

# 刺激响应型农药控释剂的研发与应用进展

申越<sup>1,2</sup>, 王琰<sup>1</sup>, 崔博<sup>1</sup>, 赵翔<sup>1</sup>, 崔海信<sup>1\*</sup>

(1. 中国农业科学院 农业环境与可持续发展研究所, 北京 100081; 2. 北京林业大学 林木生物质化学北京市重点实验室, 北京 100083)

**摘要:** 农药的长期低效使用增加了农业生产成本, 造成大量农药流失, 威胁食品安全与生态环境。利用农药缓控释技术对现有农药剂型进行改进是提高农药利用率的有效措施。刺激响应聚合物作为新兴载体, 可以感受周边环境变化, 从而响应并靶向控制释放有效成分。这类材料作为农药运载体的研究则处于起步阶段, 仍然有一系列的因素限制着这类材料在农药控释领域的发展, 比如: 载体成本、药物负载性能、体系稳定性、加工工艺的普适性及应用等。该文综述了刺激响应聚合物应用于农药控释领域的研发现状, 并对该类农药控释剂的应用前景进行了展望。

**关键词:** 刺激响应; 功能聚合物; 农药; 控制释放

中图分类号: TQ459 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214(2020)05-0876-08

## Research and application progress of stimuli-responsive pesticide controlled-release formulations

SHEN Yue<sup>1,2</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, CUI Bo<sup>1</sup>, ZHAO Xiang<sup>1</sup>, CUI Haixin<sup>1\*</sup>

(1. Institute of Environment and Sustainable Development in Agriculture, Chinese Academic of Agriculture Sciences, Beijing 100081, China; 2. Beijing Key Laboratory of Lignocellulosic Chemistry, Beijing Forestry University, Beijing 100083, China)

**Abstract:** The long-term inefficient use of pesticides increases the cost of agricultural production, results in a large loss of pesticides, and threatens food safety and ecological environment. It is an effective measure to improve the efficiency of pesticide utilization by using pesticide controlled release technology. Stimuli-responsive polymers are a class of emerging carrier materials that sense and respond to changes in the surrounding environment to achieve targeted controlled release of active ingredients. The research of these materials as pesticide carriers is still in its infancy, and there are still a series of factors restricting their development in the field of controlled release of pesticides, such as carrier cost, drug load performance, system stability, universality of processing technology and its application. We review the research progress and application status of stimuli-responsive polymers in the field of controlled release of pesticides and discuss the application prospect.

**Key words:** stimuli-response; functional polymer; pesticide; controlled release

农药是抵御病虫害等生物灾害, 确保国家粮食生产稳定, 保证农产品产量和质量的重要农用化学品。然而, 在田间喷施过程中, 传统农药剂型中 70%~90% 的有效成分会流失。以被保护的农作物为实际靶标, 有效利用率仅为 30%; 以有害生物的实际

受药量测算, 有效利用率极低, 不足 0.1%。农药有效成分因防治靶标体周边环境的水分、光照和微生物等发生降解, 致使实际使用浓度低至有效浓度, 从而失效。因此, 为有效控制生物灾害需要多次喷洒。这不仅导致环境中的农药大量残留和累积, 造

收稿日期: 2019-10-09; 定用日期: 2019-12-26; DOI: 10.13550/j.jxhg.20190945

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助 (BJFUKF201910); 国家重大研发计划项目 (2016YFD0200500; 2018YFD0200210); 水体污染控制与治理科技重大专项 (2017ZX07101-003)

作者简介: 申越 (1989—), 女, 助研, E-mail: shenyue@caas.cn. 联系人: 崔海信 (1963—), 男, 研究员, E-mail: cuihaixin@caas.cn.

成环境污染,同时也导致严重的食品安全问题。造成农药的有效利用率低的原因有很多,常规农药制剂脱靶流失及使用技术落后是主要因素之一<sup>[1-3]</sup>。因此,通过使用新材料和新技术,构建新型高效农药载药系统,提高农药有效利用率和持效期,降低其在非靶标处的残留和累积,是目前亟待解决的问题。

中国农药剂型正日趋向水基化、无尘化和控制释放等高效、安全的方向转变,并严格限制有毒有害溶剂和助剂的运用。其中,利用农药缓控释技术对现有农药剂型进行改进,是降低农药流失、提高农药利用率的有效措施。首先,农药缓控释剂是以最为安全、有效、低成本的方法控制有害生物<sup>[4]</sup>,通过载体的包封,能够提高环境敏感型有效成分的化学稳定性和生物活性。其次,缓控释技术可有效地延长相同剂量农药的持效期,有利于减少农药的喷施次数和用量,显著降低农药的残留和环境污染。再次,缓控释技术可减低农药的毒性和药害,提高对使用者和非靶标生物的安全性<sup>[5]</sup>。

智能材料通过感知周边环境的变化,如温度、pH和光照等,从而引起其物理化学特性和功能状态发生明显转变,并反馈出可被检测或可视的信号<sup>[6-9]</sup>。借助这种特性转变能够开发多种功能材料。刺激响应聚合物(Stimuli-responsive polymer)属于一种智能材料,是近期逐步发展起来的新型功能性聚合物高分子材料<sup>[10-12]</sup>。刺激响应聚合物能够快速响应外部环境带来的物理/化学刺激(如温度、pH、氧化还原、光、磁场和酶等),引起聚合物在结构、物理和化学性能上的变化<sup>[13-15]</sup>,基本的信号传输模式如图1所示。具有特定结构的聚合物分子被外界环境刺激后,分子结构发生转变,进而功能发生变化,将可被检测或可视化的理化参数有效反馈<sup>[10]</sup>。将刺激响应性聚合物应用于农药剂型加工领域,研发能对环境刺激做出响应的新型农药控释剂,是农药制剂开发的一个极具前景的研究方向。目前,国内外的相关研究处于起步阶段,受到工艺和成本等诸多因素制约,尚未实现规模化应用。本文综述了刺激响应载体材料在农药控释领域的研发应用,旨在说明此类功能材料在农药控释剂开发及应用中的有效性和必要性。

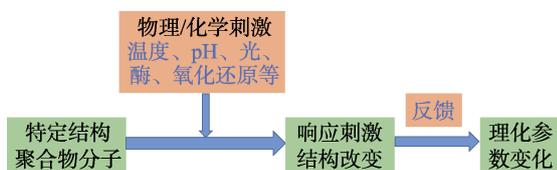


图1 刺激响应性聚合物的有效响应模式

Fig. 1 Effective response patterns of stimuli-responsive polymers

## 1 刺激响应性聚合物

### 1.1 温度响应性聚合物

温度响应聚合物是能对外界温度变化作出有效响应的一类聚合物。当前,研究人员对这类智能材料的开发集中于具有最低临界溶解温度(lower critical solution temperature, LCST)的水溶性聚合物。其特异性响应过程中会伴随显著的流体力学体积变化。例如,当环境温度超过LCST时,聚合物在水体系中由溶解转变为不溶;当环境温度低于LCST时,聚合物又可以重新溶解。由温度响应性聚合物制成的水凝胶载体在高于LCST的环境中,凝胶会从溶胀状态转为收缩状态,由此表现出显著的温度响应性<sup>[16-17]</sup>。目前,研究较多的具有LCST的聚合物主要是N取代的聚酰胺类、聚醚类以及寡聚乙二醇类。

在N取代的聚酰胺类聚合物中,具有良好生物相容性的聚N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)的LCST为32℃,由于和人体温度比较接近,成为研究的热点<sup>[18-22]</sup>。PNIPAM的相转变机理如图2所示。此外,聚N-正丙基丙烯酰胺(PNPPAM)、聚N-环丙基丙烯酰胺(PNCPAM)和聚N-异丙基甲基丙烯酰胺(PNIPMAM)等的研究也较多。聚醚类聚合物中聚氧乙烯醚(PEO)、聚氧丙烯醚(PPO)和聚乙烯甲基醚(PVME)的研究较多。其中,PPO的相转变温度较宽,PVME的LCST有两个不同值。寡聚乙二醇类聚合物因生物相容性好且低毒,成为医药领域的研究热点之一<sup>[23-26]</sup>。寡聚乙二醇类聚合物的链段长度可设计,并且可以改性端基的组成和整体共聚物的结构,可以有效调控聚合物的LCST,因此,具有更加广阔的应用前景<sup>[27-29]</sup>。

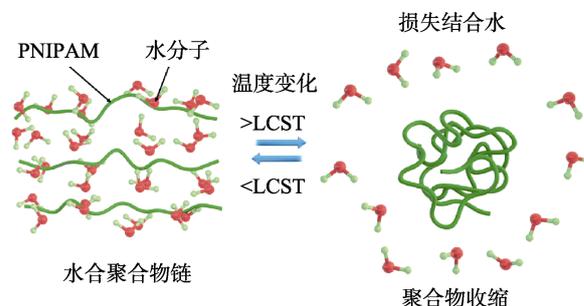


图2 PNIPAM的相转变机理

Fig. 2 Mechanism of PNIPAM hydrophilic and hydrophobic transition

### 1.2 光响应性聚合物

光能清洁环保,具有很多优异特性如远程可控性和瞬时性,因此,光响应聚合物受到广泛的关注<sup>[30-32]</sup>。

光响应性聚合物中分子或官能团在光作用下发生物理或化学变化,并产生结构和形态变化,从而表现出特定的功能。根据在光参量作用下,聚合物的转变性能是否可逆,可将光响应性聚合物分为可逆和非可逆两种。其中,偶氮苯基团(偶极矩、尺寸和形状的改变)和苯并螺吡喃基团(形成两性离子)为可逆性转变。三苯基甲烷基团(产生离子解离)为不可逆转变。这些可逆与非可逆性转变能进而诱导体系的化学、力学、光学性质的转变<sup>[33]</sup>。其中,偶氮苯类衍生物是受到广泛关注的一类光响应聚合物;其响应机理为在光照作用下偶氮苯的顺反式异构化;反式偶氮苯热力学稳定,受光照影响,转变为顺式结构;而顺式偶氮苯热力学不稳定,可自发或通过光照转变为反式结构。

何帅等<sup>[34]</sup>利用聚乙二醇单甲醚(mPEG)、马来酸酐和对氨基偶氮苯构建了具有可逆光响应的偶氮苯聚合物(AZOPEG)。当波长 365 nm 的紫外光照射时,AZOPEG 可以进行明显的顺反异构化反应。因此,这种聚合物具有优异的紫外光响应性。相反,马来酸酐改性的无偶氮苯基团的聚乙二醇则不能发生以上类似的响应。马荣等<sup>[35]</sup>制备了具有羟基和烷氧硫基的 4-羟基-4'-(*n*-硫基烷氧基)偶氮苯(*n*=3、4、5、6、8)单体,具有光响应特性。通过改变反应条件制备了不同链长的偶氮苯单体,并通过核磁分析表征了单体的结构。此外,通过一级反应动力学方程对单体的光异构化过程进行了拟合分析。结果表明,不同链长对单体异构化有重要影响,随着链段的延长,异构化速率显著降低。

### 1.3 pH 响应性聚合物

人体微环境的 pH 差异,为 pH 响应性聚合物做载体靶向释药提供了基础。根据释药机制的不同,可将 pH 响应性聚合物分为三类。一是基于共价键的 pH 响应性聚合物。其中,亚胺键(C=N—)和腙键(—NH—N=)是典型的酸敏性共价键,可直接与药物连接或对载体表面进行修饰,在酸性条件下释放药物<sup>[36-37]</sup>。缩醛(酮)与醛(酮)缩合产物以及酯键在酸性条件下容易水解,也是很好的 pH 响应性共价键。二是基于分子间作用力的 pH 响应性聚合物,分子间作用力包括静电引力、氢键、 $\pi$ - $\pi$ 堆积效应和主客体作用等<sup>[38-40]</sup>。这些作用力可单独发挥作用或协同释放药物,协同作用将是今后的研究重点。三是基于物理结构变化的 pH 响应性聚合物。其中研究较多的是通过聚合物的体积在收缩和溶胀状态的变化达到释放药物的目的,如丙烯酸类、聚氨基酸类、壳聚糖等(图 3)<sup>[41-42]</sup>。

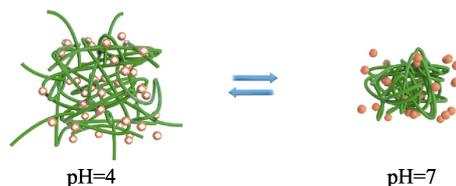


图 3 不同 pH 下微凝胶体积变化和药物释放

Fig. 3 Changes in microgel volume and drug release at different pH values

### 1.4 氧化还原性聚合物

氧化还原性聚合物能在电化学作用下基团发生氧化态到还原态的可逆转变,如二芳基乙烯、二茂铁、二硫化物等<sup>[43]</sup>。其中,氧化还原刺激中最常用的官能团是双硫键,这是因为其在正常的机体环境中能够稳定存在,而与还原剂如谷胱甘肽(GSH)或二硫苏糖醇(DTT)作用则得到硫醇。机体细胞内的 GSH 浓度显著高于细胞外 GSH 浓度,这种差异造成了细胞内的谷胱甘肽具有还原性,而细胞外的谷胱甘肽不具备还原性<sup>[44]</sup>。

YANG 等<sup>[45]</sup>将双硫键与氢键相结合,制备了聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸三嵌段聚合物,由这种共聚物自组装制得的胶束在药物控释过程中表现了氧化还原响应特性。ZHANG 等<sup>[46]</sup>通过双硫键链接抗癌药物紫杉醇(DTX),制得了聚乙二醇-聚己内酯-SS-紫杉醇(mPEG-PCL-SS-DTX)聚合物纳米载药胶束,具有氧化还原响应性。

### 1.5 酶响应性聚合物

酶响应材料指在酶的选择性催化作用下可以发生宏观跃迁的一类智能材料。酶响应性载体材料包括酶响应聚合体、纳米粒子和水凝胶等,其研究与开发正越来越受到重视。酶响应性聚合物被广泛应用于诊断、再生医药和药物控释等领域<sup>[47]</sup>。酶响应性聚合物与酶催化反应的有效结合,使其具有更强的触发特异性和选择性,进而拓宽了材料设计的灵活性和应用范围。

HU 等<sup>[48]</sup>对酶响应聚合物组装体、纳米颗粒和水凝胶的最新研究进展进行了综述,详述了酶刺激引发的聚合物的自组装和聚合、纳米颗粒的崩解和结构重组,以及酶触发的溶胶-凝胶和凝胶-溶胶转换这 3 种不同体系,并探讨了其在药物控释、生物催化、成像、传感和诊断等领域的应用前景。

刺激响应性聚合物作为药物载体时,通常可根据不同的制备方法,得到囊、球、胶束、凝胶等不同载体形态。负载有效成分的模式也包括吸附、包埋、偶联或镶嵌等物理或化学结合方式。而药物递送体系对刺激信号的接收和响应则主要取决于载体材料的相应官能团。在生物医药领域,这类材料作为药物运载体的研究已相当广泛,在癌症的靶向治

疗方面更是颇具成效。而在农药控释领域的应用则刚刚处于起步阶段,逐渐引起研究者的关注。

## 2 刺激响应型农药控释剂

当作物受到有害生物危害,由于有害生物与作物之间的相互作用,两者均会受到如酶、pH、氧化还原、光和温度等环境刺激变化。若将农药分子与刺激响应性载体材料结合,开发刺激响应型农药控释剂,利用环境刺激靶向地释放出农药分子,可高效经济地控制有害生物的危害。这种刺激响应型农药控释剂不仅具有控释剂的特点,又被赋予了环境响应的特性。随着高分子缓控释材料领域的不断发展,天然或者改性高分子材料作载体用于农药的控制释放已经取得了可喜的研究成果。其中,具有良好的生物相容性和生物可降解性的天然高分子材料成为农药控释剂载体的研究热点。这类农药缓控释剂型的开发,延长了现有农药的使用期,降低了对环境的污染,迎合了环境保护的需要。另外,使用新的材料和加工技术改进农药品种将赋予旧品种新生命力,是重大的变革应用。

### 2.1 温度响应型农药控释剂

王宁等<sup>[49]</sup>采用 *N*-异丙基丙烯酰胺 (NIPAM) 和丙烯酸丁酯 (BA) 的共聚物为载体,通过乳液聚合法制得了温度响应型吡唑醚菌酯微胶囊。吡唑醚菌酯微胶囊具有显著的温度响应特性,其 LCST 为 28.2 °C。当外部环境温度高于 28.2 °C 时,能够加速活性成分的释放,而低于该温度时则其释放行为受到了抑制。

WEN 等<sup>[50]</sup>以无机碳酸钙纳米颗粒为模板,通过溶胶-凝胶法制得直径约为 100 nm、孔径约为 4.5 nm 的多孔空心二氧化硅纳米颗粒 (PHSNs) 并负载阿维菌素,研究了阿维菌素的控释行为。通过比表面积测试、热重分析和近红外光谱分析对负载阿维菌素 (Av-PHSN) 的样品进行了表征。结果表明,采用简单的浸没加载方法,包裹在 PHSN 载体上的阿维菌素含量可达 58.3%,且吸附在 Av-PHSN 载体上的阿维菌素大部分为物理吸附。阿维菌素可能被吸附在 PHSN 载体的外表面、孔通道和内部,从而导致 Av-PHSN 样品的多阶段持续释放模式,并且 pH 或温度的升高均能加剧阿维菌素的释放。

CHI 等<sup>[51]</sup>以凹凸棒土 (ATP) 和碳酸氢铵为原材料,制得了一类纳米复合材料。以这类复合材料为载体与除草剂复配,开发了温度响应型农药控释剂 (图 4)。制备得到的控释剂对温度敏感,通过温度变化调节体系中纳米孔的数量,进而控制药物的释放。这种体系不仅可以提高除草剂的利用率,降

低药物用量,同时由于成本低廉、容易加工、使用方便和环保高效等优势具有广阔的应用前景。

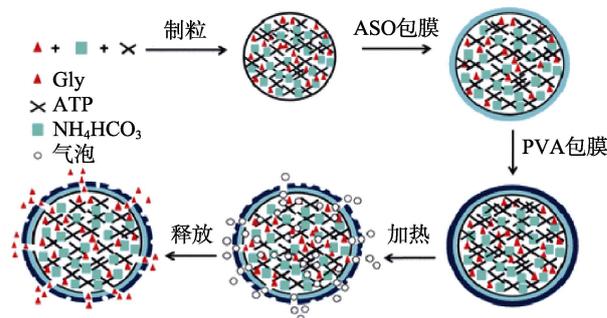


图 4 凹凸棒土纳米材料的制备流程和控释机理<sup>[51]</sup>  
Fig. 4 Schematic illustration of fabrication procedure and mechanism of ATP nanomaterials<sup>[51]</sup>

高越等<sup>[52]</sup>根据聚 *N*-正丙基丙烯酰胺的 LCST 与桃小食心虫出土高峰温度相近,通过无皂乳液聚合法制得了负载高效氯氰菊酯的温敏微球。实验探究了反应温度、*N*-正丙基丙烯酰胺、*N,N*-亚甲基双丙烯酰胺的质量浓度对微球制备工艺的影响。结果表明,当反应温度为 70 °C 时,可制得粒径为 (638.6±8.9) nm、载药量为 16.5% 和包封率为 73.6% 的高效氯氰菊酯温敏微球。同时发现,农药载药量和包封率随着单体质量浓度的增加而增大,环境温度对该微球累积释放率有显著影响。

### 2.2 光响应型农药控释剂

殷以华等<sup>[53]</sup>公开了一种光响应型农药纳米胶束的制备方法和用途。3-硝基-4-溴甲基苯甲酸与 PEG (相对分子质量 4000) 反应得中间产物 NBA-PEG。该产物与农药二氯苯氧乙酸 (2,4-D) 反应得到两亲性聚合物前体农药。随后在去离子水中超声处理,可使前体农药自组装得到光响应型农药纳米胶束。这种胶束可在避光条件下通过喷雾或喷洒作用于靶标植物的表面,然后在太阳光刺激下缓慢释放出农药,此项发明工艺简单,容易操作,适合于工业生产。

CHEN 等<sup>[54]</sup>利用生物炭、凹凸棒土 (ATP)、草甘膦 (Gly)、偶氮苯 (AZO)、氨基硅油 (ASO) 等纳米复合材料,制备了核-壳结构光响应控释除草剂颗粒 (LCHP),见图 5。其中,纳米级结构 ATP 均匀分布于生物炭的孔隙中,形成多孔的生物炭-ATP 化合物,作为载体有效负载大量 Gly 和偶氮苯,获得多孔的生物炭-ATP-Gly-偶氮苯颗粒。制备的生物炭-ATP-Gly-偶氮苯颗粒未完全被 ASO 包覆,在 ASO 包覆层中形成微孔丰富的 LCHP。在 UV-Vis 光照射下,偶氮苯分子发生反式顺式和顺式反式异构体转化,作为光驱动的“搅拌器”,通过这些纳米孔促进 LCHP 释放 Gly, LCHP 表现出良好的光响应控释性

能。其次, LCHP 对杂草叶片表面具有良好的附着性能, 这对提高杂草防治效果非常有利。此外, 共存离子 ( $\text{CO}_3^{2-}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$  和  $\text{Cl}^-$ ) 和 pH 对 LCHP 在水中的释放几乎没有影响, 证明这项技术具有较高的稳定性, 为控制除草剂的释放和提高除草剂的利用效率提供了一条有潜在应用前景的途径。

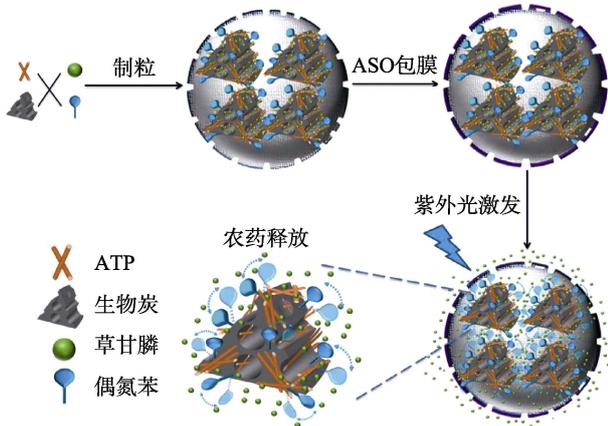


图 5 光响应控释除草剂颗粒制备流程图<sup>[54]</sup>

Fig. 5 Schematic illustration of fabrication and mechanism of LCHP<sup>[54]</sup>

TONG 等<sup>[55]</sup>使用氧化石墨烯 (GO) 和聚多巴胺 (PDA) 制备了具有黏性和刺激性的纳米复合材料, 负载恶霉灵 (hymexazol) 后得到 Hy-GO@PDA。结果表明, 具有 PDA 层的氧化石墨烯具有高的恶霉灵负载能力。该体系表现出良好的光 and pH 响应控释性能。黏附性测试结果表明, Hy-GO@PDA 在经过模拟雨水冲洗实验后比恶霉灵水溶液表现出更好的持久性, 并且在高浓度下比恶霉灵水溶液留存更多的有效成分。最后测定了负载恶霉灵的纳米复合材料对尖镰孢菌的生物活性。结果表明, 它的抑菌活性与恶霉灵水溶液相似。因此, 带有 PDA 层的 GO 可以用作农药载体, 以解决农药低利用率和不耐冲洗的问题, 尤其是针对水溶性农药。

### 2.3 pH 响应型农药控释剂

许锐林<sup>[56]</sup>以木质素磺酸钠为载体, 通过复凝聚法制备了负载阿维菌素的微胶囊。通过优化制备工艺, 得到了载药量为 50% 和包载率为 90% 的微胶囊。此外, 对阿维菌素微胶囊性能进行了评价。结果表明, 微胶囊的缓释性能良好, 与市售微胶囊制剂相比, 具有 pH 刺激响应特性, 负载的药物随体系 pH 的变化而变化。此外, 微胶囊稳定性良好, 避光保存 30 d 后粒径及释放性能无明显变化, 且微胶囊具有明显的抗光解性能, 紫外光照射 50 h 后阿维菌素的保留率仍在 90% 左右。

QIN 等<sup>[57]</sup>通过将植酸嫁接在麦秸的表面, 使植酸麦秸吸收吡虫啉后形成 PA-WS@IM (植酸麦秸吡

虫啉), 并且研究了吡虫啉的释放机制。结果表明, 通过调节磷酸酯的酸度, 可以控制磷酸酯与植酸麦秸的动态化学键, 使吡虫啉的释放成为一个可控的过程。PA-WS@IM 作为一种新型的具有 pH 敏感性的农药释放系统, 具有制备工艺简单、成本低廉、可控释放能力强等优点, 在新型农药助剂领域显示出巨大的潜力。

XIANG 等<sup>[58]</sup>通过硅藻土和四氧化三铁开发了一种新型复合纳米材料, 负载农药构建了 pH 响应的控释剂, 其制备与应用流程如图 6 所示。纳米材料可以负载不同类型的农药分子, 用于杂草或害虫的防治。当 pH 小于 7 时, 可调控药物释放, 使其与防治需求一致。除此之外, 该体系能提高药物在作物叶片上的粘附, 减少损失, 提高利用率。

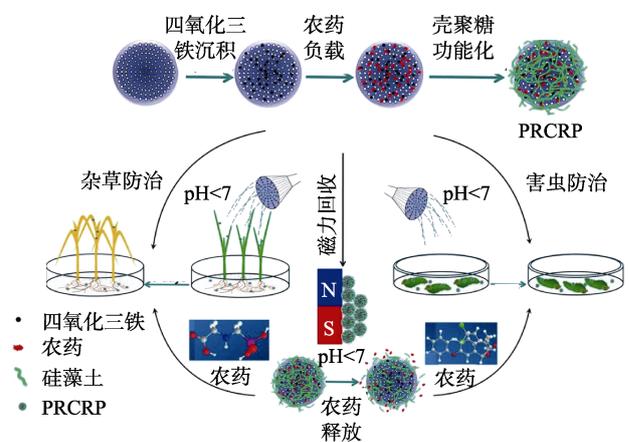


图 6 pH 响应的农药控释剂 (PRCRP) 制备与应用流程<sup>[58]</sup>

Fig. 6 Schematic diagram for the fabrication and application of pH-responsive controlled-release pesticide (PRCRP)<sup>[58]</sup>

### 2.4 氧化还原响应型农药控释剂

喻志艳<sup>[59]</sup>通过氯乙酸和 11-巯基十一烷酸对壳聚糖进行修饰, 制得了两亲性 11-巯基十一烷酸化羧甲基壳聚糖。此后通过自组装和超声氧化, 制得含有二硫键的具有核-壳结构的纳米载体, 通过负载敌草隆得到具有氧化还原特性的敌草隆控释剂。通过模拟在植物细胞微环境中的释药行为发现, 载药纳米粒子在不含 GSH 以及 GSH 浓度较低 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) 的缓冲液中, 累积释药率较低, 为 15%, 在含高浓度 GSH (2 mmol/L) 的缓冲液中, 累积释药率较高, 接近 60%。

HOU 等<sup>[60]</sup>制备了新型的 pH 和氧化还原双响应型纤维素基纳米凝胶用于农药的控制释放, 其响应行为如图 7 所示。具体过程如下: 首先在羧甲基纤维素 (CMC) 上修饰棕榈酰氯 (PCl) 和乙二醛 (Glyoxal), 然后使用 3,3'-二硫代双(丙酰肼)作为交联剂组装纳米凝胶。纳米凝胶的形态、结构和物理

性质通过透射电子显微镜、傅里叶变换红外光谱、粒度分析和 $\zeta$ 电势测量来表征。面对pH和氧化还原刺激,纳米凝胶显示出可逆的溶胶-凝胶转变,表明良好的pH和氧化还原响应性。载有农药的纳米凝胶表现出高载药量(40.6%)和良好的释放行为。此外,纳米凝胶对重金属离子络合的实验显示了在输送农药的同时可以移除89%土壤中的 $\text{Cu}^{2+}$ ,具有改善土壤潜力。

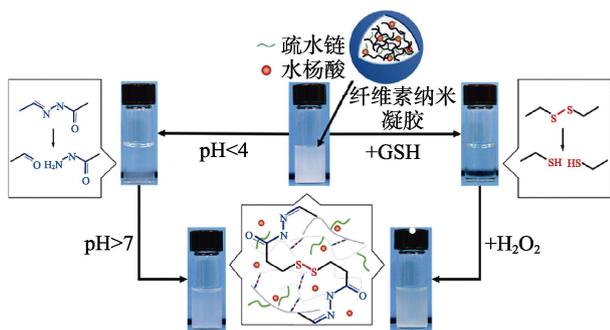


图7 纤维素纳米凝胶的合成过程和响应行为<sup>[60]</sup>

Fig. 7 Synthesizing process and responsive behaviors of cellulose nanogel<sup>[60]</sup>

### 2.5 酶响应型农药控释剂

KAZIEM等<sup>[61]</sup>制备了介孔纳米二氧化硅负载阿维菌素,并通过 $\alpha$ -环糊精封堵介孔得到了酶响应型阿维菌素控释剂。实验发现,在 $\alpha$ -淀粉酶存在下,体系能快速释放活性成分阿维菌素。生测实验表明,当小菜蛾幼虫取食含药的叶片后, $\alpha$ -环糊精被昆虫消化道中的 $\alpha$ -淀粉酶降解,阿维菌素快速释放。与市售阿维菌素商品化制剂相比,控释剂对小菜蛾生物活性高,可以减少阿维菌素用量50%~70%。

LIANG等<sup>[62]</sup>通过脲键使聚乙烯亚胺和异氰酸酯官能化二氧化硅(silica-IPTS-PEI)交联,制备了脲酶响应的农药微胶囊。结果表明,该微胶囊可以有效地负载二甲戊灵,并且增强二甲戊灵的光热稳定性。释放曲线与Ritger和Peppas方程一致,二甲戊灵的释放为扩散控制。在弱酸和弱碱条件下,二甲戊灵的释放速率高于中性条件,并且负载二甲戊灵微胶囊表现出酶响应控制特性。温室实验表明,相同有效成分含量的微胶囊的除草活性与乳油制剂相当,而微囊剂的遗传毒性更低。因此,具有脲酶响应性的二甲戊灵微胶囊控释剂作为一种环境友好型的除草剂具有广阔的市场前景。

综上所述,可设计和调节活性成分释放速率的农药控制释放技术,可以有效降低农药的挥发、分解及向非靶标环境的流失。目前,所选用的控释剂载体材料包括无机黏土、纳米二氧化硅以及各种天然和合成高分子材料等,其中无机物因材料的不可

降解,不适于农业应用;合成高分子材料价格昂贵、生物相容性差、易滞留体内产生毒性且难以大规模生产,限制了此类聚合物的进一步应用。选用具有生物可降解性和生物相容性的天然高分子材料,如纤维素、壳聚糖、淀粉、木质素和环糊精等制备环境刺激响应型控释剂,与普通控释剂相比,不仅可以有效响应外界环境和靶标内部生物刺激,实现农药在时间、空间和剂量上的智能化精准释放,在设定的期间内维持最低有效靶标作用浓度,还有利于大幅度提高农药有效性与安全性,实现减量施用。与传统控释剂相比,这类控释剂的载体材料种类繁多,设计性更强,普适性略差。不同载体材料对不同理化性质的农药负载及控释能力略有差异。同时由于成本略高,暂时停留在研发阶段,无产品登记。此外,农药控释剂在农民中推广使用需要长期进行且任务艰巨。因此,应加强研发投入以及市场推广,科学指导农民用药,宣传“绿色农药”概念。

### 3 结束语

农药的长期低效使用增加了农业生产成本,造成大量农药流失到非靶标区域,并对食品安全与生态环境造成了严重威胁。为了促进农业发展方式的转变,有效控制农药的使用量,确保农业的生产、农产品的质量和生态环境安全,进一步推动农业可持续发展,国家“十三五”期间实施了药肥双减增效行动。目前,新型农药化合物创制愈发困难,通过先进的剂型加工方法改善农药的使用性能,并充分发挥农药的生物活性,已成为农药节本增效与提高利用率的重要途径。其中,利用刺激响应型功能材料通过吸附、偶联、包裹和内嵌等方式负载农药,构建农药智能化递送系统,既可实现农药的高效负载,也可通过调节载体的精细结构,实现农药对靶可控精准释放。特别是对于高效、低残毒的生物农药,通过药物载体与剂型加工技术的革新,降低制剂使用后药物的光解、水解等稳定性问题,实现其在有效生物剂量下的控制释放具有重要意义。然而,有关农药控释剂的研究还处于基础阶段,仍然有一系列的因素限制着这类材料在农药控释领域的发展,比如:载体成本、药物负载性能、体系稳定性、加工工艺的普适性及应用等。同时,由于农药在田间施用后环境的复杂多变,新型控释剂能否有效响应外部环境和内部生物刺激,建立起农药控释剂与靶标生物的联系,真正实现精准、智能的农药转运和释放还面临较大的挑战。因此,刺激响应型农药控释载体需要更加系统和深入的研究。根据农作物受害和害虫危害的普遍规律和特点,结合刺激响应

型载体材料的结构设计和应用范围,有目的地开发生物相容性好、安全绿色的载体材料,以此来完善传统农药制剂的不足;深入研究植物受到有害生物危害时的微环境病理特征及实现刺激响应控释剂有效可控释放的机制,同时应加强对已开发出的刺激响应控释剂的稳定性和田间应用的研究,加快实验成果走向商业化的进程。

#### 参考文献:

- [1] YANG Shuzhen (杨淑珍). Research progress on pesticide sustained release agents[J]. Journal of Shanxi Agricultural Sciences (山西农业科学), 2012, 40(2): 186-188.
- [2] SHI Luqing (石鲁清). Study on synthesis of stimuli-responsive polymers-based pesticide carriers and property of controlled release[D]. Tianjin: Tianjin University of Technology (天津理工大学), 2018.
- [3] ZHAO X, CUI H X, WANG Y, *et al.* Development strategies and prospects of nano-based smart pesticide formulation[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(26): 6504-6512.
- [4] WEN Zhaoxia (文朝霞), XI Chen (席琛), MAO Xiaojuan (毛肖娟). Application of polymers in pesticide release[J]. Materials Reports (材料导报), 2014, 28(19): 75-78.
- [5] ZHOU Chunjiang (周春江), LI Songlin (李松林), YUN Youlan (恽友兰), *et al.* Research and application of pesticide slow release technology[J]. Crops (作物杂志), 2005, (1): 32-34.
- [6] BELLOMO E G, WYRSTA M D, PAKSTIS L, *et al.* Stimuli-responsive polypeptide vesicles by conformation-specific assembly[J]. Nature Materials, 2004, 3(4): 244-248.
- [7] DIMITROV I, TRZEBICKA B, MULLER A H E, *et al.* Thermosensitive water-soluble copolymers with doubly responsive reversibly interacting entities[J]. Progress in Polymer Science, 2007, 32(11): 1275-1343.
- [8] SMITH A E, XU X W, MCCORMICK C L. Stimuli-responsive amphiphilic (co) polymers via RAFT polymerization[J]. Progress in Polymer Science, 2010, 35(1): 45-93.
- [9] LI M H, KELLER P. Stimuli-responsive polymer vesicles[J]. Soft Matter, 2009, 5(5): 927.
- [10] YAN Qiang (闫强), YUAN Jinying (袁金颖). Synthesis and function of stimuli-responsive polymer systems[J]. Chemical Journal of Chinese Universities (高等学校化学学报), 2012, 33(9): 1877-1885.
- [11] YOU Shusen (尤树森), YANG Wantai (杨万泰), YIN Meizhen (尹梅贞). Synthesis and applications of stimulus-responsive functional polymers[J]. Progress in Chemistry (化学进展), 2012, 24(11): 2198-2211.
- [12] LIANG Jiamei (梁嘉美), FENG Anchao (冯岸超), YUAN Jinying (袁金颖). Synthesis and controllable drug release of stimuli-responsive star polymer[J]. Progress in Chemistry (化学进展), 2015, 27(5): 522-531.
- [13] DELCEA M, MOHWALD H, SKIRTACH A G. Stimuli-responsive LbL capsules and nanoshells for drug delivery[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2011, 63(9): 730-747.
- [14] VELASCO D, ELVIRA C, ROMAN J S. New stimuli-responsive polymers derived from morpholine and pyrrolidine[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2008, 19(4): 1453-1458.
- [15] KIKUCHI A, OKANO T. Intelligent thermoresponsive polymeric stationary phases for aqueous chromatography of biological compounds[J]. Progress in Polymer Science, 2002, 27(6): 1165-1193.
- [16] LU Ying (卢婴). Design, synthesis and properties of a novel photo-/thermo-responsive polymer[D]. Xiangtan: Xiangtan University (湘潭大学), 2016.
- [17] WANG Yu (王毓). Development of temperature stimuli-responsive water-soluble polymers[J]. Guangzhou Chemical Industry (广州化工), 2013, 41(11): 14-17.
- [18] INOMATA H, GOTO S, SAITO S. Phase transition of *N*-substituted acrylamide gels[J]. Macromolecules, 1990, 23(22): 4887-4888.
- [19] MAEDA Y, NAKAMURA T, IKEDA I. Changes in the hydration states of poly (*N*-alkylacrylamide)s during their phase transitions in water observed by FTIR spectroscopy[J]. Macromolecules, 2001, 34(5): 1391-1399.
- [20] SCHILD H G. Poly (*N*-isopropylacrylamide): Experiment, theory and application[J]. Progress in Polymer Science, 1992, 17(2): 163-249.
- [21] POSCHLAD K, ENDERS S. Thermodynamics of aqueous solutions containing poly(*N*-isopropylacrylamide)[J]. Journal of Chemical Thermodynamics, 43(3): 262-269.
- [22] PANG X C, CHENG B, CUI S X. The solvent quality of water for poly (*N*-isopropylacrylamide) in the collapsed state: Implications from single-molecule studies[J]. Chinese Journal of Polymer Science, 2016, 34(5): 578-584.
- [23] KNOP K, HOOGENBOOM R, FISCHER D, *et al.* Poly(ethylene glycol) in drug delivery: Pros and cons as well as potential alternatives[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2010, 49(36): 6288-6308.
- [24] HU Z B, CAI T, CHI C L. Thermoresponsive oligo(ethylene glycol)-methacrylate-based polymers and microgels[J]. Soft Matter, 2010, 6(10): 2115-2123.
- [25] LUTZ J. Polymerization of oligo(ethylene glycol) (meth)acrylates: Toward new generations of smart biocompatible materials[J]. Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry, 2010, 46(11): 3459-3470.
- [26] YAO Z L, TAM K C. Temperature induced micellization and aggregation of biocompatible poly(oligo(ethylene glycol)methyl ether methacrylate) block copolymer analogs in aqueous solutions[J]. Polymer, 2012, 53(16): 3446-3453.
- [27] LI W, ZHANG A F, SCHLUTER A D. Thermoresponsive dendronized polymers with tunable lower critical solution temperatures[J]. Chem Commun, 2008(43): 5523-5525.
- [28] ISHIZONE T, SEKI A, HAGIWARA M, *et al.* Anionic polymerizations of oligo(ethylene glycol) alkyl ether methacrylates: Effect of side chain length and  $\omega$ -alkyl group of side chain on cloud point in water[J]. Macromolecules, 2008, 41(8): 2963-2967.
- [29] QIAO Z Y, DU F S, ZHANG R, *et al.* Biocompatible thermoresponsive polymers with pendent oligo(ethylene glycol) chains and cyclic ortho ester groups[J]. Macromolecules, 2010, 43(15): 6485-6494.
- [30] ZHANG Yuxin (张玉欣), CHEN Li (陈莉), ZHAO Yiping (赵义平). Research and development of photoresponsive polymer gel[J]. Material Reports (材料导报), 2006, 20(5): 47-49.
- [31] RUSSEW M M, HECHT T. Photoswitches: From molecules to materials[J]. Advance Materials, 2010, 22(31): 3348-3360.
- [32] GUO Z, FENG Y, ZHU D, *et al.* Light-switchable single-walled carbon nanotubes based on host-guest chemistry[J]. Advanced Functional Materials, 2013, 23(40): 5010-5018.
- [33] ZHAO H, STERNER E S, COUGHLIN E B, *et al.* *O*-Nitrobenzyl alcohol derivatives: Opportunities in polymer and materials science[J]. Macromolecules, 2012, 45(4): 1723-1736.
- [34] HE Shuai (何帅), LI Yang (李阳), CUI Chunguang (崔春光), *et al.* Study on the preparation and properties of photo-response polymer[J]. Journal of Southwest Minzu University (Natural Science Edition)(西南民族大学学报:自然科学版), 2014, 40(5): 690-695.
- [35] MA Rong (马荣), GONG Chengbin (龚成斌), TANG Qian (唐倩), *et al.* Synthesis and characterization of a novel series of photoresponsive functional monomers[C]//China Conference on Functional Materials and Applications (中国功能材料及其应用学术会议): Changsha, 2010: 140-1472.
- [36] ZHAO Z H, HUANG D T, YIN Z Y, *et al.* Magnetite nanoparticles as smart carriers to manipulate the cytotoxicity of anticancer drugs: Magnetic control and pH-responsive release[J]. Journal of Materials Chemistry, 2012, 22: 15717-15725.
- [37] ZHU L J, WANG D L, WEI X, *et al.* Multifunctional pH-sensitive superparamagnetic iron-oxide nanocomposites for targeted drug delivery and MR imaging[J]. Journal of Controlled Release, 2013, 169(3): 228-238.
- [38] BIGALL N C, CURCIO A, LEAL M P, *et al.* Magnetic nanocarriers with tunable pH dependence for controlled loading and release of cationic and anionic payloads[J]. Advanced Materials, 2011, 23(47): 5645-5650.
- [39] ZHANG B M, YANG X Y, WANG Y. Heparin modified graphene oxide for pH-sensitive sustained release of doxorubicin hydrochloride[J]. Materials Science Engineering: C, 2017, 75(1): 198-206.
- [40] LIU C, WANG P, SHEN Z G, *et al.* pH-controlled quaternary ammonium herbicides capture/release by carboxymethyl- $\beta$ -cyclodextrin functionalized magnetic adsorbents: Mechanisms and application[J]. Analytica Chimica Acta, 2015, 901(11): 51-58.