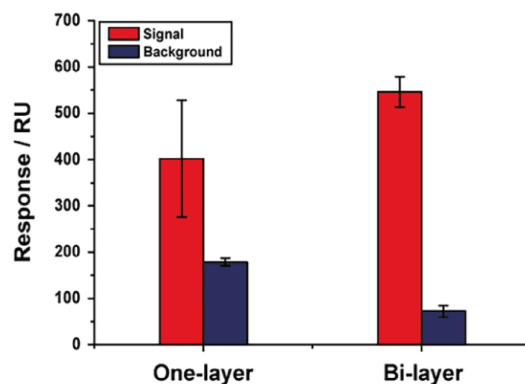


图 14 单层和双层表面抗污性能与生物分子结合性能的比较^[54](网络版彩图)

Figure 14 Comparison of the anti-fouling and biomolecular binding performance between one-layer and bi-layer surfaces^[54] (color online).

协同作用更充分, 因而该表面具有更优异的长效抗菌性能. 类似地, 我们采用相同的方法, 以磺酸甜菜碱(SBMA)为抗黏底层, 制备了QAC在上的杀菌-抗黏附层状刷^[20]. 通过调控QAC层的密度, 以实现该分层刷双重功能间的平衡及优化, 该表面同样显示出持久的抗菌性能.

然而, 死细菌在表面的累积是构建接触型杀菌表面时不可忽略的问题, 被杀死的细菌会进一步促进细菌的附着以及生物膜的形成, 造成表面长期抗菌效果下降或失效. 为此, Wang等^[63]设计了一种可切换的抗菌黏附-杀菌表面, 利用嵌段的温度响应性, 实现了抗菌表面的自清洁. 他们通过SI-RAFT在表面构建了由NIPAAm和杀菌剂甲基丙烯酸二甲氨乙酯(DMAEMA)组成的共聚高分子刷层. 基于NIPAAm对温度的刺激响应, 在较高温度下, 该表面相对疏水, 能够有效地捕获和杀灭细菌. 在杀灭过程中, 通过降低温度, 表面由相对疏水性转变为相对亲水性, 使表面黏附的死细菌得以释放. 通过环境水温的改变, 实现了杀菌与抗污功能的可逆切换, 该自清洁功能还可以通过引入

第三组分得以增强^[64]. 除温度响应嵌段、杀菌嵌段外, 他们还引入了亲水性2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(MPC)嵌段. 研究表明含MPC组分的三元共聚物刷层表面的抗细菌黏附以及死菌释放性能被显著增强.

除了与抗菌黏附功能结合, 杀菌功能还可与抗凝血功能协同, 该类表面在留置与介入医疗器械中具有极大应用前景. 留置与介入医疗器械的品种丰富、应用面广、需求量大, 但由细菌感染和血栓引发的并发症发生率却高达4%~6%^[65]. 低并发症的留置与介入医疗器械要求同时具有优良的抗细菌感染和抗凝血性能. 然而, 同一空间层内的杀菌和抗凝血功能相互干扰, 常用的杀菌剂通常会引发凝血, 而凝血又促进细菌黏附和滋生, 导致该类协同功能表面反倒不如单一功能表面. 事实上, 在留置与介入器械服役全过程中, 细菌感染主要发生在体外存储、置入阶段, 细菌在器械表面黏附、滋生, 最终引发细菌感染, 此时器械应具有抗感染性能. 凝血主要发生在体内服役阶段, 器械与血液及血液成分相互作用, 引发凝血、溶血反应, 导致血栓的发生, 此时器械应具有抗凝血性能. 基于上

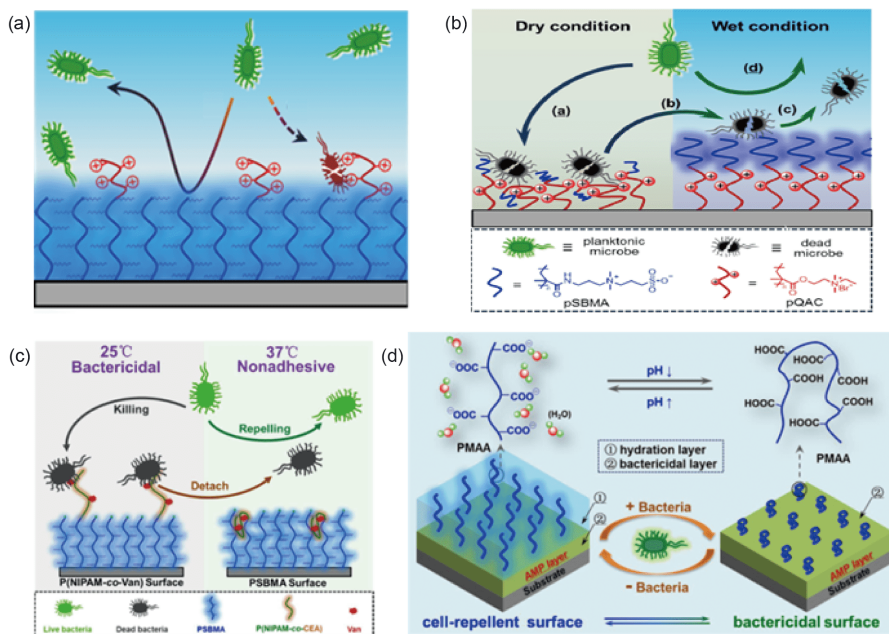


图 15 层状高分子刷功能协同表面. (a) 抗污-杀菌双层表面^[62]; (b) 水化驱动杀菌-抗凝血生物自适应性表面^[65]; (c) 温度驱动杀菌-抗凝血生物自适应性表面^[67]; (d) 细菌响应杀菌-抗凝血生物自适应性表面^[68] (网络版彩图)

Figure 15 Functional synergistic surfaces of hierarchical polymer brush. (a) Hierarchical surface with integrated antifouling and bactericidal capabilities ^[62]; (b) hydration-driven bactericidal activity and anticoagulation on-demand work surface ^[65]; (c) temperature-driven bactericidal activity and anticoagulation on-demand work surface ^[67]; (d) bacteria-responsive bactericidal activity and anticoagulation on-demand work surface ^[68] (color online).

述留置与介入器械在生命周期不同阶段对性能要求的不同, 我们利用不同性质高分子在体内外环境变化时链坍塌和舒展差异, 协同层状高分子刷的空间分布, 构建了水化驱动、温度驱动和细菌响应杀菌-抗凝血生物自适应性层状高分子刷表面体系^[66-68].

抗凝血聚乙二醇层在上、季铵盐杀菌层在下的水化驱动双层结构表面(图15(b))^[66], 在干燥环境下(存储和置入阶段), 上层抗污高分子刷坍塌, 暴露的杀菌底层可杀死靠近的细菌; 在生理条件下(体内服役阶段), 水化驱动抗凝血外层高分子链迅速舒展并形成水化层, 可阻隔具有生物毒性的杀菌层与细胞、血液和组织的直接接触, 表面的生物相容性明显提升.

基于体内外温度场差异, 构建了PNIPAM/万古霉素(Van)在外、两性离子聚磺酸甜菜碱(PSBMA)在内的温度驱动杀菌-抗凝血生物自适应性表面(图15(c))^[67]. 在室温存储时, PNIPAM链伸展, Van暴露杀死靠近的细菌; 在体内温度下, PNIPAM刷折叠, 内层PSBMA链条暴露, 生物相容性优异. 参比广泛报道的37℃杀菌、25℃细菌释放的PNIPAM温敏性体系, 该层状表面与器械临床实际应用需求更匹配.

利用细菌自身代谢引起微环境pH下降的特性, 设计了由抗菌肽杀菌内层/pH响应性聚羧酸外层组成的细菌响应杀菌-抗凝血生物自适应性表面(图15(d))^[68]. 细菌滋生代谢引发的微环境酸化, 封闭了高分子刷上的羧基, 致使外层高分子链坍塌, 内部抗菌肽暴露以实现杀菌. 实验表明, 随着pH下降, 杀菌单层表面一直表现为大量死细菌黏附, pH响应性聚羧酸单层表面活细菌黏附量增多, pH响应性聚羧酸-杀菌共接枝单层表面死细菌量增加, 非pH响应性聚乙二醇-杀菌双层表面一直呈现为少量的活细菌黏附, 只有pH响应性聚羧酸-杀菌双层表面从抗污表面转化为杀菌表面(图16). 这充分证明了杀菌单元、抗凝血单元、pH响应性和双层结构四个因素对细菌响应杀菌-抗凝血生物自适应性表面的构建是不可或缺的. 与广泛报道的释放型细菌响应性表面相比, 我们构建的非释放型表面功能启动特性具有可逆往复、长效性优异等特点.

层状高分子刷在医用抗菌领域优势突出, 如何在形态各异或具有内腔结构的生物医用设备/植入材料上构建高分子刷层是推广其应用的关键所在. Su等^[69]提出了一种简单、具有普适性的新技术, 将在65~80℃可分解产生自由基的2,2'-偶氮二异丁基脒二

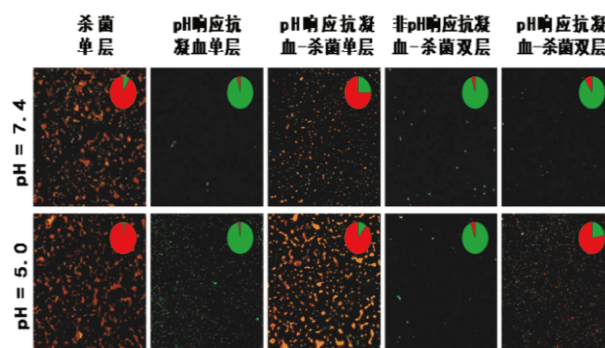


图16 pH 7.4和5.0环境下金黄色葡萄球菌在不同类别材料表面上的共聚焦显微镜图^[68](网络版彩图)

Figure16 Representative CLSM images of *S. aureus* attachment to the samples under pH 7.4 and 5.0 ^[68] (color online).

盐酸盐(V-50)与3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)结合, 合成了可以在多类型表面附着的热引发剂. 他们把附着该引发剂的表面浸入聚六亚甲基胍(PHMG)和PEGMA单体的混合溶液中, 通过加热制得了MPHMG-co-PEG抗菌防污刷层. 利用简单、实用、经济的技术构建层状高分子刷必是未来发展的大势所趋.

4.3 生物医学检测领域应用

生物医学检测的发展对于应对各种疾病诊断的挑战至关重要^[70]. 在临床应用中, 生物医学检测主要面临两个挑战: 非特异性蛋白质吸附造成的高假阳性和受限于低配体负载量的低灵敏度^[71]. 生物检测要求在很宽的浓度范围内检测分析物, 而不受到样品中其他物质(如血液或唾液中的蛋白质)的干扰. 高分子刷不仅可以确保生物大分子的高效偶联和负载, 利于更加灵敏地实现对分析物的检测, 还可以阻止蛋白质和其他分子吸附到检测表面以避免干扰^[4,72]. 然而, 在单层高分子刷体系中, 高生物分析物的识别和高抗非特异性蛋白吸附之间存在相互制约和相互干扰的问题.

为此, Jiang等^[73-75]采用ATRP和PIMP活性接枝聚合方法, 提出了在金基底上制备双层结构高分子刷表面的策略. 该双层结构中, 高密度的薄底层具有优异的抗污性能, 而松散的聚合物上层可实现对活性生物分子的高负载量. 该策略通过精细地层状设计和调控, 非常理想地整合了两种相互矛盾组成单元的功能, 适用于需从复杂介质中进行特定识别的各种表面. 受该工作的启发, 各类层状高分子刷生物医学检测体系陆续被报道^[16,76].

基于上述研究背景, 本课题组^[77]在环烯烃聚合物(COP)基底上构建了PEGMA底层/PAA上层的抗污与抗体固定双层分子刷表面(图17(a)), 成功实现了高效的免疫检测性能. PEGMA抗污底层赋予了基底优异的抗非特异性蛋白干扰性能, PAA上层由于分子链柔顺性好、空间接触面积较大, 显著地提高了表面化学固定的抗体量, 抗原识别信号强度达到单层刷参比样的5倍. 如图17(b)所示, 单层刷和双层刷阵列样品均具有极低的荧光背景信号; 在固定荧光标记的IgG抗体后, 单层刷和双层刷阵列样品上均观察到明亮的红色图案, 证实了抗体通过化学固定而不是物理吸附的方式结合到表面; 随后以荧光标记的抗原为待测分析物进行特异性识别, 双层刷阵列样品可观察到明亮、清晰的绿色阵列, 而单层刷样品阵列较暗淡、不清晰, 说明双层刷样品表面具有更加优异的识别能力. 本体系中, 抗体固定方法简单快速、条件温和, 所用的

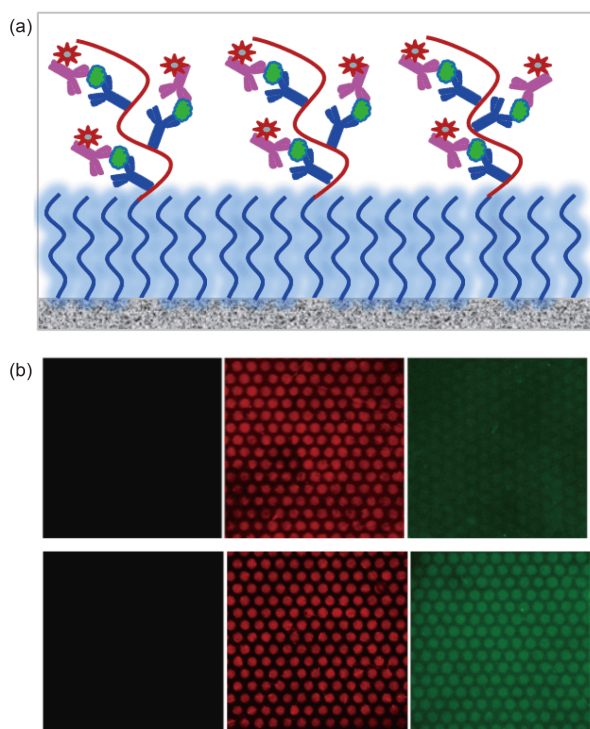


图 17 (a) 层状高分子刷免疫检测体系示意图; (b) 高分子刷、抗体固定和抗原识别阵列荧光照片图. 单层刷(上)、双层刷(下), 图片面积: $639.5\ \mu\text{m} \times 639.5\ \mu\text{m}$ ^[77] (网络版彩图)

Figure 17 (a) Schematic diagram of hierarchical polymer brush immunoassay system; (b) fluorescence photograph of polymer brush array, antibody immobilization array and antigen recognition array. Single brush (top) and hierarchical brush (bottom). Picture area: $639.5\ \mu\text{m} \times 639.5\ \mu\text{m}$ ^[77] (color online).

PEGMA和PAA单体价格便宜, 采用的COP基底是商业化检测试剂盒常用材料, 可进一步推动双层结构高分子刷生物医学检测表面的临床应用和产业化生产.

4.4 其他生物医用领域

肿瘤诊断与治疗具有重要的科学价值和应用需求, 是目前学术和产业界研发的热点领域之一. 利用层状高分子刷微相分离自组装和嵌段刷的多功能特性, 将其接枝在无机纳米粒子表面, 并协同纳米粒子的光、热等特性, 可实现肿瘤成像和治疗的一体化.

本课题组与Cheng等^[45]在不添加任何光催化剂的情况下, 以表面锚定链转移剂的上转换纳米颗粒(UCNPs)作为启动RAFT聚合的高效近红外(NIR)-紫外(UV)光传感器, 在其表面构建了PAA-*b*-PEG双层高分子刷. 并利用高分子刷上三硫代碳酸酯端基引入精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)肽. UCNPs、PAA、PEG和RGD分别发挥上转换荧光显像探针、静电点吸附抗癌药物、抗非特异性蛋白吸附和靶向肿瘤细胞的作用. 该纳米杂化材料光毒性低, 肿瘤细胞的治疗效果和成像功能优异, 加之近红外光的组织穿透力强, 故在生物医用材料中有广阔的应用前景.

Nie等^[46]则通过末端的二硫键将PEG与聚己内酯(PCL)的嵌段共聚物(PEG-*b*-PCL)接枝到金纳米粒子(GNPs)上制得生物可降解的金纳米粒子囊泡, 用于光声成像和光热治疗. 嵌段共聚物刷在组装过程中紧密堆积诱导相邻的GNPs间产生超强的等离子体耦合(图18). 等离子体耦合诱导的强近红外吸收和高的光热转换效率($H=37\%$)能够同时实现热/光声成像并增强光热治疗功效. 具有特定光学、磁性和电子特性的纳米晶自组装成囊泡结构, 可为多功能生物医用平台的构建提供新可能性.

利用高分子刷对纳米孔功能化^[78,79], 还可以实现人工纳米通道对分子和离子运输的智能调控, 被广泛地用于微流控技术和生物传感器^[80-82]中. Szleifer等^[49]通过分子理论证明了双嵌段共聚物在纳米孔内自组装并使其高度结构化同时具备多功能的可行性. 他们在纳米孔内表面接枝具有pH和盐浓度响应的两亲性二嵌段高分子刷, 用于模拟生物门和离子通道. 通过纳米孔内电荷的调节, 纳米门可以在中心相和塌壁相间转变, 如在低pH值下, 近壁处的聚电解质链段不带电呈收缩状, 导致整个二嵌段共聚物(包括中心处疏水性嵌

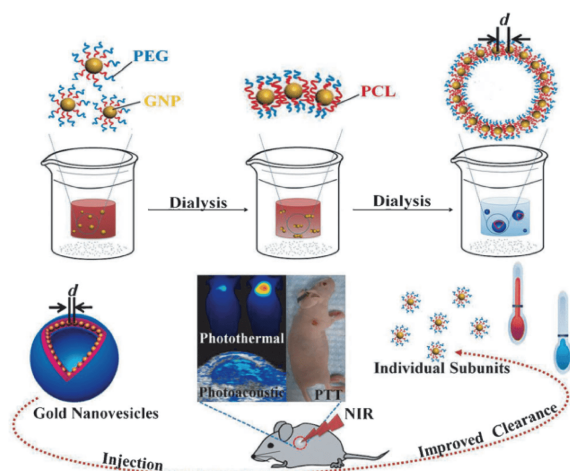


图 18 透析过程中由PEG-*b*-PCL接枝的金纳米粒子通过点-线-面-小泡模式自组装成生物降解的金纳米子囊泡(BGVs). 具有超强等离子体耦合效应的BGVs是优良的光声成像和光热治疗剂^[46](网络版彩图)

Figure 18 Self-assembly of biodegradable gold vesicles (BGVs) composed of poly(ethylene glycol)-*b*-poly(ϵ -caprolactone) (PEG-*b*-PCL)-tethered GNPs through the dot-line-plane-vesicle mode during the dialysis process. BGVs with an ultrastrong plasmonic coupling effect are superior photoacoustic imaging and photothermal therapy agents ^[46] (color online).

段)向壁面坍塌(图19). 可见, 非均相共聚物智能纳米门可以实现生物传感器和纳米流体装置的逻辑门控. 该工作不仅指出了聚合物序列结构在纳米门控中的重要性, 而且为聚合物修饰智能纳米孔的合理设计提供了指导.

通过表面改性实现对细胞行为的调控, 促进细胞黏附、迁移、铺展、增殖等行为, 是生物医用材料功能化表面构建的重要分支. Lilge等^[83]探究了高分子刷对细胞行为的影响, 他们通过改变双丙烯酰胺(bisAAm)的交联密度制得了弹性模量不同的嵌段共聚物刷(图20), 将其与不同信号肽键合后观察了不同细胞在其表面的行为. 结果表明, 弹性模量大、具有RGD信号肽的高分子刷表面更利于细胞黏附、铺展.

除了受嵌段组分性质差异影响外, 细胞黏附行为和形态差异还与刷层的结构密切相关. Wu等^[84]以甲基丙烯酸羟乙酯与甲基丙烯酸缩水甘油酯的共聚物P(HEMA-*co*-GMA)为均匀底层, 动态控制聚合过程获得梯度厚度的PHEMA上层, 并将该双层梯度刷与RGD共价连接(图21). 研究发现, 72%的平滑肌细胞(SMCs)在该表面优先向反厚度梯度方向迁移; 当上层梯度刷厚度达38.4 nm时, SMCs的黏附、迁移、增殖

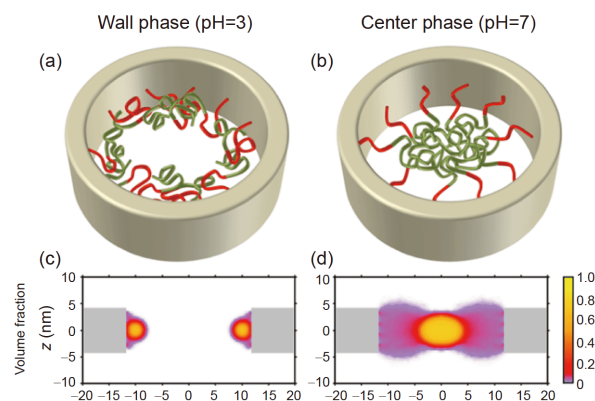


图 19 低pH和高pH下二嵌段接枝刷的壁相和中心相. (a, b) 两种状态下高分子刷接枝纳米孔的行为示意图. (c, d) 两种状态下二嵌段接枝刷的体积分数的侧视图^[49](网络版彩图)

Figure 19 Wall phase and the center phase of the tethered diblock copolymer at low and high pHs. (a, b) Schematic representation of the polymer grafted nanopores in the two states. (c, d) Sideview of the local volume fraction of the diblock copolymer in the two states ^[49] (color online).

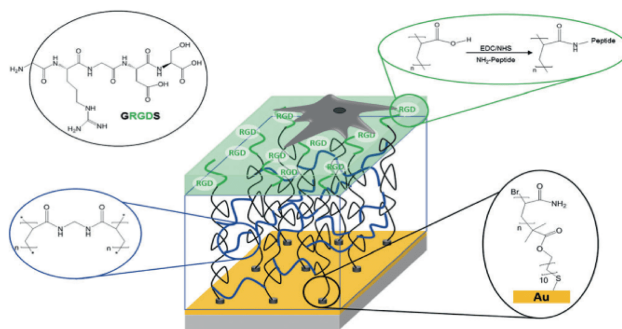


图 20 生物功能嵌段高分子刷(PAAm/bisAAm-*b*-PAA)结构. 交联在初始聚合的PAAm嵌段内实现, 而黏附肽RGD键合到随后的PAA嵌段, 提供信号传递^[83](网络版彩图)

Figure 20 The biofunctional block-copolymer brush (PAAm/bisAAm-*b*-PAA) architecture. The crosslinking is implemented in the initially polymerized PAAm block, while the adhesion peptide RGD, conjugated to the subsequently polymerized PAA block, affords the signaling ^[83] (color online).

受到明显影响. 双层梯度刷的结构特征造成了RGD的深度距离差异, 从而触发了复杂的胞内信号变化是造成细胞行为差异的主要原因.

5 总结与展望

本文重点介绍了双层高分子刷的构建和性质, 并结合本课题组近期在层状高分子刷医用表面方向的研究工作, 介绍了其在生物医药领域的代表性应用. 根据

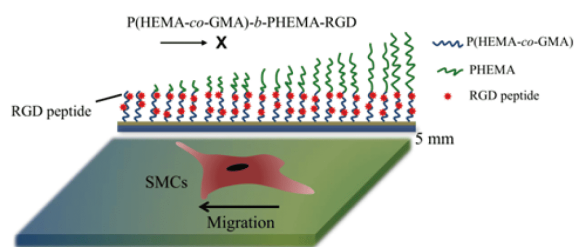


图 21 RGD肽梯度深度结构及其对细胞定向迁移的调节作用. PHEMA厚度增加方向定义为“+X”方向^[84] (网络版彩图)

Figure 21 Schematic illustration to show the structure of depth localization gradient of RGD peptides and its mediation of directional cell migration. The direction of increased PHEMA thickness is defined as “+X” direction ^[84] (color online).

层状高分子刷独特的分子链组成、表面拓扑结构和行为特性, 通过巧妙地设计构建, 不但能赋予表面一种或多种生物功能, 而且利用不同链段对生物环境的不同响应行为, 可以获得生物自适应性, 这将在生物医用领域具有更光明的应用前景.

近年来, 层状高分子刷生物医用表面发展较快, 从最初的简单材料表面性能表征, 到抗菌、医学检测、肿瘤诊断与治疗等医用领域的深入研究. 层状高分子刷生物医用表面方兴未艾, 为了快速推进其生物自适应性多功能表面的构建与应用, 应加强层状高分子刷制备、表面拓扑结构与表征方法、功能与应用拓展等方面研究工作. (1) 层状高分子刷制备方面: 目前Graft-

ing to和Grafting from两种主要层状高分子刷制备方法存在的主要问题为接枝密度低、接枝层厚度较薄、接枝效率和条件要求较高, 需要从制备方法上创新以解决上述问题. (2) 层状高分子刷拓扑结构与表征方面: 双层高分子刷的研究较多, 但主要集中于嵌段高分子刷、双层双峰高分子刷和双层梯度嵌段高分子刷三种结构, 多层高分子刷制备难度大, 结构与性能表征困难, 研究相对较少. 应在加强对交联、支化、瓶状刷和水凝胶等特色结构的双层高分子刷研究的同时, 加大多层高分子刷的研究. 目前, 接枝密度、厚度、化学组成、分子量链构以及分子量及其分散性等层状高分子刷的重要参数仍主要采用椭圆偏振法、原子力显微镜和裂解GPC等方法表征, 未来研究应引入新的表征手段, 增强研究深度和准确性. (3) 层状高分子刷功能与应用拓展方面: 层状高分子刷在功能和应用上的突破是其快速发展的原动力. 巧妙协同各层高分子刷的抗污、抗菌、特异性生物识别等功能, 赋予材料抗菌、抗凝血、医学检测和肿瘤诊断与治疗等两种或多种是大势所趋. 此外, 从应用角度出发, 应发展更简单、更适合工业化的层状刷构建技术, 如无须引发剂表面预固定方法、水氧不敏感表面构建技术、微米甚至亚毫米层厚表面构建技术. 在理论与实验的共同指导下, 精巧设计层状高分子刷, 挖掘其独特性质, 拓展其生物医药领域的应用, 将实现层状高分子刷研究领域的快速发展.

参考文献

- 1 Chen WL, Cordero R, Tran H, Ober CK. *Macromolecules*, 2017, 50: 4089–4113
- 2 Barbey R, Lavanant L, Paripovic D, Schuwer N, Sugnaux C, Tugulu S, Klok HA. *Chem Rev*, 2009, 109: 5437–5527
- 3 Braunecker WA, Matyjaszewski K. *Prog Polym Sci*, 2007, 32: 93–146
- 4 Krishnamoorthy M, Hakobyan S, Ramstedt M, Gautrot JE. *Chem Rev*, 2014, 114: 10976–11026
- 5 Zoppe JO, Ataman NC, Mocny P, Wang J, Moraes J, Klok HA. *Chem Rev*, 2017, 117: 1105–1318
- 6 Olivier A, Meyer F, Raquez JM, Damman P, Dubois P. *Prog Polym Sci*, 2012, 37: 157–181
- 7 Zhou T, Zhu Y, Li X, Liu X, Yeung KWK, Wu S, Wang X, Cui Z, Yang X, Chu PK. *Prog Mater Sci*, 2016, 83: 191–235
- 8 Kowalski A, Duda A, Penczek S. *Macromolecules*, 2000, 33: 7359–7370
- 9 Ortiz R, Olsen S, Thormann E. *Langmuir*, 2018, 34: 4455–4464
- 10 Rosenthal A, Mantz A, Nguyen AL, Bittrich E, Schubert E, Schubert MM, Stamm M, Pannier AK, Uhlmann P. *J Phys Chem B*, 2018, 122: 6543–6550
- 11 Zdyrko B, Luzinov I. *Macromol Rapid Commun*, 2011, 32: 859–869
- 12 Messerschmidt M, Janke A, Simon F, Hanzelmann C, Riske T, Stamm M, Raether B, da Costa e Silva O, Uhlmann P. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 40088–40099
- 13 Lee W, Park S, Kim Y, Sethuraman V, Rebello N, Ganesan V, Ryu DY. *Macromolecules*, 2017, 50: 5858–5866

- 14 Chan JW, Huang A, Uhrich KE. *Langmuir*, 2016, 32: 5038–5047
- 15 Chiacros R, Antoniolli D, Gianotti V, Sparnacci K, Laus M, Seguni G, Arduca E, Nomellini A, Perego M. *AIP Conf Proc*, 2018, 1981: 020165
- 16 de los Santos Pereira A, Kostina NY, Bruns M, Rodriguez-Emmenegger C, Barner-Kowollik C. *Langmuir*, 2015, 31: 5899–5907
- 17 Xia Y, Cheng C, Wang R, Qin H, Zhang Y, Ma L, Tan H, Gu Z, Zhao C. *Polym Chem*, 2014, 5: 5906–5919
- 18 Fu Y, Zhang L, Huang L, Xiao S, Chen F, Fan P, Zhong M, Yang J. *Appl Surf Sci*, 2018, 450: 130–137
- 19 Chen KM, Cao L, Zhang Y, Li K, Qin X, Guo XH. *Polymers*, 2018, 10: 1084
- 20 Yan S, Song L, Li Z, Luan S, Shi H, Xin Z, Li S, Yang Y, Yin J. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2016, 27: 1397–1412
- 21 Wannemacher T, Braun D, Pfaendner R. *Macromol Symp*, 2003, 202: 11–24
- 22 Cullen SP, Liu X, Mandel IC, Himpel FJ, Gopalan P. *Langmuir*, 2008, 24: 913–920
- 23 Moad G, Rizzardo E, Thang SH. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 1133–1142
- 24 Matyjaszewski K, Tsarevsky NV. *Nat Chem*, 2009, 1: 276–288
- 25 Nicolas J, Guilleaneuf Y, Lefay C, Bertin D, Gigmes D, Charleux B. *Prog Polym Sci*, 2013, 38: 63–235
- 26 Foster MD, Sikka M, Singh N, Bates FS, Satija SK, Majkrzak CF. *J Chem Phys*, 1992, 96: 8605–8615
- 27 Li C, Benicewicz BC. *Macromolecules*, 2005, 38: 5929–5936
- 28 Akgun B, Ugur G, Brittain WJ, Majkrzak CF, Li X, Wang J, Li H, Wu DT, Wang Q, Foster MD. *Macromolecules*, 2009, 42: 8411–8422
- 29 Jalili K, Abbasi F, Milchev A. *Macromolecules*, 2013, 46: 5260–5278
- 30 Bunsow J, Kelby TS, Huck WTS. *Acc Chem Res*, 2010, 43: 466–474
- 31 Nalam PC, Lee HS, Bhatt N, Carpick RW, Eckmann DM, Composto RJ. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 12936–12948
- 32 Xu FJ, Neoh KG, Kang ET. *Prog Polym Sci*, 2009, 34: 719–761
- 33 Stuart MAC, Huck WTS, Genzer J, Müller M, Ober C, Stamm M, Sukhorukov GB, Szleifer I, Tsukruk VV, Urban M, Winnik F, Zauscher S, Luzinov I, Minko S. *Nat Mater*, 2010, 9: 101–113
- 34 Zhulina EB, Singh C, Balazs AC. *Macromolecules*, 1996, 29: 6338–6348
- 35 Boyes SG, Granville AM, Baum M, Akgun B, Mirov BK, Brittain WJ. *Surf Sci*, 2004, 570: 1–12
- 36 Xu C, Wu T, Drain CM, Batteas JD, Fasolka MJ, Beers KL. *Macromolecules*, 2006, 39: 3359–3364
- 37 Gao X, Feng W, Zhu S, Sheardown H, Brash JL. *Langmuir*, 2008, 24: 8303–8308
- 38 Gong K, Marshall BD, Chapman WG. *J Chem Phys*, 2012, 137: 154904
- 39 Huang L, Zhang L, Xiao S, Yang Y, Chen F, Fan P, Zhao Z, Zhong M, Yang J. *Chem Eng J*, 2018, 333: 1–10
- 40 Benetti EM. *Macromol Rapid Commun*, 2018, 39: 1800189
- 41 Zhang S, Wang J, Zhang X, Song W, Wang S. *Sci China Mater*, 2018, 62: 597–603
- 42 Wang Y, Wu J, Zhang D, Chen F, Fan P, Zhong M, Xiao S, Chang Y, Gong X, Yang J, Zheng J. *J Mater Chem B*, 2019, 7: 5762–5774
- 43 Chang Y, Shih YJ, Lai CJ, Kung HH, Jiang S. *Adv Funct Mater*, 2013, 23: 1100–1110
- 44 Li X, Hu X, Cai T. *Langmuir*, 2017, 33: 4477–4489
- 45 Xie Z, Deng X, Liu B, Huang S, Ma P, Hou Z, Cheng Z, Lin J, Luan S. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 30414–30425
- 46 Huang P, Lin J, Li W, Rong P, Wang Z, Wang S, Wang X, Sun X, Aronova M, Niu G, Leapman RD, Nie Z, Chen X. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 13958–13964
- 47 Liu Y, Liu Y, Yin JJ, Nie Z. *Macromol Rapid Commun*, 2015, 36: 711–725
- 48 He J, Huang X, Li YC, Liu Y, Babu T, Aronova MA, Wang S, Lu Z, Chen X, Nie Z. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 7974–7984
- 49 Huang K, Szleifer I. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 6422–6430
- 50 Divandari M, Dehghani ES, Spencer ND, Ramakrishna SN, Benetti EM. *Polymer*, 2016, 98: 470–480
- 51 Lilge I, Schönherr H. *Polymer*, 2016, 98: 409–420
- 52 Ma S, Zhang X, Yu B, Zhou F. *NPG Asia Mater*, 2019, 11: 1–39
- 53 Zhang Y, Yu Q, Huang H, Zhou F, Wu Z, Yuan L, Li D, Chen H. *Soft Matter*, 2010, 6: 2616–2618
- 54 Zhou W, Yang M, Zhao Z, Li S, Cheng Z, Zhu J. *Appl Surf Sci*, 2018, 450: 236–243
- 55 Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. *Science*, 1999, 284: 1318–1322
- 56 Yu Q, Wu Z, Chen H. *Acta Biomater*, 2015, 16: 1–13
- 57 Mi L, Jiang S. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 1746–1754

- 58 Zou P, Hartleb W, Lienkamp K. *J Mater Chem*, 2012, 22: 19579–19589
- 59 Ding X, Yang C, Lim TP, Hsu LY, Engler AC, Hedrick JL, Yang YY. *Biomaterials*, 2012, 33: 6593–6603
- 60 Ye G, Lee J, Perreault F, Elimelech M. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 23069–23079
- 61 Wang R, Neoh KG, Kang ET. *J Colloid Interface Sci*, 2015, 438: 138–148
- 62 Yan S, Song L, Luan S, Xin Z, Du S, Shi H, Yuan S, Yang Y, Yin J. *Colloids Surfs B-Biointerfaces*, 2017, 150: 250–260
- 63 Wang B, Xu Q, Ye Z, Liu H, Lin Q, Nan K, Li Y, Wang Y, Qi L, Chen H. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 27207–27217
- 64 Wang B, Ye Z, Xu Q, Liu H, Lin Q, Chen H, Nan K. *Biomater Sci*, 2016, 4: 1731–1741
- 65 Noimark S, Dunnill CW, Wilson M, Parkin IP. *Chem Soc Rev*, 2009, 38: 3435–3448
- 66 Yan S, Luan S, Shi H, Xu X, Zhang J, Yuan S, Yang Y, Yin J. *Biomacromolecules*, 2016, 17: 1696–1704
- 67 Wang X, Yan S, Song L, Shi H, Yang H, Luan S, Huang Y, Yin J, Khan AF, Zhao J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 40930–40939
- 68 Yan S, Shi H, Song L, Wang X, Liu L, Luan S, Yang Y, Yin J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 24471–24481
- 69 Su Y, Feng T, Feng W, Pei Y, Li Z, Huo J, Xie C, Qu X, Li P, Huang W. *Macromol Rapid Commun*, 2019, 40: 1900268
- 70 Song S, Qin Y, He Y, Huang Q, Fan C, Chen HY. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 4234–4243
- 71 Gubala V, Harris LF, Ricco AJ, Tan MX, Williams DE. *Anal Chem*, 2012, 84: 487–515
- 72 Song L, Zhao J, Luan S, Ma J, Liu J, Xu X, Yin J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5: 13207–13215
- 73 Huang CJ, Brault ND, Li Y, Yu Q, Jiang S. *Adv Mater*, 2012, 24: 1834–1837
- 74 Brault ND, Sundaram HS, Huang CJ, Li Y, Yu Q, Jiang S. *Biomacromolecules*, 2012, 13: 4049–4056
- 75 Huang CJ, Li Y, Jiang S. *Anal Chem*, 2012, 84: 3440–3445
- 76 de los Santos Pereira A, Riedel T, Brynda E, Rodriguez-Emmenegger C. *Sens Actuat B-Chem*, 2014, 202: 1313–1321
- 77 Ma J, Luan S, Song L, Jin J, Yuan S, Yan S, Yang H, Shi H, Yin J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 1971–1978
- 78 Lutz JF, Ouchi M, Liu DR, Sawamoto M. *Science*, 2013, 341: 1238149
- 79 Nakatani K, Ogura Y, Koda Y, Terashima T, Sawamoto M. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 4373–4383
- 80 Heiranian M, Farimani AB, Aluru NR. *Nat Commun*, 2015, 6: 1–6
- 81 Feng J, Graf M, Liu K, Ovchinnikov D, Dumcenco D, Heiranian M, Nandigana V, Aluru NR, Kis A, Radenovic A. *Nature*, 2016, 536: 197–200
- 82 Farimani AB, Min K, Aluru NR. *ACS Nano*, 2014, 8: 7914–7922
- 83 Lilge I, Schönherr H. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 13114–13117
- 84 Wu S, Du W, Duan Y, Zhang D, Liu Y, Wu B, Zou X, Ouyang H, Gao C. *Acta Biomater*, 2018, 75: 75–92

Surfaces functionalized with hierarchical polymer brushes and their biomedical applications

Ran Yang^{1,2}, Jinghua Yin³, Shunjie Yan^{1,3}, Shifang Luan^{1,2*}

¹ State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China

² College of Applied Chemistry and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China

³ National Engineering Laboratory of Medical Implantable Devices; Key Laboratory for Medical Implantable Devices of Shandong Province; WEGO Holding Company Limited, Weihai 264210, China

*Corresponding author (email: sfluan@ciac.ac.cn)

Abstract: Surface modification is one of the best ways to impart the biological functions and properties to the surface of biomedical material. Surface modification with polymer brushes has been developed rapidly due to the advantages of simple preparation, controllable surface chemistry, good durability and stability. Among them, the hierarchical polymer brushes have aroused great interests due to the characteristic that the different grafted chain segments are constructed on different spatial layers, which largely reduce the mutual interferences (e.g., grafted density, biological functions) between the different grafted chain segments. More importantly, by rational structure and composition design, the different responses of the different grafted chain segments to external environments (e.g., temperature, solvent, pH) have been used to facilitate obtain biological adaptability, which is difficult to be provided by the single-layer polymer brushes. In this review, we present a descriptive review of the construction method of hierarchical polymer brush and the relationship between surface structure and performances. Furthermore, based on our group's work, the research progress of hierarchical polymer brush in the biomedical application is summarized, and the related prospect is highlighted as well.

Keywords: hierarchical polymer brush, living grafting polymerization, surface structure and performances, antibacterial, biomedical detection

doi: [10.1360/SSC-2019-0159](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0159)