

# 聚二炔材料在生物医学领域的研究进展

刘喻菲, 罗亮\*

华中科技大学生命科学与技术学院, 国家纳米药物工程技术研究中心, 武汉 430074

\* 联系人, E-mail: [liangluo@hust.edu.cn](mailto:liangluo@hust.edu.cn)

2024-11-17 收稿, 2025-05-01 修回, 2025-05-08 接受, 2025-05-12 网络版发表

国家自然科学基金(52325304, 21877042)资助

**摘要** 聚二炔(polydiacetylene, PDA)材料是一类具有交替碳-碳双键( $C=C$ )和三键( $C\equiv C$ )的共轭高分子材料, 具有独特光学性质和比色能力. 新合成的PDA呈现蓝色且无荧光特性, 当其暴露于环境刺激时, 如pH、温度、电应力、机械应力等发生变化时, 会出现由蓝色到红色的转变, 且产生明显荧光, 这一特性使其在生物传感领域应用广泛. 同时, PDA的拉曼光谱位于细胞沉默区( $1800\sim 2800\text{ cm}^{-1}$ ), 不受蛋白质、核酸等生物大分子的干扰. 本文介绍了一种具有水溶性和可官能团化的PDA材料, 其展现出超强的拉曼信号和超高的灵敏度, 表面修饰后能够靶向不同的细胞; 将拉曼成像技术与双光子成像协同后, 还能进行深层组织成像, 凸显其在成像领域巨大的应用前景. PDA还表现出良好的仿生性能, 通过掺入生物分子或对其分子结构进行设计, 将其制备成脂质体、纳米纤维等形式, 能够对环境变化做出响应, 在间接生物传感、组织工程、药物递送领域都有很好的应用. 同时, 我们还发现PDA材料在光氧化条件下, 能够降解成无毒小分子, 具有活性氧响应性, 展现了其在体内应用的前景. 在这篇综述中, 我们主要介绍了PDA材料的相关性质, 总结了其在拉曼成像、生物传感、组织工程、药物递送领域的最新进展, 揭示了PDA材料的多功能性及其在疾病诊疗中的优势.

**关键词** 聚二炔, 共轭高分子, 比色, 拉曼成像, 生物传感

共轭聚合物(conjugated polymers, CPs)因其离域电子和较大的共轭结构, 表现出吸引人的物理/化学性质<sup>[1]</sup>, 其在电子、光电子、生物医学和材料科学等多个领域都有广泛的应用. 聚二炔(polydiacetylene, PDA)材料是一种具有共轭结构的高分子材料<sup>[2]</sup>. 它的制备方式很有特点, 即固态拓扑化学聚合. 在传统PDA聚合中, 需要二炔单体(diacetylene, DA)按照两个活性碳原子之间的距离为 $4.9\text{ \AA}$ , 且相对于DA轴的角度为 $45^\circ$ 的方式进行有序排列<sup>[3,4]</sup>. 在 $254\text{ nm}$ 紫外线照射或 $\gamma$ 照射下, 具有特定堆积几何参数的定向DA通过1,4-加成聚合形成PDA<sup>[5]</sup>.

但实际上, PDA的聚合更多依赖于分子结构、取代基效应以及其他相互作用力, 并不严格按照 $4.9\text{ \AA}$ 距

离和 $45^\circ$ 角度的参数. 1972年, Wegner发现DA的固态反应性取决于共轭三键取代基的性质, 能够形成氢键或高偶极矩的取代基, 特别是含有磺酸酯、氨基甲酸酯、酰胺、羧酸或其盐时, 能够显著提高DA的反应性<sup>[6]</sup>. 后来, 研究人员发现, 一些芳香族取代基通过 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用增强DA晶体的有序排列; 并且芳香基团的电子效应还能够提高聚二乙炔的导电性和光吸收性质. Kim等人<sup>[7]</sup>报道了一种显色自组装纳米管MCDA (macrocyclic diacetylenes), 由含有苯甲酸盐的大环DA通过拓扑化学聚合而成. 他们通过单晶X射线衍射技术, 表征不同MCDA单体的晶体结构, 发现MCDA-1的倾斜角度为 $62.1^\circ$ , 并且能够有效地进行聚合, 形成PDA纳米管. 此外, 目前报道的许多DA基单体, 都是由亲水

**引用格式:** 刘喻菲, 罗亮. 聚二炔材料在生物医学领域的研究进展. 科学通报, 2025, 70: 3860–3873

Liu Y, Luo L. Recent research progress of polydiacetylene materials for biomedical applications (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 3860–3873, doi: [10.1360/TB-2024-1231](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1231)

性极性头部基团和丁二炔部分连接的疏水性非极性尾部组成的,通过对DA进行功能化修饰,使其形成两亲性分子,在亲疏水相互作用力的作用下,可以自组装形成多种形态的PDA,如囊泡、脂质体、薄膜、微管和纤维等<sup>[8~12]</sup>。同时,主-客体超分子支架策略也常用于PDA的合成中,使用自组装的主体分子,引导作为客体的DA在共晶/盐中以容易反应的方式排列。通过主-客体相互作用(如氢键、 $\pi$ - $\pi$ 堆积、配位等),促使DA在有序排列的条件下进行聚合,之后,未反应的单体和溶剂可以通过洗脱步骤去除,从而获得纯净的PDA<sup>[13]</sup>。

PDA分子结构中包含交替的C=C和C $\equiv$ C,这种准一维的烯炔共轭结构使其主链 $\pi$ - $\pi^*$ 带隙减少,故呈现蓝色<sup>[14,15]</sup>。但当其暴露于环境刺激,如pH、温度、电应力、机械应力和配体-受体相互作用等发生变化时,会出现一个明显的由蓝(吸收波长 $\lambda_{\max} \approx 640$  nm)到红(吸收波长 $\lambda_{\max} \approx 540$  nm)的颜色变化,伴随着吸收光谱中吸收峰向短波长方向移动<sup>[16~18]</sup>。此外,聚二炔在红色相位通常具有荧光性,这是因为红色相PDA的最低激发态具有Bu对称性,允许辐射跃迁的发生,发射波长通常在650 nm附近;在低温下测定其荧光量子产率为 $0.30 \pm 0.05$ ,具有较高的荧光发射效率;红色相PDA的荧光寿命被测量为52 ps,表明激子衰减过程较快且主要通过辐射跃迁释放能量<sup>[19]</sup>。蓝色相PDA由于其最低激发态为Ag对称性,导致荧光跃迁受到偶极子禁阻,从而表现出非常弱的荧光,几乎难以检测<sup>[20]</sup>。在大多数情况下,从蓝色到红色的相位转变是不可逆的,并且可以通过肉眼或紫外/可见吸收和荧光光谱法直接观察到<sup>[21]</sup>。这种颜色变化和荧光性质,使得PDA材料在生物传感领域应用广泛。

先前许多研究报道了基于薄膜、囊泡、胶束、脂质体等形式的PDA智能材料在生物传感检测、药物递送等领域的应用<sup>[22~27]</sup>。近年来,人们不断挖掘PDA自身性质,开始探究其新的应用场景。例如,通过多种策略提高PDA水溶性,拓展药物递送的新途径;综合PDA自身的结构特性与体内生命物质的相关特征,开发基于PDA的仿生材料,简化制备过程,为生物传感、组织工程等领域提供新的思路;开发具有良好光学性质的PDA,探究其在成像领域的应用。本综述从PDA自身的结构出发,在传统应用领域的基础上,总结了近年来研究者基于PDA材料在拉曼成像、生物传感、组织工程、药物递送等领域中新的尝试和应用。

## 1 拉曼成像

拉曼成像是一种基于拉曼散射原理的成像技术,它能够提样品的分子振动信息,从而揭示样品的化学组成和结构。与其他成像技术相比,拉曼成像具有窄峰、抗光漂白性、非侵入性、多通道成像等优势<sup>[28~30]</sup>。生物体内的蛋白质、核酸、脂质等生物分子在400~1800和2800~3100  $\text{cm}^{-1}$ 范围内具有强烈的拉曼信号,而同位素(C-D)、叠氮化物(C $\equiv$ N)或三键(C $\equiv$ C)的拉曼光谱位于细胞静默振动区(1800~2800  $\text{cm}^{-1}$ ),利用含有这些化学基团的分子探针进行拉曼成像,可以将生物分子的干扰降至最低<sup>[31]</sup>。然而研究发现,基于小分子探针的拉曼成像通常受困于探针自身较低的拉曼信号<sup>[32]</sup>,因而成像的速度与质量较差,亟须通过提高成像技术或开发具有更强信号的探针来提升拉曼成像效率。

PDA因其全平面聚合物主链的大 $\pi$ 共轭和高极化率,有望成为理想的拉曼探针。然而,传统PDA的分子结构限制了其拉曼信号的增强,PDA中的C=C和C $\equiv$ C键的拉曼截面面积较小,且侧链的紧密堆积限制了主链的旋转和振动,影响了拉曼信号的强度。研究者尝试利用表面增强拉曼散射(surface-enhanced Raman scattering, SERS)、相干拉曼光谱(coherent Raman spectroscopy, CRS)等方法来增强其拉曼信号。SERS依托于等离子体共振,一般需要在贵金属基底下进行<sup>[33]</sup>。2020年, Kim等人<sup>[34]</sup>利用水热作用实现银核(Ag)和PDA的组装,通过局域表面等离子体共振效应显著增强了拉曼散射和光致发光信号。研究者观察到,相比于PDA NPs,核壳Ag/PDA NPs的拉曼散射显著增强,其C-C、C=C和C $\equiv$ C伸缩振动模式的拉曼信号分别增强了约83、92和78倍。

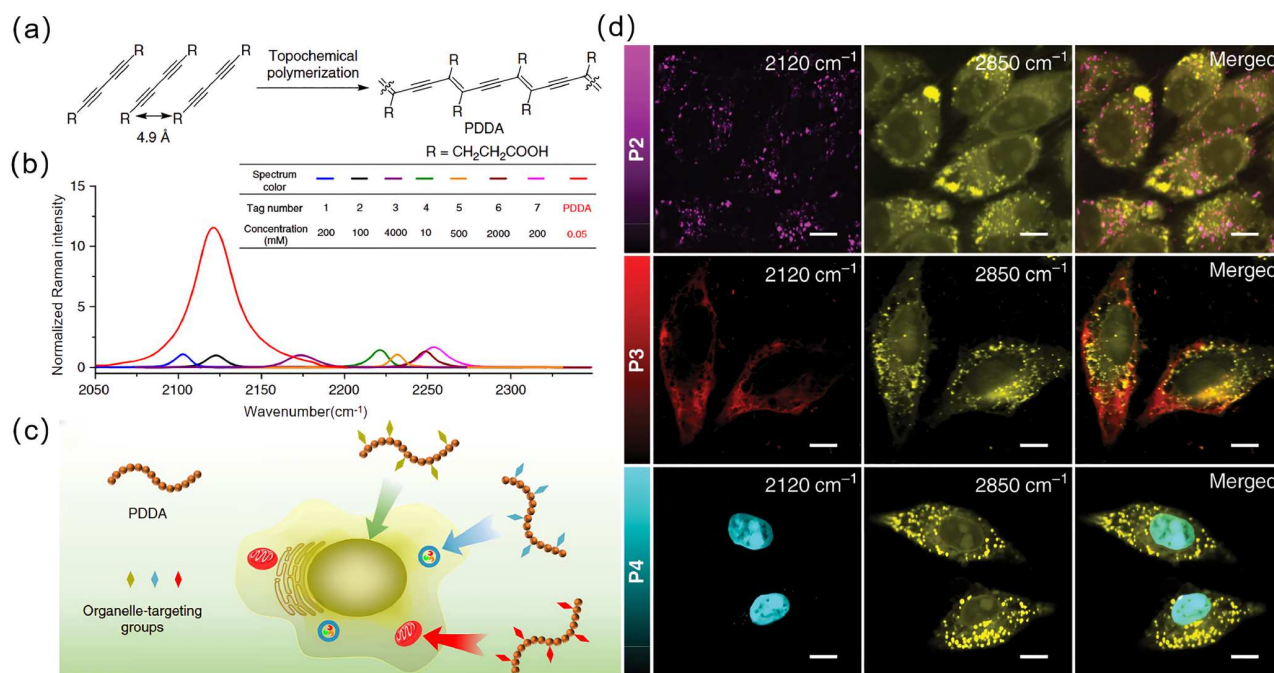
CRS主要依赖于非线性过程的相干构建,两束或多束激光与样品相互作用,光的频差与分子的振动频率匹配时,产生与振动相关的相干极化,可以显著提高信号强度,使得快速且高灵敏度的成像成为可能。根据在信号产生机制、信号检测光源、相干性等方面的性质,CRS可分为相干反斯托克斯拉曼散射(coherent anti-stokes Raman scattering, CARS)与受激拉曼散射(stimulated Raman scattering, SRS)技术,两者在应用上也存在差异<sup>[35]</sup>。CARS特别适用于脂质的成像,其在动脉粥样硬化、肝癌研究和细胞内脂质代谢研究中应用广泛<sup>[36]</sup>。SRS通过直接检测化学键和激光场之间的能量

交换, 提供了无背景干扰、高化学对比度、具有线性浓度依赖性的拉曼光谱, 便于进行定量的图像分析. 此外, SRS能够协同共焦和双光子激发荧光显微镜以及其他非线性成像技术(如二次谐波产生), 实现多模光学成像. 因此, SRS成为生物学化学键成像最有前途的技术之一<sup>[37-40]</sup>, 广泛应用于深层组织成像, 实现对细胞内特定分子的追踪, 以及在手术导航中快速、高灵敏度地检测脑肿瘤.

为了在活细胞中获得有效的SRS成像, 需要将这种光学成像技术与固有的拉曼活性分子探针耦合. 因此, 亟需开发具有强拉曼散射信号的探针, 实现高质量拉曼成像. 2020年, Luo与合作者<sup>[41]</sup>共同报道了一种具有超强拉曼信号的PDA探针. 采用主客体超分子支架策略, 设计并合成了一种水溶性和可官能化的PDA, 即聚(癸-4,6-二炔酸)(poly(deca-4,6-diynedioic acid), PDDA), 如图1(a). 研究者在488 nm拉曼激发下, 测得PDDA中C≡C键的归一化拉曼强度增强值可达 $2.3 \times 10^4$ , 是传统炔烃拉曼探针的 $10^4$ 倍, 表现出超强的拉曼信号. 通过

不同官能团的修饰获得了三种PDDA衍生物, 能够在活细胞中对溶酶体(P2)、线粒体(P3)、细胞核(P4)等亚细胞器的靶向作用, 如图1(c, d). 此外, PDDA还表现出超高的灵敏度和低检测限, 其拉曼信号强度与浓度呈线性关系, 即使在C≡C键浓度比其他小分子探针低几个数量级时, 其拉曼强度仍远大于这些探针, 如图1(b). PDDA的检测限对应于PDDA链浓度为8 nmol/L, 比迄今为止已知的任何含炔烃分子都要敏感得多, 这一特性使其在进行刺激SRS成像时可以采用超低激光功率, 能够最大限度地减少对生物样本的干扰和损伤.

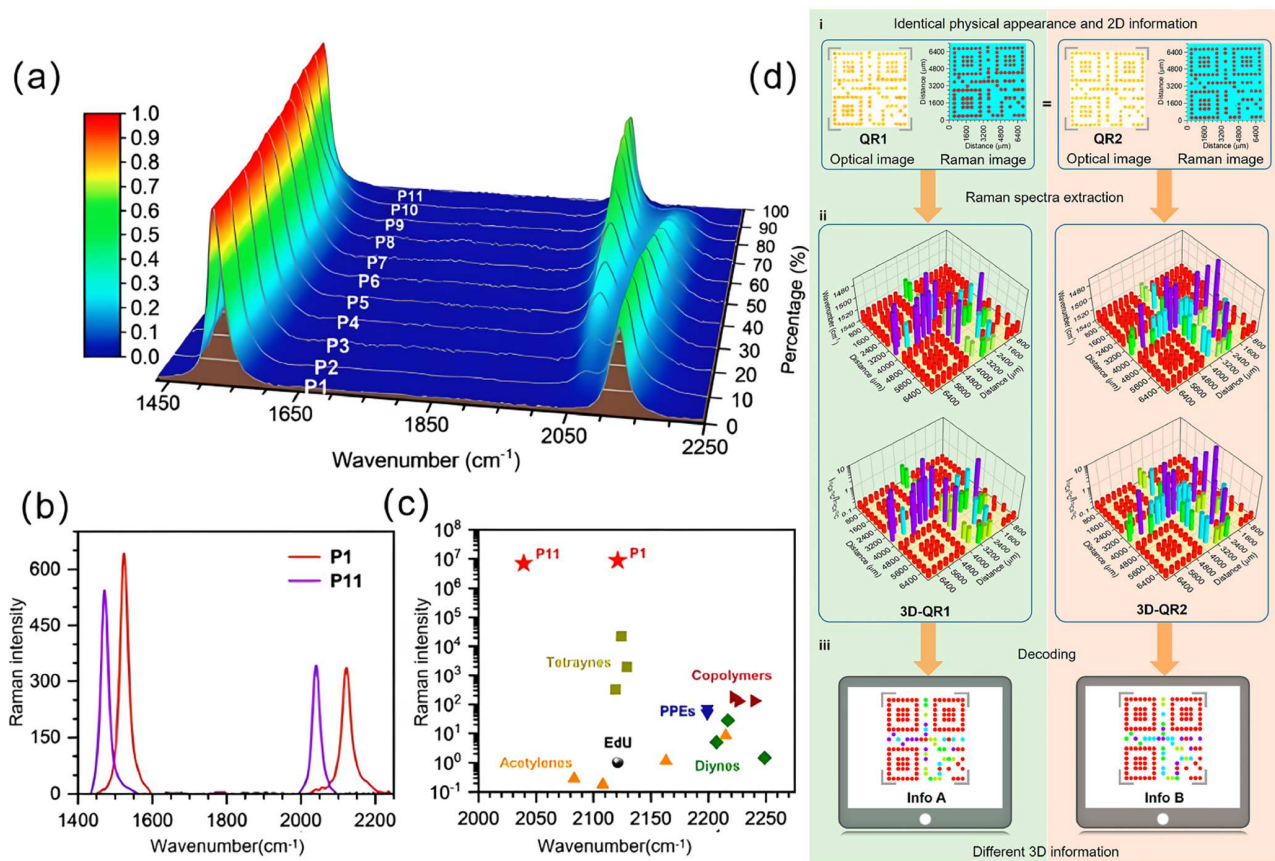
Luo等人<sup>[42]</sup>还将不同比例(1.1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%和99%)的 $^{13}\text{C}$ 同位素掺入PDDA的主链, 制备出一系列具有可调双键拉曼频率和三键拉曼峰强度比的PDDA系列P1~P11, 如图2(a). 结果显示, 具有完全 $^{13}\text{C}$ 主链的PDDA(P11)在等浓度下具有与原 $^{12}\text{C}$ 主链PDDA(P1)相近的拉曼强度, 如图2(b), 表明PDDA的超强拉曼散射截面在



**图 1** 基于聚二炔的拉曼探针, 用于靶向活细胞拉曼成像<sup>[41]</sup>. (a) 制备PDDA的拓扑化学聚合; (b) PDDA的单个DMSO溶液和一系列代表性拉曼探针的叠加拉曼光谱(1. 乙炔苯; 2. EdU; 3. 叠氮磷酸二苯基酯; 4. 二苯基丁二烯; 5. 苯甲腈; 6. 5-溴戊腈; 7. 癸-4,6-二炔二酸); (c) PDDA侧链修饰用于亚细胞器靶向拉曼成像的示意图; (d) 50 μmol/L P2、P3和P4分别处理HeLa细胞的SRS图像

**Figure 1** Polydiacetylene-based Raman probes for targeted live-cell Raman imaging<sup>[41]</sup>. (a) Topological chemical polymerization for preparing PDDA; (b) stacked Raman spectra of a single DMSO solution of PDDA and a series of representative Raman probes (1. Ethynylbenzene; 2. EdU; 3. diphenyl azide phosphate; 4. diphenylbutadiene; 5. benzonitrile; 6. 5-bromopentanitrile; 7. deca-4,6-diacetylenedioic acid); (c) schematic diagram of PDDA side chain modification for subcellular targeted Raman imaging; (d) SRS images of HeLa cells treated with 50 μmol/L P2, P3, and P4, respectively





**图 2** 用于多维信息存储和加密的<sup>13</sup>C掺杂PDDA<sup>[42]</sup>. (a) 具有不同<sup>13</sup>C掺杂百分比的PDDAs的拉曼光谱, 将每个拉曼光谱的强度归一化为其双键峰; (b) P1和P11在NaOH溶液中的拉曼光谱(P1和P11的浓度: 25 μg mL<sup>-1</sup>); (c) P1、P11、EdU, 代表性乙炔、二炔、四炔、聚亚苯基乙烯和腈共聚物的三键拉曼峰的相对拉曼强度; (d) <sup>13</sup>C掺杂PDDAs用于多维信息存储和加密

**Figure 2** <sup>13</sup>C doped PDDAs for multidimensional information storage and encryption<sup>[42]</sup>. (a) The Raman spectra of PDDAs with different <sup>13</sup>C doping percentages. The intensity of each Raman spectrum is normalized to its double bond peak. (b) Raman spectra of P1 and P11 in NaOH solution (concentration of P1 and P11: 25 μg mL<sup>-1</sup>). (c) P1, P11, EdU, the relative Raman intensity of the triple bond Raman peaks of representative acetylene, diyne, tetraacetylene, polyphenylene ethylene, and nitrile copolymers. (d) <sup>13</sup>C doped PDDAs are used for multidimensional information storage and encryption

同位素骨架掺杂过程中得以保留. 测定P1和P11的C≡C键的相对拉曼强度分别为 $8.6 \times 10^6$ 和 $6.8 \times 10^6$ , 如图2(c), 显示出比迄今为止大多数分子拉曼探针更高的强度. 该研究还展示了PDDA在拉曼成像领域新的应用, 这些<sup>13</sup>C掺杂的PDDA作为安全墨水, 能够实现信息加密和高密度数据存储, 如图2(d), 通过生成新型的3D矩阵条形码系统, 显著提高了信息安全性和防伪能力. 这种基于同位素掺杂的策略为拉曼成像、生物分析以及化学信息安全等领域提供了一种全新的高灵敏度和高稳定性的解决方案.

基于PDA的拉曼探针在生物成像领域表现出广阔的应用前景. 超高信号的拉曼探针在提高检测灵敏度、实现定量分析、简化实验流程以及拓展拉曼成像技术

的应用范围等方面都发挥着重要作用, 这些探针与拉曼散射增强技术相辅相成, 共同推动了拉曼成像技术的发展.

## 2 生物传感

### 2.1 直接检测生物靶标

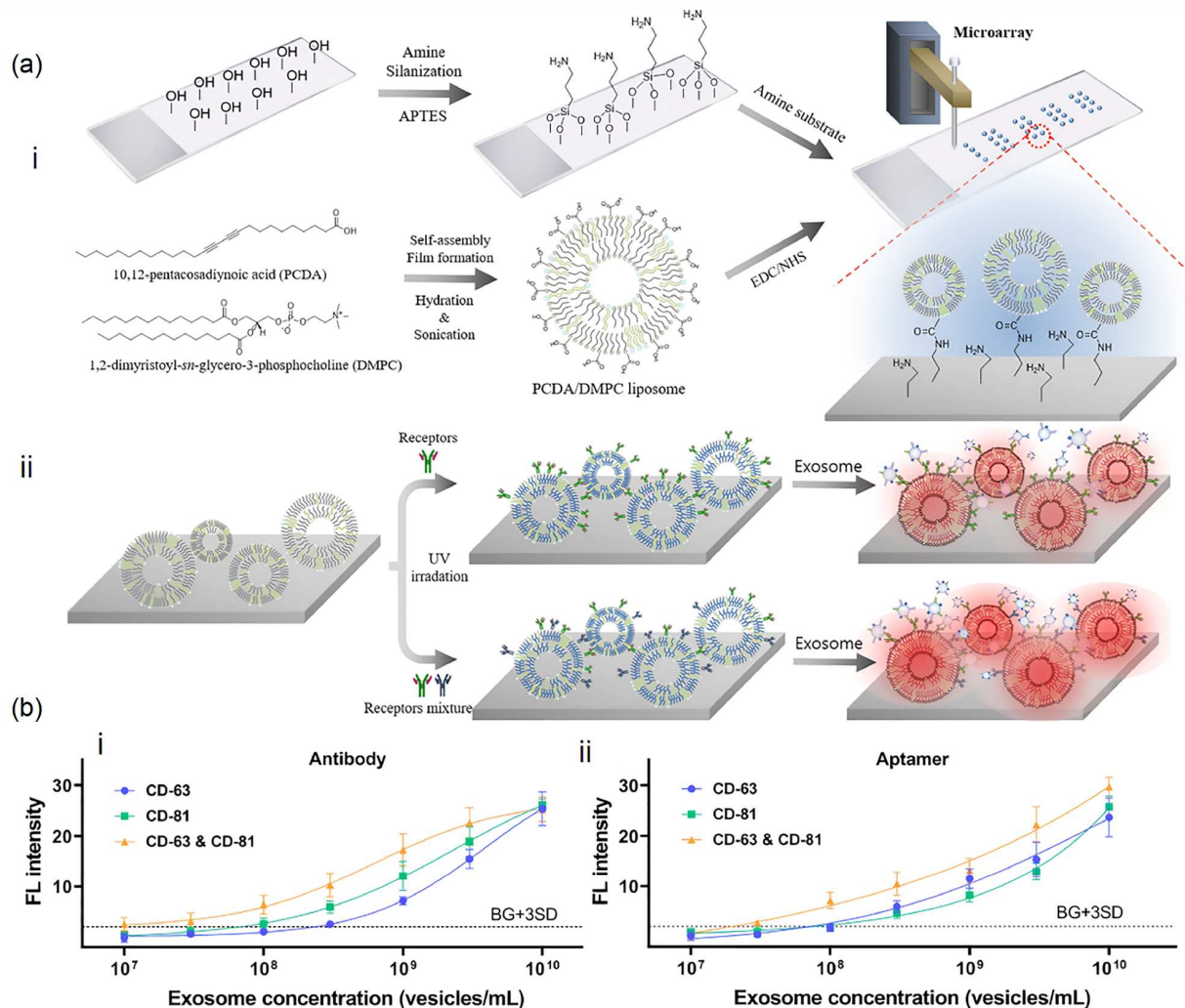
直接检测方法被广泛应用于开发PDA基生物传感器, 目标分子直接与传感器发生相互作用, 无需通过额外的标记物或信号放大步骤来实现检测. 这些传感器能够对病毒、细菌、蛋白质等靶标产生特定的响应.

在直接检测中, 通常将PDA进行功能化, 即将PDA的头基与能和生物分子特异性作用的配体相连. 1993

年, Charych等人<sup>[43]</sup>开创性地提出了一种基于PDA双层膜的直接比色法, 来检测受体-配体相互作用. PDA层被唾液酸类似物功能化, 当流感病毒血凝素与唾液酸配体发生特异性结合时, PDA层经历了由蓝色至红色的光学变化, 该方法为诊断领域及新药候选物的筛选提供了一种快速、直观且定量的检测手段. 2024年, Lee等人<sup>[44]</sup>开发了一种通过寡核苷酸功能化的PDA脂质体传感器, 实现了对沙门氏菌的快速裸眼颜色检测. 这种基于PDA的传感器在无需复杂预处理的情况下, 能够在15分钟内对 $1 \times 10^4$  CFU  $\text{mL}^{-1}$ 的沙门氏菌产生比色响

应, 响应率达到15.7%.

将抗体共轭到PDA组装体上, 同样是直接检测方法的常用策略. 在PDA基脂质体上固定多种受体, 可以提高检测的灵敏度. 2021年, Kim等人<sup>[45]</sup>开发了一种基于PDA脂质体的多目标生物传感器, 用于提高对外泌体的检测灵敏度, 如图3(a). 在PDA脂质体表面共轭有多种受体, 包括抗体或适体, 它们能够特异性识别并结合外泌体表面的特定蛋白(如四跨膜蛋白CD63和CD81). 在使用单靶标平台时, 对于抗体来说, CD63靶标平台的检测限(limit of detection, LOD)大约是 $3.5 \times 10^8$



**图 3** 具有裸眼比色传感功能的适体功能化PDA脂质体传感器快速检测沙门氏菌<sup>[45]</sup>. (a) 用于多靶向外泌体检测的基于PDA的阵列传感器的制备示意图. (i) 由二炔单体和磷脂组成的PDA脂质体通过碳二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺介导的羧基活化, 并固定在胺修饰的底物上; (ii) 荧光强度与外泌体浓度之间的相关曲线. (b) 荧光强度与外泌体浓度之间的相关曲线. (i) 抗体; (ii) 适配体

**Figure 3** Aptamer-functionalized PDA liposome sensor with naked-eye colorimetric sensing for rapid detection of *Salmonella*<sup>[45]</sup>. (a) Schematic of the preparation of a PDA-based array sensor for multi-targeted exosome detection. (i) PDA liposomes consisting of diacetylene monomers and phospholipids were activated by EDC/NHS reaction and immobilized on amine-modified substrates; (ii) correlation curve between fluorescence intensity and exosome concentration. (b) Correlation curve between fluorescence intensity and exosome concentration. (i) Antibody; (ii) aptamer

个外泌体/mL, CD81靶标平台的LOD大约是 $1.5 \times 10^8$ 个外泌体/mL;而在多靶标平台上, LOD降低到了 $4 \times 10^7$ 个外泌体/mL, 与单靶标平台相比, 检测灵敏度提高了4~8倍, 使用适体时同样得到了类似的结果, 如图3(b)。

## 2.2 间接检测生物靶标

与需要繁琐预合成的直接检测不同, 间接检测利用PDA自身的结构特点, 将其制备成能与生物分子发生相互作用的仿生结构, 无需借助耦联物, 就可对目标物引发的环境变化做出反应, 常被用来检测酶水解的产物或细胞分泌的分子。2022年, Zhou等人<sup>[46]</sup>开发了一种基于PDA脂质体的仿生细胞模型, 用于检测和区分多种致病细菌。该传感器将PDA掺入脂质双层中, 通过对含有不同组成的胆固醇、磷脂酰胆碱和PDA的19种脂质体进行工程改造, 脂质双层内PDA和脂质组成可以影响脂质体对不同细菌菌株产生毒素的响应的灵敏度。在界面膜处发生的比色反应, 可以用来检测包括金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等多种细菌。这种新型传感器的检测机制, 基于细菌分泌的毒素与脂质体双层的相互作用, 提供了一种无需标记的检测方法。2023年, Bhattacharjee等人<sup>[47]</sup>利用静电纺丝技术制备了一种基于PDA纳米纤维的生物传感器, 用于选择性检测革兰氏阴性细菌。当PDA纳米纤维与细菌接触时, 细菌与PDA分子发生相互作用, 导致共轭双键的排列发生变化。由于革兰氏阳性菌与阴性菌在细胞壁成分上的差异以及PDA纳米纤维特殊的分子结构, 表现出不同的颜色变化。

除此以外, 间接检测常利用中介物(例如磁珠、酶等)来进行信号转换和放大, 能够提高检测过程的灵敏度和选择性, 常用于高分辨率和低检测限的场景。Tao等人<sup>[48]</sup>开发了一种高灵敏度的荧光生物传感器, 用于检测黄曲霉毒素B<sub>1</sub> (aflatoxin B<sub>1</sub>, AFB<sub>1</sub>)。该传感器基于PDA脂质体和外切酶III (Exonuclease III, EXO III)辅助的循环放大。当AFB<sub>1</sub>存在时, 它与aptamer结合, 导致aptamer构象变化, 释放出与之部分杂交的互补DNA (complementary DNA, cDNA)。释放的cDNA与另一个DNA分子杂交, 形成双链DNA, 随后被EXO III消化, 产生更多的cDNA, 实现信号放大。经过EXO III消化产生的捕获DNA与修饰在PDA脂质体上的探针杂交, 导致PDA脂质体聚集并产生荧光信号。该策略展示出的检测限为0.18 ng/mL, 在1~100 ng/mL的线性范围内, 确定系数大于0.99。2024年, Kim等人<sup>[49]</sup>开发了一种基于

PDA和磁性纳米颗粒的生物传感器(magnetic-polydiacetylene nanoparticles, MPDA), 用于检测小鼠尿液中人类表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达的癌症衍生外泌体。当外加磁场时, 亲水性磁性纳米颗粒使得整个生物传感器体系可以被集中和分离, 复合物MPDA中HER2抗体与外泌体上的HER2受体特异性结合时, 实现外泌体的分离和富集的同时, 触发PDA骨架结构变化, 导致颜色从蓝色变为红色, 通过吸收光谱的红移可进行定量分析。该传感器通过磁场分离来富集外泌体, 检测限为 $8.5 \times 10^8$ 颗粒/mL, 为非侵入性液体活检提供了一种新的检测方法。

## 3 组织工程

组织工程利用生物材料、生物分子和细胞的组合, 来替代或再生组织、器官生物功能的方法<sup>[50,51]</sup>。核心在于构建一个由细胞和生物材料构成的三维空间复合体, 其中细胞通过分泌胞外基质完成组织架构, 而生物材料则为细胞提供适合其生长、基质合成及发挥功能的生物学空间。

PDA因其独特的共轭体系、光学性质, 良好的自组装能力、生物相容性, 易被功能化修饰等优势, 常用于构建具有仿生结构和功能的人工支架或设备。2014年, Haridas等人<sup>[52]</sup>开发了一种新型的组织工程支架材料, 即赖氨酸修饰的PDA纳米纤维。通过改变赖氨酸上的保护基团, 制备了具有不同亲疏水性质的PDA纳米纤维(P1~P5)。这些纳米纤维的表面特性能够影响人类间充质干细胞的黏附和扩散, 其中P4因其平衡的亲水性而对细胞的黏附效果最佳。这些PDA纳米纤维为细胞提供了类似细胞外基质的微环境, 促进了细胞的行为。在此基础上, 2016年, Xu等人<sup>[53]</sup>利用PDA纳米纤维的这种特性将其用于去细胞化肝脏支架(decellularized liver scaffold, DLS)。实验结果表明, PDA-DLS设备能够有效去除人体血液中的毒素如美克霉素, 并且不影响血液成分或引发免疫反应, 并且在结合过程中PDA的荧光性质会发生改变, 这种变化可以用于实时监测毒素的捕获和中和过程, 因此该设备能够高效且有针对性地去除形成孔洞的毒素。

肽两亲物常被用作组织支架, 添加特定的生物活性位点可以促进组织再生, 并且其具有良好的生物相容性和可降解性, 以及自组装形成可控纳米或微米超分子结构的能力, 但未聚合的两亲肽稳定性较差, 容易



自发形成沉淀或非特异性聚集体<sup>[54]</sup>. 将DA与两亲肽结合, 并通过拓扑化学聚合, 在提高其稳定性的同时还具有PDA的优良性质, 是一类极具应用前景的生物材料<sup>[55]</sup>. 2022年, Wen等人<sup>[56]</sup>开发了一种由丝素蛋白和两亲肽(thermochromic amphiphilic peptide, TAP)组成的人工皮肤(proteinic artificial thermochromic skin, PATS). 其中丝素蛋白作为结构框架, TAP包含二乙炔基团和从蚕丝中提取的GAGAGAGY序列, 形成热致变色的丝状网络. 在紫外光照射下, TAP聚合成热致变色的PDA, 赋予PATS温度适应性颜色变化能力, 如图4(a). 通过环境温度变化触发PDA链长度变化, 实现从蓝色到红色的可逆颜色变化. 此外, 通过引入光热和磁热纳米颗粒, 又能实现其在太阳光和交变磁场下的热致变色效果, 如图4(b), 为人工皮肤在生理监测、食品保鲜和防伪等领域的应用提供了新途径.

近年来, 人们对于PDA两亲肽的性质进行了进一步的探究. 2023年, Kuang等人<sup>[57]</sup>报道了带电肽类物质对PDA纳米材料的热致变色行为的影响. 他们设计了两种相反电荷的肽-DA单体, 发现单独的带正电或带负电的肽-DA单体在水溶液中自组装形成纳米结构时, 倾向于形成反平行 $\beta$ -折叠结构. 而当这两种带相反电

荷的肽-DA单体以等摩尔比例混合时, 它们通过电荷互补作用共组装形成平行 $\beta$ -折叠结构. 这种共组装结构导致了独特的热致变色行为, 其中电荷互补作用影响了PDA的构象变化, 进而影响了材料的颜色变化. 2024年, Sudarshan等人<sup>[58]</sup>也报道了PDA两亲肽在相同电荷条件下的类似自组装行为, 通过改变肽序列和电荷分布, 可以调节PDA纳米材料的热致变色性质, 为开发响应温度变化的智能生物材料提供了新的设计原理.

## 4 药物递送系统

### 4.1 直接靶向递送系统

PDA因其聚合物的特征, 在体内具有良好的稳定性、更高的负载能力、较低的细胞毒性(对线粒体活性、膜通透性、凋亡/坏死、促炎细胞因子的分泌或遗传毒性几乎没有影响), 常被用作体内药物载体<sup>[59]</sup>. 在DA单体上引入亲水性结构后, 能够自组装形成胶束、囊泡等, 其疏水核心可以封装疏水性药物, 亲水外壳则有助于避免体内快速清除. PDA载体可以通过表面修饰如聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)来增强其长循环特性, 或者通过特定的配体(如抗体、肽或小分子)实

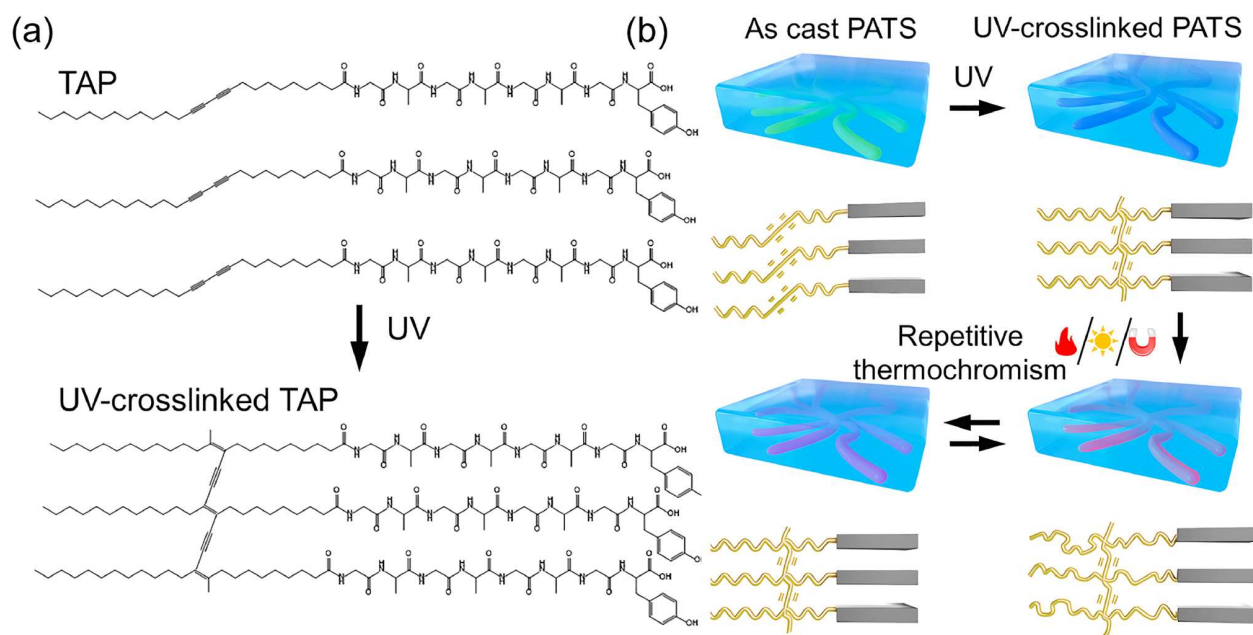


图4 分子编码着色的蛋白质人造皮肤<sup>[56]</sup>. (a) TAP和UV交联TAP的分子结构. (b) 由非交联PATS制备的UV交联PATS及其由不同环境刺激(如热、光和磁性)引起的重复热致变色的示意图

Figure 4 Proteinic artificial skin with molecularly encoded coloration<sup>[56]</sup>. (a) Molecular structures of TAP and UV crosslinked TAP. (b) Schematic diagram of UV crosslinked PATS prepared from non crosslinked PATS and its repeated thermochromism induced by different environmental stimuli such as heat, light, and magnetism

现主动靶向,从而提高药物在病变部位的浓度。

PDA经PEG修饰后,表现出优异的肿瘤靶向性、增强渗透和滞留(enhanced permeability and retention effect, EPR)效应、良好的药物控释能力以及提高的胶体稳定性,能够改善药物抗肿瘤的疗效。2011年, Eric Doris教授团队<sup>[60]</sup>研究了小型PDA胶束(约10 nm)在体内肿瘤靶向和药物递送方面的特性。这些胶束通过EPR效应被动靶向肿瘤,研究中合成了三种不同表面涂层的PDA胶束,其中PEG2000-胶束显示出最长的血液停留时间、最高的肿瘤摄取和最好的成像对比度。研究发现,带有2 kDa PEG涂层的PDA-PEG2000胶束在注射后24小时内,肿瘤摄取量接近注射剂量的3%。同时,通过与[18F]-荧光脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描的共定位,证实了PDA胶束在肿瘤中的摄取,说明PDA-PEG2000胶束能够有效地靶向肿瘤并在肿瘤组织中积累。2023年,该团队将PDA-PEG2000胶束用于动脉粥样硬化的治疗中<sup>[61]</sup>。研究者通过将肝X受体(liver X receptors, LXR)激动剂前药,封装进胶束的疏水核心,使胶束在动脉粥样硬化斑块区域富集。通过体内外实验验证,该药物递送体系能有效上调LXR靶基因表达,且对脂质代谢无不良影响,展现了良好的治疗潜力和生物相容性。

在药物载体表面进行特定配体的修饰,增强其主动靶向能力,也是一种常见的直接靶向策略。2021年, Negrete等人<sup>[62]</sup>研究中制备了两种糖修饰的PDA纳米囊泡,用于携带索拉非尼。纳米囊泡由光聚合形成,具有增强的稳定性和药物载入能力,能有效提高索拉非尼的水溶性和细胞内吞效率。通过将阳离子光聚合PDA胶束与抗体-寡核苷酸耦联物非共价结合,2023年, Lehot等人<sup>[63]</sup>开发了一种新型的抗体-毒性PDA纳米粒子耦联物(antibody-toxic-nanoparticles conjugates, ATNPs)。为验证ATNPs的主动靶向能力,研究者分别进行体外和体内实验。结果显示,ATNPs对HER2阳性细胞具有高度的毒性,而对HER2阴性细胞的毒性很低;而在SKBR-3肿瘤异种移植的BALB/c小鼠模型中,ATNPs展现了显著的抗肿瘤效果,单独的阳性纳米粒子(cationic nanoparticles, cNP)则没有展现出明显的抗肿瘤效果,表明ATNPs具有良好的主动靶向递送药物的能力,并为抗体耦联药物的开发提供了新的思路。

## 4.2 智能微环境响应系统

PDA具有环境响应性,在外界环境刺激下能够改

变颜色,通过对其表面进行修饰或者改性,提高水溶性,使其能够被做成水凝胶等其他载体,可以进一步增强其对环境响应性的能力。

将肽与DA耦联,自组装后形成PDA-Pep共轭物,能够提高其水溶性并赋予其响应性特性,如图5(a)。据此, Chen等人<sup>[64]</sup>开发了一种基于聚二炔-肽类(PDA-Pep)的水凝胶。在酸性条件下, PDA-Pep的肽段上的谷氨酸侧链被质子化,减少了电荷排斥,自组装成纳米纤维,进而形成了宏观可见的水凝胶。当局部环境的pH升高时, PDA-Pep的肽段上的谷氨酸残基去质子化,产生负电荷,这种电荷排斥破坏了纳米纤维间的物理交联。因此,该体系能够对感染组织中的碱性微环境产生智能响应。当到达感染组织时, PDA段构象发生变化,导致水凝胶从蓝色变为紫色,并伴随凝胶到溶液的宏观相转变,如图5(b),同时能选择性地释放封装在水凝胶中的抗菌剂,实现对细菌感染部位的靶向治疗。研究者还将PDA-Pep水凝胶接种于猪皮上,其同样表现出了良好的pH响应性、抗菌效果以及血液相容性。

2021年, Luo团队发现PDDA能够通过光氧化生成ROS, ROS能够裂解PDDA共轭骨架的C=C和C≡C键,最终生成琥珀酸等具有良好生物相容性的小分子产物,揭示了其ROS响应性及抗炎作用<sup>[65]</sup>。将PDDA与香菇多糖(lentinan, LNT)通过共价交联形成纳米凝胶(PDDA-LNT nanogels, PLNG),可用于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的微环境调节。PDDA的共轭聚合物结构使其能够响应并中和ROS,这对于减轻AD中的氧化应激至关重要,而LNT的加入则增强了对β淀粉样蛋白(amyloid-beta, Aβ)聚集的抑制效果。PLNG展现出良好的生物相容性和生物安全性,能在AD小鼠模型中显著改善记忆和空间认知能力。此外, PLNG还能促进小胶质细胞对Aβ的吞噬,减轻神经炎症,保护神经元免受损害。因此, PLNG能够“智能”感知AD微环境中的多种病理变化(如Aβ聚集、ROS产生和炎症反应),并且在多层面上调节AD微环境<sup>[66]</sup>。

将光敏剂包载在PDDA载体中,在特定肿瘤区域照射近红外光(near-infrared light, NIR),能够进一步增强ROS响应能力,并且提高组织穿透深度,达到更好的治疗效果。本课题组团队开发了一种基于PDDA的生物模拟纳米凝胶系统(ARNGs@TMZ/ICG)<sup>[67]</sup>,用于增强脑胶质瘤(glioblastoma multiforme, GBM)的治疗效果,如图6(a)。在NIR照射下,吖啶菁绿(indocyanine green, ICG)产生ROS,触发PDDA快速降解,导致纳米凝胶解



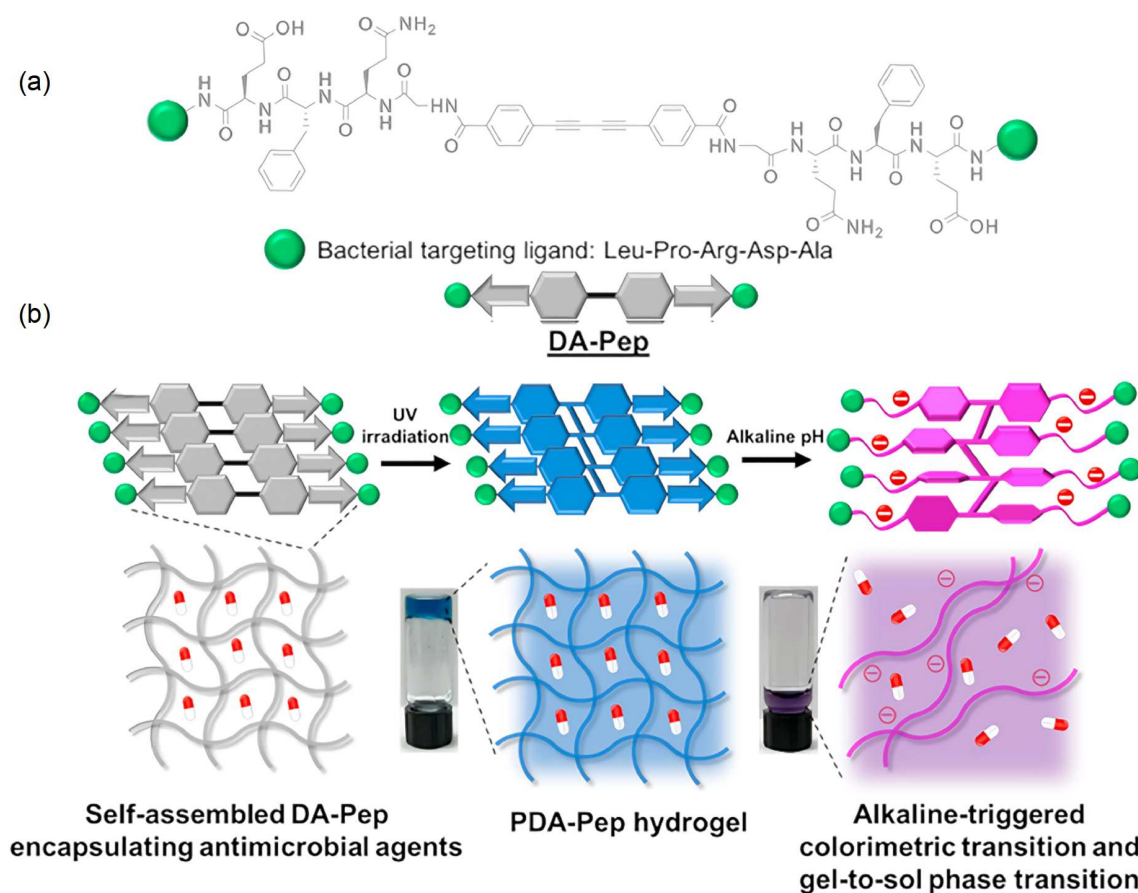


图 5 用于pH传感和抗菌的碱性响应聚二炔肽水凝胶<sup>[64]</sup>. (a) DA-Pep缀合物的化学结构. (b) 水凝胶经历碱触发的蓝色到紫色比色转变, 同时凝胶到溶胶相转变的图示

Figure 5 Alkaline-responsive polydiacetylene-peptide hydrogel for pH-sensing and on-demand antimicrobial release<sup>[64]</sup>. (a) Chemical structure of DA-Pep conjugate. (b) The hydrogel undergoes an alkali triggered blue to purple colorimetric transition, as well as an illustration of the gel to sol phase transition

体并释放药物, 如图6(b). 此外, 纳米凝胶表面被修饰有载脂蛋白E肽的红细胞膜, 以增强血液循环和肿瘤靶向性. 研究表明, 这种仿生纳米凝胶在原位U87 MG和GBM干细胞CSC2肿瘤模型中都表现出高效的抗GBM功效, 且具有良好的生物相容性和较低的毒副作用, 中位存活时间提高近三倍, 展现出其良好的抗肿瘤特性和环境响应性.

## 5 结论与展望

自Wegner1969年合成PDA材料<sup>[68]</sup>以来, 因其自身的优良性质, 几十年来, 研究者对于PDA的应用领域不断探索. 本文主要总结了近年来PDA材料在生物医学领域的研究概况, 介绍了PDA材料在拉曼成像、生物传感、组织工程、药物递送领域的国内外研究进展.

讨论了传统PDA材料在拉曼成像中应用的可行性以及缺陷, 并且介绍了一种新型的具有超强拉曼信号新型水溶性可修饰PDA材料, 其在拉曼成像、药物递送领域都有很好的应用前景. 同时, 总结了基于PDA的生物传感器的几种常用策略, 包括直接检测、间接检测等. PDA材料还可用于体内研究, PDA纳米纤维为细胞提供了类似细胞外基质的微环境, 能够促进细胞的黏附和分化, 通过与其他生物基分子耦联(如肽、糖链等), 在体内表现出良好的治疗效果. 然而, 对于PDA材料的可降解性, 前期研究较少, 2021年, 罗亮团队揭示了PDA材料在光氧化条件下的可降解性, 为PDA材料的体内生物安全性提供了明确的证据. 同时, 研究揭示了PDA材料具有清除ROS、抗炎的特性, 这使其在体内肿瘤治疗、心血管疾病、组织修复与再生、抗菌、阿

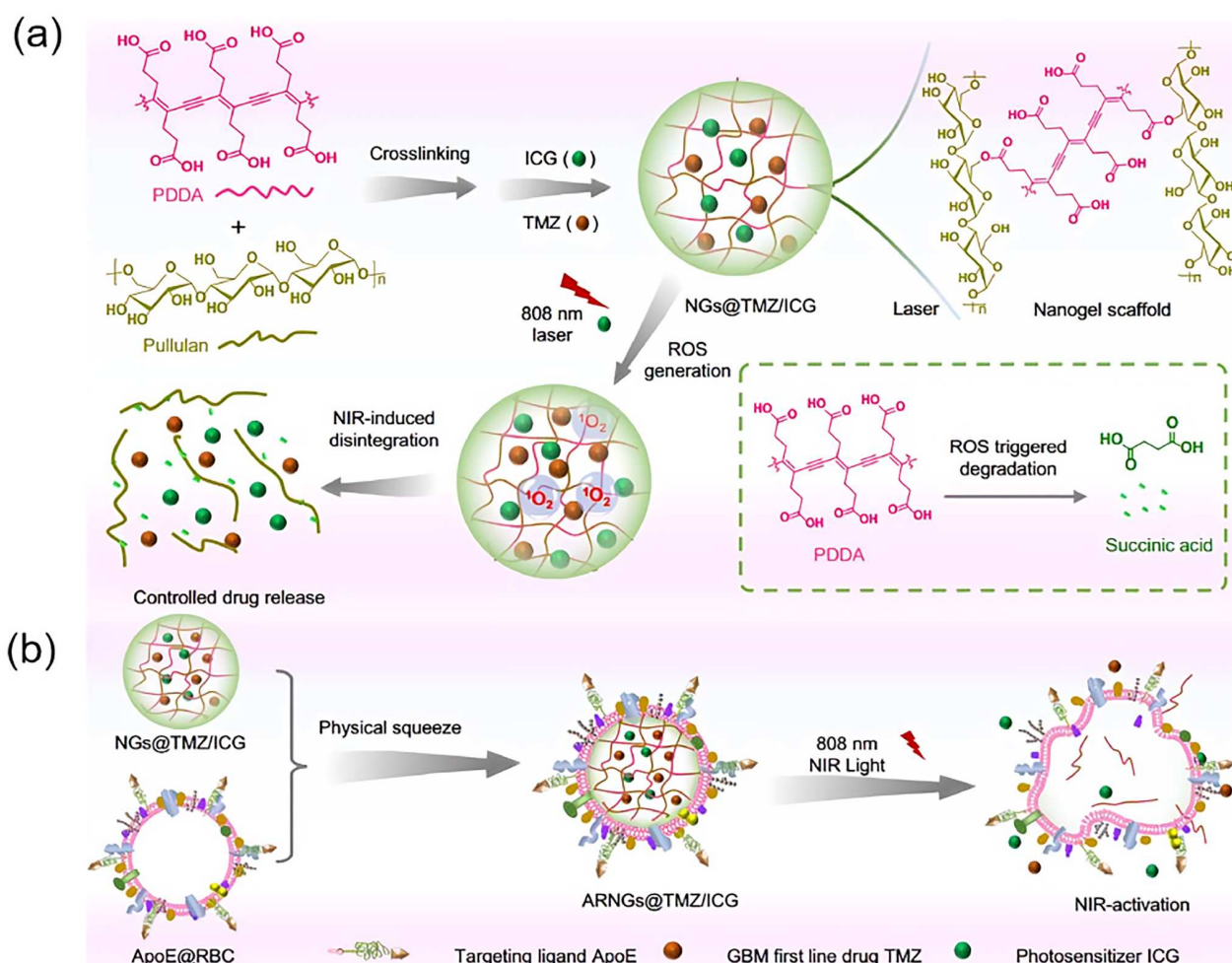


图6 近红外可激活仿生纳米凝胶能够深层肿瘤药物渗透, 抑制原位胶质母细胞瘤<sup>[67]</sup>。(a) 纳米凝胶的合成及其近红外诱导分解的示意图; (b) 载脂蛋白E肽修饰的红细胞膜伪装ARNGs@TMZ/ICG的示意图和NIR诱导的纳米凝胶变形

Figure 6 Near infrared-activatable biomimetic nanogels enabling deep tumor drug penetration inhibit orthotopic glioblastoma<sup>[67]</sup>. (a) Schematic diagram of the synthesis and near-infrared induced decomposition of nanogels. (b) Schematic illustration of camouflaging ARNGs@TMZ/ICG by ApoE peptide-decorated erythrocyte membranes and NIR-induced deformation of the nanogels

尔茨海默病治疗等领域都有很好的应用前景。除此之外, PDA材料在光疗中也存在着显著的优势。首先, 其自身就具备光响应性(氧气存在时)以及产生ROS的能力; 其次, 通过对其官能团修饰(如碘修饰), 能将其吸收光谱扩展到近红外区域, 这使其在光动力治疗中具有

极大的前景<sup>[69]</sup>; 并且, 具有单碘原子侧链的PDA, 能将光能转化为热量杀伤肿瘤, 增加穿透深度, 实现光动力-光热的协同治疗。总之, PDA材料具有诸多优良的性质, 在许多领域都有很好的应用, 也期待未来能开发出PDA材料更多的生物学功能和应用场景。

## 参考文献

- 1 Yang G, Lv F, Wang B, et al. Multifunctional non-viral delivery systems based on conjugated polymers. *MacroMol Biosci*, 2012, 12: 1600–1614
- 2 Yin M, Zhao L, Liu S, et al. Conjugation length-dependent Raman scattering intensity of conjugated polymers. *Macromol Rapid Commun*, 2023, 44: 2300412
- 3 Yu Z, MuYu C, Xu H, et al. Recent progress in the design of conjugated polydiacetylenes with reversible thermochromic performance: a review. *Polym Chem*, 2023, 14: 2266–2290

- 4 Lauher J W, Fowler F W, Goroff N S. Single-crystal-to-single-crystal topochemical polymerizations by design. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 1215–1229
- 5 Néabo J R, Tohondjona K I S, Morin J F. Topochemical polymerization of a diarylbutadiyne derivative in the gel and solid states. *Org Lett*, 2011, 13: 1358–1361
- 6 Wegner G. Topochemical polymerization of monomers with conjugated triple bonds. *Makromol Chem*, 1972, 154: 35–48
- 7 Heo J M, Kim Y, Han S, et al. Chromogenic tubular polydiacetylenes from topochemical polymerization of self-assembled macrocyclic diacetylenes. *Macromolecules*, 2017, 50: 900–913
- 8 Gao Y, Feng W, Sun Y, et al. Regulating the self-assembly of rigid 2D ribbon-like amphiphilic homopolymer via tailoring its holistic conformation. *Sci China Chem*, 2023, 66: 2339–2346
- 9 Gu C, Geng Y, Zheng F, et al. Rapid evaluation of gold nanoparticle–lipid membrane interactions using a lipid/polydiacetylene vesicle sensor. *Analyst*, 2020, 145: 3049–3055
- 10 Huang Z, He Z, Ding B, et al. Photoprogrammable circularly polarized phosphorescence switching of chiral helical polyacetylene thin films. *Nat Commun*, 2022, 13: 7841
- 11 Petřkovský L, Kuřitka I, Zedník J, et al. Revival of polyacetylenes in electronics: green light-emitting diodes. *Macromolecules*, 2024, acs.macromol.4c00862
- 12 Qian X, Städler B. Recent developments in polydiacetylene-based sensors. *Chem Mater*, 2019, 31: 1196–1222
- 13 Wang S H. Preparation, characterization and biomedical applications of amine-based side-chain polydiyne materials (in Chinese). Master Thesis. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2023 [王少华. 胺基侧链聚二炔材料的制备、表征及生物医学应用研究. 硕士学位论文. 武汉: 华中科技大学, 2023]
- 14 Carpick R W, Sasaki D Y, Burns A R. First observation of mechanochromism at the nanometer scale. *Langmuir*, 2000, 16: 1270–1278
- 15 Zhao Y, Slepko A D, Akoto C O, et al. Synthesis, structure, and nonlinear optical properties of cross-conjugated perphenylated *iso*-polydiacetylenes. *Chem Eur J*, 2004, 11: 321–329
- 16 Chance R R, Baughman R H, Müller H, et al. Thermochromism in a polydiacetylene crystal. *J Chem Phys*, 1977, 67: 3616–3618
- 17 Charych D, Cheng Q, Reichert A, et al. A ‘litmus test’ for molecular recognition using artificial membranes. *Chem Biol*, 1996, 3: 113–120
- 18 Chen S W, Chen X, Li Y, et al. Polydiacetylene-based colorimetric and fluorometric sensors for lead ion recognition. *RSC Adv*, 2022, 12: 22210–22218
- 19 Soos Z G, Galvão D S, Etemad S. Fluorescence and excited-state structure of conjugated polymers. *Adv Mater*, 2004, 6: 280–287
- 20 Filhol J S, Deschamps J, Dutremez S G, et al. Polymorphs and colors of polydiacetylenes: a first principles study. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 6976–6988
- 21 Fang F, Meng F, Luo L. Recent advances on polydiacetylene-based smart materials for biomedical applications. *Mater Chem Front*, 2020, 4: 1089–1104
- 22 Jung Y K, Kim T W, Park H G, et al. Specific colorimetric detection of proteins using bidentate aptamer-conjugated polydiacetylene (PDA) liposomes. *Adv Funct Mater*, 2010, 20: 3092–3097
- 23 Lebègue E, Farre C, Jose C, et al. Responsive polydiacetylene vesicles for biosensing microorganisms. *Sensors*, 2018, 18: 599
- 24 Shin M J, Shin J S. Chromatic response of cationic polydiacetylene vesicles induced by permeation of target compound. *J Appl Polym Sci*, 2020, 137: 49355
- 25 Takami K, Kuwahara Y, Ishii T, et al. Significant increase in conductivity of polydiacetylene thin film induced by iodine doping. *Surf Sci*, 2005, 591: L273–L279
- 26 Theodorou I, Anilkumar P, Lelandais B, et al. Stable and compact zwitterionic polydiacetylene micelles with tumor-targeting properties. *Chem Commun*, 2015, 51: 14937–14940
- 27 Yan X, An X. Thermal and photic stimuli-responsive polydiacetylene liposomes with reversible fluorescence. *Nanoscale*, 2013, 5: 6280–6283
- 28 Benson S, de Moliner F, Tipping W, et al. Miniaturized chemical tags for optical imaging. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202204788
- 29 Dodo K, Fujita K, Sodeoka M. Raman spectroscopy for chemical biology research. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 19651–19667
- 30 Hang Y, Boryczka J, Wu N. Visible-light and near-infrared fluorescence and surface-enhanced Raman scattering point-of-care sensing and bio-imaging: A review. *Chem Soc Rev*, 2022, 51: 329–375
- 31 Huang Q, Wu W, Ai K, et al. Highly sensitive polydiacetylene ensembles for biosensing and bioimaging. *Front Chem*, 2020, 8: 565782
- 32 Yamakoshi H, Dodo K, Okada M, et al. Imaging of EdU, an alkyne-tagged cell proliferation probe, by Raman microscopy. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 6102–6105
- 33 Zeng M J, Ma W W, Tang Y C, et al. Advances in Raman spectroscopy for cellular imaging (in Chinese). *J Analyt Test*, 2024, 43: 95–106 [曾敏静, 马玮玮, 唐浴尘, 等. 拉曼光谱在细胞成像中的研究进展. 分析测试学报, 2024, 43: 95–106]
- 34 Kim S, Kim B H, Hong Y K, et al. *In situ* enhanced Raman and photoluminescence of bio-hybrid Ag/polymer nanoparticles by localized surface



- plasmon for highly sensitive DNA sensors. *Polymers*, 2020, 12: 631
- 35 Jones R R, Hooper D C, Zhang L, et al. Raman techniques: fundamentals and frontiers. *Nanoscale Res Lett*, 2019, 14: 231
- 36 Camp Jr C H, Cicerone M T. Chemically sensitive bioimaging with coherent Raman scattering. *Nat Photon*, 2015, 9: 295–305
- 37 Araujo C F, Nolasco M M, Ribeiro A M P, et al. Identification of microplastics using Raman spectroscopy: latest developments and future prospects. *Water Res*, 2018, 142: 426–440
- 38 Gomes A S L, Moura A L, de Araújo C B, et al. Recent advances and applications of random lasers and random fiber lasers. *Prog Quantum Electron*, 2021, 78: 100343
- 39 Hu F, Shi L, Min W. Biological imaging of chemical bonds by stimulated Raman scattering microscopy. *Nat Methods*, 2019, 16: 830–842
- 40 Luan F, Gu B, Gomes A S L, et al. Lasing in nanocomposite random media. *Nano Today*, 2015, 10: 168–192
- 41 Tian S, Li H, Li Z, et al. Polydiacetylene-based ultrastrong bioorthogonal Raman probes for targeted live-cell Raman imaging. *Nat Commun*, 2020, 11: 81
- 42 Li M, Tian S, Meng F, et al. Continuously multiplexed ultrastrong Raman probes by precise isotopic polymer backbone doping for multidimensional information storage and encryption. *Nano Lett*, 2022, 22: 4544–4551
- 43 Charych D H, Nagy J O, Spevak W, et al. Direct colorimetric detection of a receptor-ligand interaction by a polymerized bilayer assembly. *Science*, 1993, 261: 585–588
- 44 Lee G, Kim B, Jang I, et al. Rapid detection of *Salmonella* using an aptamer-functionalized PDA liposome sensor with naked-eye colorimetric sensing. *Mater Adv*, 2024, 5: 2400–2410
- 45 Kim C, Han B H, Kim D, et al. Multi-target polydiacetylene liposome-based biosensor for improved exosome detection. *Sens Actuat B-Chem*, 2022, 355: 131286
- 46 Zhou J, Duan M, Huang D, et al. Label-free visible colorimetric biosensor for detection of multiple pathogenic bacteria based on engineered polydiacetylene liposomes. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 606: 1684–1694
- 47 Bhattacharjee A, Goodall E, Popat K C, et al. Selective detection of Gram-negative bacteria and antibacterial properties of colorimetric polydiacetylene nanofibers. *J Mater Sci*, 2023, 58: 8261–8273
- 48 Tao C, Wang J, Zhu Y, et al. A highly sensitive fluorescence biosensor for aflatoxins B1 detection based on polydiacetylene liposomes combined with exonuclease III-assisted recycling amplification. *Microchim Acta*, 2024, 191: 397
- 49 Kim R, Mun B, Lim S, et al. Colorimetric detection of HER2-overexpressing-cancer-derived exosomes in mouse urine using magnetic-polydiacetylene nanoparticles. *Small*, 2024, 20: 2307262
- 50 Farag M M. Recent trends on biomaterials for tissue regeneration applications: review. *J Mater Sci*, 2023, 58: 527–558
- 51 Langer R, Vacanti J P. Tissue engineering. *Science*, 1993, 260: 920–926
- 52 Haridas V, Sadanandan S, Collart-Dutilleul P Y, et al. Lysine-appended polydiacetylene scaffolds for human mesenchymal stem cells. *Biomacromolecules*, 2014, 15: 582–590
- 53 Xu F, Kang T, Deng J, et al. Functional nanoparticles activate a decellularized liver scaffold for blood detoxification. *Small*, 2016, 12: 2067–2076
- 54 Ergene C, Yasuhara K, Palermo E F. Biomimetic antimicrobial polymers: recent advances in molecular design. *Polym Chem*, 2018, 9: 2407–2427
- 55 Jahnke E, Weiss J, Neuhaus S, et al. Synthesis of diacetylene-containing peptide building blocks and amphiphiles, their self-assembly and topochemical polymerization in organic solvents. *Chem Eur J*, 2009, 15: 388–404
- 56 Wen H, Chen X, Wang Y, et al. Proteinic artificial skin with molecularly encoded coloration. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14: 39322–39331
- 57 Lim S, Cordova D L M, Robang A S, et al. Thermochromic behavior of polydiacetylene nanomaterials driven by charged peptide amphiphiles. *Biomacromolecules*, 2023, 24: 4051–4063
- 58 Sudarshan T R, Lim S, Li J, et al. Cooperative  $\beta$ -sheet coassembly controls intermolecular orientation of amphiphilic peptide-polydiacetylene conjugates. *Solid State Nucl Magn Reson*, 2024, 133: 101959
- 59 Costamagna F, Hillaireau H, Vergnaud J, et al. Nanotoxicology at the particle/micelle frontier: influence of core-polymerization on the intracellular distribution, cytotoxicity and genotoxicity of polydiacetylene micelles. *Nanoscale*, 2020, 12: 2452–2463
- 60 Mackiewicz N, Gravel E, Garofalakis A, et al. Tumor-targeted polydiacetylene micelles for *in vivo* imaging and drug delivery. *Small*, 2011, 7: 2786–2792
- 61 Jamgotchian L, Devel L, Thai R, et al. Targeted delivery of LXR-agonists to atherosclerotic lesions mediated by polydiacetylene micelles. *Nanoscale*, 2023, 15: 18864–18870
- 62 Negrete M, Romero-Ben E, Gutiérrez-Valencia A, et al. PDA-based glyconanomicelles for hepatocellular carcinoma cells active targeting via mannose and asialoglycoprotein receptors. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4: 4789–4799
- 63 Lehot V, Neuberg P, Ripoll M, et al. Targeted anticancer agent with original mode of action prepared by supramolecular assembly of antibody oligonucleotide conjugates and cationic nanoparticles. *Pharmaceutics*, 2023, 15: 1643
- 64 Chen W, Hazoor S, Madigan R, et al. Alkaline-responsive polydiacetylene-peptide hydrogel for pH-sensing and on-demand antimicrobial release.

- [Mater Today Adv](#), 2022, 16: 100288
- 65 Tian S, Yue Q, Liu C, et al. Complete degradation of a conjugated polymer into green upcycling products by sunlight in air. [J Am Chem Soc](#), 2021, 143: 10054–10058
- 66 Xin Y, Fang F, Yue Q, et al. Microenvironment modulating nanogels by Shiitake-derived lentinan and a reactive oxygen species scavenging conjugated polymer for the treatment of Alzheimer's disease. [Nano Today](#), 2024, 55: 102178
- 67 Zhang D, Tian S, Liu Y, et al. Near infrared-activatable biomimetic nanogels enabling deep tumor drug penetration inhibit orthotopic glioblastoma. [Nat Commun](#), 2022, 13: 6835
- 68 Wegner V G. Topochemische reaktionen von monomeren mit konjugierten dreifachbindungen. II. Mitt.: eine topochemische farb- und vernetzungsreaktion bei polymeren mit konjugierten acetylengruppen im grundbaustein. [Makromol Chem](#), 2003, 134: 219–229
- 69 Zhao D, Zhang L, Yin M, et al. Atomic-iodine-substituted polydiacetylene nanospheres with boosted intersystem crossing and nonradiative transition through complete radiative transition blockade for ultraeffective phototherapy. [Aggregate](#), 2024, 5: e576

Summary for “聚二炔材料在生物医学领域的研究进展”

## Recent research progress of polydiacetylene materials for biomedical applications

Yufei Liu & Liang Luo\*

National Research Center for Nanopharmaceutical Engineering Technology, School of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China

\* Corresponding author, E-mail: [liangluo@hust.edu.cn](mailto:liangluo@hust.edu.cn)

Polydiacetylene (PDA) materials are a class of conjugated polymeric materials with alternating carbon-carbon double (C=C) and triple (C≡C) bonds, synthesized by the oriented regular arrangement of DA monomers using solid-state topochemical polymerization, which have unique optical properties and colorimetric capabilities. The newly synthesized PDA exhibits blue color and non-fluorescent properties, and when it is exposed to environmental stimuli, such as changes in pH, temperature, electrical stress, mechanical stress, etc., it will undergo a transition from blue to red, generating PDA with red phase and obvious fluorescence, which is a characteristic that makes it widely used in the field of biosensing. Meanwhile, the Raman spectrum of PDA is located in the cellular silent region (1800–2800  $\text{cm}^{-1}$ ), which is not interfered by biological macromolecules such as proteins and nucleic acids, etc. The molecular structure of the traditional PDA restricts the enhancement of its Raman signal, and to obtain effective SRS imaging in living cells, it is necessary to couple the imaging technique with intrinsically Raman-active molecular probes. In this paper, a water-soluble and functionalizable PDA material is introduced, which exhibits superb Raman signal and ultra-high sensitivity, and can target different cells after surface modification, and also performs deep tissue imaging after synergizing the Raman imaging technique with two-photon imaging, highlighting its great application prospects in the imaging field.

Due to the easy modification of PDA, coupling the target with PDA can realize direct biosensing or improve the targeting effect of drug delivery; PDA also shows good biomimetic properties, through the doping of biomolecules or the design of its molecular structure, it is prepared into liposomes, nanofibers and other forms, which can respond to changes in the biological environment, and has good potential for use in the fields of indirect biosensing, tissue engineering, and drug delivery. Meanwhile, we also found that PDA materials generate reactive oxygen species under photo-oxidation conditions and degrade themselves into non-toxic small molecules such as succinic acid, which are ROS-responsive and degradable, and can be made into smart microenvironmental drug delivery systems or degradable tissue scaffolds, which have obvious advantages in the fields of *in vivo* tumor therapy, cardiovascular therapy, and tissue repair.

In this review, we introduce the synthesis methods, structural properties, and excellent biochemical and optoelectronic properties of PDA materials, summarize their recent progress in the fields of Raman imaging, biosensing, tissue engineering, and drug delivery, and reveal the multifunctionality of PDA materials as well as their advantages in the diagnosis and treatment of diseases to show the value of the application of PDA materials in the biomedical field.

**polydiacetylene, conjugated polymers, colorimetric, Raman imaging, biosensing**

doi: [10.1360/TB-2024-1231](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1231)