

功能材料

GMA 接枝海藻酸钠光交联协同金属配位互穿网络凝胶的释药性能

陈欣, 曹波, 温惠云, 黄赛朋, 郭鹏琦, 薛伟明*

(西北大学 化工学院, 陕西 西安 710069)

摘要: 用甲基丙烯酸缩水甘油酯 (GMA) 对海藻酸钠 (Na-Alg) 进行接枝改性得到了产物 Alg-GMA, 利用光引发自由基聚合协同二价阳离子 (M^{2+} , M 代表 Ca 和 Ba) 配位交联作用, 可调节海藻酸盐水凝胶 (M-Alg-GMA) 的结构与性能。采用 FTIR、 ^1H NMR、XPS、ICP 和 SEM 对其进行了表征, 并对其力学性能、溶胀性能、降解性能、体外释放、血液相容性及细胞毒性进行了测试。结果表明, Alg-GMA 中出现了与 GMA 相关的氢信号。在光引发剂 Irgacure 2959 存在下, Alg-GMA 经波长 365 nm 紫外光照射 90 s 即可快速形成 Na-Alg-GMA 水凝胶。Ca $^{2+}$ 和 Ba $^{2+}$ 具有调节海藻酸盐水凝胶结构与性能的作用, 这可能与 Ca $^{2+}$ 的平面四方构型 d_{sp^2} 轨道杂化方式和 Ba $^{2+}$ 的正八面体构型 d^2sp^3 轨道杂化方式有关。Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 均具有肠道靶向释放药物能力, 且均具有血液相容性好、细胞毒性低的特点。

关键词: 甲基丙烯酸缩水甘油酯; 海藻酸盐; 光交联; 金属离子交换; 互穿凝胶网络; 功能材料

中图分类号: TQ427.2; O636.1

文献标识码: A

文章编号: 1003-5214 (2023) 07-1454-10

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



Drug release properties of GMA-grafted sodium alginate photo-crosslinking with metal coordination interpenetrating network gel

CHEN Xin, CAO Bo, WEN Huiyun, HUANG Saipeng, GUO Pengqi, XUE Weiming*

(School of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi, China)

Abstract: Hydrogel alginate glycidyl methacrylate (Alg-GMA) was synthesized from sodium alginate (Na-Alg) was grafted with GMA, and underwent photoinitiated radical polymerization and bivalent cationic (M^{2+} , M represents Ca or Ba) coordination crosslinking for adjustment of structure and properties of alginate hydrogels (M-Alg-GMA). The hydrogels obtained were then characterized by FTIR, ^1H NMR, XPS, ICP and SEM, followed by analyses on their mechanical strength, swelling properties, degradation, *in vitro* release, hemocompatibility and cytotoxicity. The results showed that Alg-GMA presented hydrogen signal associated with GMA. In the presence of photoinitiator Irgacure 2959, Alg-GMA could form hydrogel rapidly when irradiated by ultraviolet light with wavelength of 365 nm for 90 s. Furthermore, the structure and property regulation *via* Ca $^{2+}$ and Ba $^{2+}$ could be attributed to the d_{sp^2} hybridization mode of Ca $^{2+}$ in the planar quadrate configuration and d^2sp^3 hybridization mode of Ba $^{2+}$ in the regular octahedral configuration. Both Ca-Alg-GMA and Ba-Alg-GMA exhibited intestinal targeted drug release, good blood compatibility and low cytotoxicity.

Key words: glycidyl methacrylate; alginate; photo crosslinking; metal ion exchange; interpenetrating cross-linked network; functional materials

水凝胶因具有独特的理化性质而在生物医药领域受到极大关注^[1]。采用各种物理或化学交联方法

收稿日期: 2022-11-22; 定用日期: 2023-01-05; DOI: 10.13550/j.jxhg.20221067

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2018JM2037、2020JQ-609、2023-JC-YB-672); 中国博士后基金 (2020M683701XB)

作者简介: 陈欣 (1998—), 女, 硕士生, E-mail: 1026966912@qq.com. 联系人: 薛伟明 (1966—), 女, 教授, E-mail: xuewm@nwu.edu.cn.

构建的水凝胶,能够随环境 pH^[2]、温度^[3]、组分^[4]的改变而产生敏感且可控的结构或相态变化响应,在药物递送^[5]、器官植入^[6]、创伤修复^[7]、组织工程^[8]等方面具有独特的应用优势,为制定先进治疗策略提供了创新思路和方法。由于天然聚合物的生物相容性和可生物降解性更具优势,在医用水凝胶产品研发与应用中更受青睐^[9]。

海藻酸钠(Na-Alg)是从褐藻类海带或马尾藻中提取碘和甘露醇之后的副产物,分子式(C₆H₇O₆Na)_n,是由β-D-甘露糖醛酸残基(M)和α-L-古洛糖醛酸残基(G)通过β(1→4)糖苷键连接而成,分子链中随机分布MM嵌段、GG嵌段和GM嵌段,具有药物制剂辅料所需的稳定性、溶解性和安全性^[10]。海藻酸盐凝胶的经典制备方法是以Ca²⁺作为交联剂,与Na-Alg分子链中GG嵌段配位交联形成“蛋格”构型^[11-12],使Na-Alg溶胶转变为海藻酸钙(Ca-Alg)凝胶。张振海等^[13]采用¹H NMR方法测定了7种Na-Alg分子链的M、G序列结构,发现M与G物质的量比值分布范围为1.5~1.8,分子结构以嵌段共聚为主,且分子中MM嵌段含量高于GG嵌段。可见,由于交联位点不足,采用Ca²⁺交联制备的Ca-Alg凝胶的突出问题是凝胶结构疏松导致力学强度不足,应用局限性较大。为了扩大Na-Alg在药物递送方面的应用,需要对Na-Alg进行改性,来提升其机械强度、孔隙率以及药物负载量等性能。

樊星等^[14]采用甲基丙烯酸对Na-Alg进行接枝改性后,需在80℃下引发双键聚合而构建凝胶,使接枝改性凝胶在生物医学中的应用具有局限性。牛学涛^[15]将甲基丙烯酸酐接枝在Na-Alg分子上,在光引发剂2-羟基-2-甲基-1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-1-丙酮(简称Irgacure 2959)作用下,通过紫外光照射引发Na-Alg分子快速共价交联。SAMOREZOV等^[16]、LI等^[17]采用Irgacure 2959引发接枝有甲基丙烯酸2-氨基乙酯的Na-Alg分子进行紫外光预交联后,再使之与Ca²⁺交联,制备了具有互穿交联网络结构、平均粒径300 μm的凝胶微球,凝胶网络具有良好的传质性能,使封装在微球中的大肠杆菌表现出优异的增殖能力。可见,将光交联方法引入海藻酸盐水凝胶制备过程,通过增加交联位点调节凝胶结构,可使凝胶展现出更好的负载、传质和环境适应能力。

本文用甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)对Na-Alg进行接枝改性,再利用GMA光交联Na-Alg分子链中残留的大量自由糖醛酸残基,融入二价金属阳离子(Ca²⁺、Ba²⁺)与Na-Alg分子链中糖醛酸嵌段的配位反应理论,提出了一种具有独特互穿交联结构的接枝改性海藻酸盐水凝胶制备方案。制备过程中采用的光引发剂Irgacure 2959具有低气味、低挥发、

低黄变特性,是美国食品药品监督管理局(FDA)批准使用的光引发剂。通过考察双重交联凝胶的微观结构、力学性能、溶胀性能、降解性能、药物负载与释放性能、生物相容性等,探索双重交联协同机制对海藻酸盐水凝胶结构与性能的影响。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

Na-Alg,化学纯,国药集团化学试剂有限公司;GMA,AR,上海阿拉丁生化科技股份有限公司;CaCl₂、BaCl₂、NaOH,AR,天津市大茂化学试剂厂;Irgacure 2959,AR,巴斯夫试剂公司;噻唑蓝(MTT),化学纯,上海麦克林生化科技股份有限公司;二甲基亚砜(DMSO),AR,深圳市南港恒顺贸易有限公司;浓硝酸(质量分数65%~68%),优级纯,西安天茂化工有限公司;牛血清白蛋白(BSA,质量分数99%)、DMEM培养基(质量分数≥99%),北京索莱宝科技有限公司;绵羊红细胞,南京森贝伽生物科技有限公司;生理盐水,辰欣药业股份有限公司;小鼠成纤维细胞株(L929),上海基尔顿生物科技有限公司;双抗为青霉素/链霉素、胎牛血清(FBS),药品级,上海斯信生物科技有限公司;盐酸(质量分数为36%~38%),AR、胃蛋白酶(质量分数99%)、胰酶(质量分数0.25%),四川德博尔制药有限公司;胆盐,食品级,河南万恒生物科技有限公司;胰蛋白酶(质量分数99%),上海研谨生物科技有限公司。

FD-1-50 冷冻干燥机,北京博医康仪器公司;Bruker 600 MHz 核磁共振波谱仪,德国 Bruker 公司;IR Affinity-1S 傅里叶变换红外光谱仪,日本岛津制作所;NEXSA X 光电子能谱仪,美国赛默飞世尔科技有限公司;Carl Zeiss SIGMA 扫描电子显微镜,德国卡尔蔡司股份公司;ULTIMA2 电感耦合全谱等离子体发射光谱仪,法国 HORIBA Jobin Yvon 公司;TA TOUCH 质构仪,上海保圣实业发展有限公司;UV-3600 紫外分光光度计,北京普析通用仪器有限责任公司;ZD-85 气浴恒温摇床,金坛市开发区吉特实验仪器厂;Infinite M Naro Plus 酶标仪,瑞士 TECAN 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 Alg-GMA 的制备

将 1.0 g Na-Alg 溶于 50 mL 去离子水中,室温搅拌 1 h 至完全溶解,制成质量浓度为 20 g/L 的 Na-Alg 水溶液。向该溶液中滴加 0.9 mL GMA,以 1.0 mol/L 盐酸调节溶液 pH=4.5~5.0,升温至 60℃反应 8 h。反应结束后,将溶液倒入 50 mL 离心管中,于 8000 r/min 离心 10 min 以去除不溶性固体。以蒸

馏水为透析介质, 将上清液用截留相对分子质量 8000~14000 透析袋透析 3 d。透析完成后, 先将透析液置于-20 °C 下预冻, 再置于真空度为 20 Pa 以下的冷冻干燥机中冻干, 得到白色泡沫状固体 Alg-GMA。实验初期, 通过单因素和响应面实验, 以 Na-Alg-GMA 的力学性能为评价指标, 优选出 Na-Alg 和 GMA 的最佳用量。

1.2.2 Na/Ca/Ba-Alg-GMA 水凝胶的制备

称取 0.04 g Alg-GMA 样品粉末, 溶解于 1 mL 质量浓度为 5 g/L 的 Irgacure 2959 水溶液中, 制得质量浓度为 40 g/L 的 Alg-GMA 预聚物溶液。用 1 mL 规格注射器将其转移至直径为 1 cm、高度为 2 cm 的模具中, 在波长 365 nm 紫外灯下照射 90 s, 得到 Na-Alg-GMA 水凝胶。载药组是向 1 mL 含有 Irgacure 2959 的质量浓度为 40 g/L 的 Alg-GMA 预聚物溶液中加入 20 mg BSA。实验初期, 考察了光引发剂浓度对凝胶力学性能的影响, 考虑到光引发剂毒性以及效率, 确定光引发剂质量浓度为 5 g/L。

将 0.3 g Na-Alg-GMA 凝胶浸于质量浓度为 20 g/L 的 CaCl₂ 或 BaCl₂ 水溶液中 30 min 后, 用蒸馏水多次洗涤凝胶表面残留的 CaCl₂ 或 BaCl₂ 溶液, 得到 Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 水凝胶。

1.2.3 ¹H NMR 表征

将 Na-Alg 和 Alg-GMA 样品分别溶解于 D₂O 中, 使用核磁共振波谱仪于 400 MHz 测量样品的核磁共振氢谱。

1.2.4 红外光谱表征

取适量 Na-Alg、GMA、Alg-GMA、Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 样品粉末, 与 KBr 以质量比 1:150 混合压片, 采用 FTIR 测定样品的红外光谱, 波数范围为 4000~500 cm⁻¹。

1.2.5 XPS 表征

取适量研磨 Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 冻干粉末, 采用 XPS 分析凝胶表面 Ca、Ba 元素含量(即原子个数百分比, 下同)。

1.2.6 电感耦合全谱等离子体发射光谱(ICP)表征

分别称量 200 mg 冷冻干燥至恒重的 Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 凝胶, 加入质量分数 65%~68% 的浓硝酸 4 mL。在磁力加热搅拌装置中升温至 90 °C, 直至凝胶完全消解为澄清溶液且挥发至 0.5 mL, 用去离子水定容至 50 mL, 备用。采用 ICP 分别测定 Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 凝胶消解液中 Ca、Ba 元素含量, 即参与交联反应的金属离子含量。

1.2.7 微观形貌观测

采用扫描电子显微镜观察 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 凝胶的微观形貌。

1.2.8 力学强度测定

采用质构仪测定 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 水凝胶的压缩性能。将制得的直径为 1 cm、高度为 1 cm 的凝胶样品置于质构仪探头下, 探头的触发力为 0.0098 N, 压缩速率为 2 mm/s, 操作温度为室温, 测量凝胶高度被压缩 50% 时的最大应力, 并计算水凝胶的压缩模量(即应力-应变曲线在 5%~15% 应变区域上两点的应力差与应变差的比值, 可通过质构仪读取数据计算)。

1.2.9 溶胀性能测定

测定冻干水凝胶样品 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 初始干重。将水凝胶置于 37 °C 蒸馏水中, 每隔一定时间将凝胶取出并吸除表面水分, 称量湿重直至凝胶质量不变。溶胀率由式(1)计算:

$$R_s/\% = \frac{m_t - m_0}{m_0} \times 100 \quad (1)$$

式中: R_s 为凝胶溶胀率, %; m_0 为凝胶的初始干重, g; m_t 为凝胶在 t 时刻的湿重, g。

1.2.10 BSA 体外释放实验

模拟胃液配制: NaCl 质量浓度 2 g/L、体积分数为 0.2% 的盐酸, 用去离子水定容。向 20 mL 胃液原液中加入 0.064 g 胃蛋白酶, 并用浓度为 1 mol/L 的盐酸调节 pH 至 1.2, 得到模拟胃液(SGF, pH 1.2)。

模拟肠液配制: 胰酶质量浓度 10 g/L、NaCl 质量浓度 8.5 g/L、胆盐质量浓度 5 g/L 和胰蛋白酶质量浓度 10 g/L, 去离子水定容, 并用浓度为 1 mol/L 的 NaOH 水溶液调节 pH 至 7.5, 得到模拟肠液(SIF, 下同)。

将 0.03 g BSA 溶解于 1 mL 预聚物溶液(BSA 质量浓度为 30 g/L)中, 通过紫外光交联和金属交联形成负载 BSA 的 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 凝胶, 然后加入 50 mL SGF 中, 在 37 °C、100 r/min 恒温摇床中释放, 每隔一定时间吸取 2 mL 上清液并采用紫外分光光度计于 280 nm 波长处测其吸光度值(A_{280}), 同时向释放介质中补加 2 mL 新鲜模拟胃液。在模拟胃液中释放 2 h 后, 将凝胶转入 50 mL 模拟肠液(pH 7.4)中, 在 37 °C、100 r/min 恒温摇床中释放 6 h, 每隔一定时间吸取 2 mL 上清液并在 280 nm 波长处测其吸光度值(A_{280}), 同时向释放介质中补加 2 mL 新鲜模拟肠液。根据 BSA 的质量浓度-吸光度值标准曲线, 计算不同时刻释放介质中的 BSA 质量浓度, 累积释放率由式(2)计算。

$$Q/\% = \frac{M_t}{M_0} \times 100 \quad (2)$$

式中: Q 为药物累积释放率, %; M_t 为 t 时刻的药物释放量, mg; M_0 为初始药物加入量, mg。

1.2.11 降解性能测定

称取 0.025 g 冻干水凝胶样品 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA、Ba-Alg-GMA。37 °C 下, 将凝胶置于 10 mL SIF 中, 每隔 24 h 将凝胶取出并放入烘箱中烘干 24 h 以除去凝胶中剩余水分, 称其质量, 降解实验进行 5 d。降解率由式 (3) 计算:

$$R_D / \% = \frac{W_0 - W_t}{W_0} \times 100 \quad (3)$$

式中: R_D 为凝胶降解率, %; W_0 为凝胶的初始干重, g; W_t 为凝胶在 t 时刻的干重, g。

1.2.12 血液相容性实验

将 0.5 mL 体积分数为 4% 绵羊红细胞与 7.5 mL 生理盐水混合, 向其中分别加入在 0.3 g 生理盐水中达到溶胀平衡状态的凝胶样品 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA。以红细胞在生理盐水中的溶血状态为阴性对照, 在蒸馏水中的溶血状态为阳性对照。所有上述样品在 37 °C 静置 4 h 后, 2000 r/min 离心 15 min, 在 540 nm 波长处测定上清液吸光度值。溶血率由式 (4) 计算:

$$R_H / \% = \frac{OD_{\text{样品}} - OD_{\text{阴性}}}{OD_{\text{阳性}} - OD_{\text{阴性}}} \times 100 \quad (4)$$

式中: R_H 为溶血率, %; $OD_{\text{样品}}$ 为加入凝胶样品上清液的吸光度值; $OD_{\text{阴性}}$ 为阴性对照的吸光度值; $OD_{\text{阳性}}$ 为阳性对照的吸光度值。

1.2.13 细胞毒性实验

采用小鼠成纤维细胞株 (L929), 应用 MTT 法评价凝胶样品的细胞相容性。

含双抗 DMEM 培养基的配制: 在无菌超净工作台上, 操作条件为 56 °C, 将胎牛血清进行灭活处理, 冰箱 4 °C 下低温保存。无菌条件下将 450 mL DMEM 培养基倒入 500 mL 锥形瓶中, 然后加入 5 mL 双抗和 50 mL FBS, 得到含双抗 DMEM 培养基。

称取 0.01 g Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 凝胶冻干粉末, 无菌条件下分别置于 10 mL 含双抗 DEME 培养基中室温浸提 24 h, 获得质量浓度为 1 g/L 的凝胶浸提液。将 Na-Alg 加入 DMEM 培养基中配成质量浓度分别为 10、15 和 20 g/L 的 Na-Alg 溶液。

采用质量浓度为 2.5 g/L 胰酶对传代培养至对

数生长期的 L929 细胞进行消化 2 min, 600 r/min 离心 5 min, 弃去上清液。向细胞沉淀中加入新鲜含双抗 DMEM 培养基并轻轻吹打使细胞悬浮, 600 r/min 离心 5 min, 弃去上清液并收集细胞, 重复操作 2 次以除去消化液和原培养液。用新鲜含双抗 DMEM 培养基调整细胞浓度为 2×10^5 个/mL, 分种于 96 孔细胞培养板中, 每孔 100 μ L, 随后将培养板置于 37 °C、体积分数为 5% CO_2 细胞培养箱孵育 24 h。取出 96 孔培养板, 弃去孔中培养液, 将凝胶浸提液或不同质量浓度的 Na-Alg 溶液分种于培养孔中, 每孔 100 μ L, 每个样品设置 4 个复孔。测试样品设为空白组, 即 DMEM 培养基 (不含细胞和样品溶液)、对照组, 即含细胞的 DMEM 培养基 (不含样品溶液) 和凝胶浸提液实验组。

将培养板置于 37 °C、体积分数为 5% CO_2 细胞培养箱孵育 24 h 后, 取出并弃去孔中培养液, 向各孔加入 100 μ L 质量浓度为 5 g/L 的 MTT 溶液, 将培养板置于 37 °C、体积分数为 5% CO_2 细胞培养箱孵育 4 h。取出培养板并小心吸除孔中 MTT 溶液后, 加入 100 μ L DMSO 并与细胞混匀, 37 °C、体积分数为 5% CO_2 细胞培养箱孵育 30 min。采用酶标仪于 490 nm 波长处测定各孔吸光度值, 细胞存活率由式 (5) 计算:

$$E_v / \% = \frac{A_{\text{样品}} - A_{\text{空白}}}{A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}}} \times 100 \quad (5)$$

式中: E_v 为细胞存活率, %; $A_{\text{样品}}$ 为样品组的吸光度值; $A_{\text{空白}}$ 为空白组的吸光度值; $A_{\text{对照}}$ 为对照组的吸光度值。

2 结果与讨论

2.1 GMA 与 Na-Alg 接枝改性反应机理分析

图 1 为 Na-Alg 与 GMA 反应路线示意图。可以看出, GMA 分子中有活泼的乙烯基和环氧基两个官能团, 由于三元环存在张力, 故其化学性质很活泼, 易于在酸或碱条件下与许多试剂反应并使环开裂, 实现对聚合物的接枝改性。在酸性条件下, GMA 分子与 H^+ 生成质子化环氧化合物^[18], Na-Alg 分子中糖醛酸残基上作为亲核试剂的 2-OH 和 5-COONa 向环氧化合物中位阻较小的碳正离子发起进攻, 使环开裂, 生成 GMA 接枝 Na-Alg 产物 Alg-GMA。

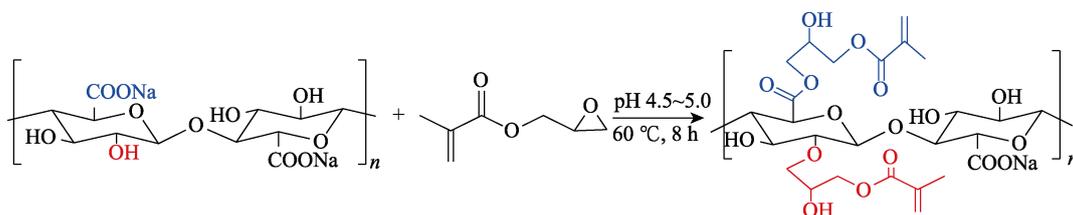


图 1 Na-Alg 与 GMA 反应路线示意图

Fig. 1 Schematic diagram of reaction between Na-Alg and GMA

由于接枝在 Na-Alg 分子链上的 GMA 基团之间尚未发生交联, Alg-GMA 可溶解于水并形成溶胶。

Irgacure 2959 引发 Alg-GMA 聚合交联形成 Na-Alg-GMA 的机理示意图如图 2 所示。

由图 2a 可见,溶解在 Alg-GMA 溶胶中的 Irgacure 2959 在吸收紫外光后由基态转变为激发态,共价键拉长断裂后产生苯甲酰自由基和羟基异丙基自由基

(R[•]), 与接枝在 Na-Alg 分子链上的甲基丙烯酸基加成, 使其成为活性单体自由基, 自由基的电子附着在不含氢的碳原子上(图 2b), 失去电子的单体自由基则与更多的单体继续加成, 生成含有多个结构单元的链自由基^[19-20](图 2c), 使 Na-Alg 分子链上接枝的 GMA 基团之间共价连接并形成交联网络, 使液态溶胶 Alg-GMA 转变为凝聚态水凝胶(Na-Alg-GMA)。

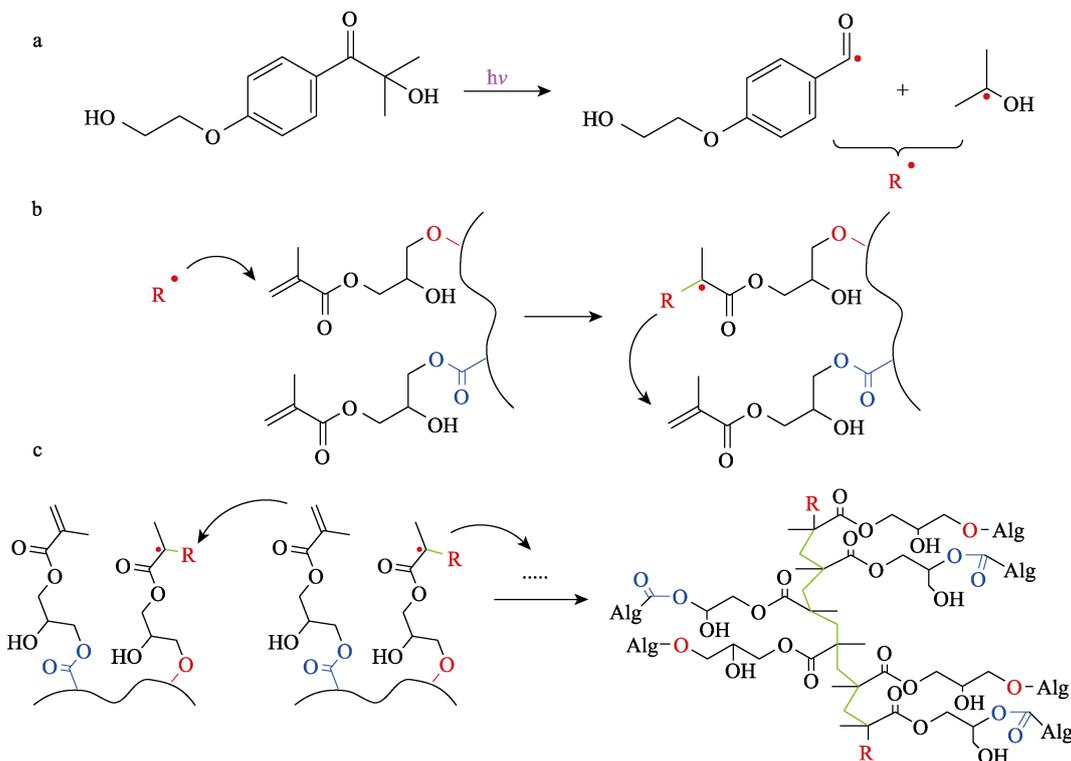


图 2 Irgacure 2959 引发 Alg-GMA 聚合交联反应形成 Na-Alg-GMA 的示意图

Fig. 2 Schematic diagram of Alg-GMA polymerization crosslinking reaction triggered by Irgacure 2959

2.2 ¹HNMR 分析

Na-Alg 和 Alg-GMA 的 ¹HNMR 谱图如图 3 所示。

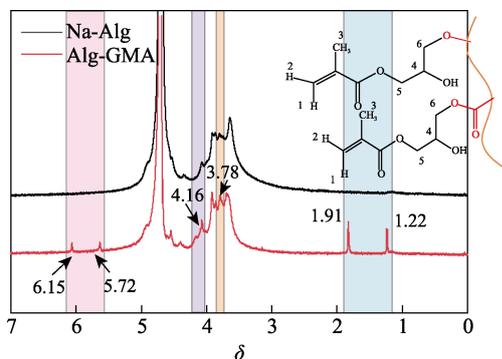


图 3 Na-Alg 和 Alg-GMA 的 ¹HNMR 谱图

Fig. 3 ¹HNMR spectra of Na-Alg and Alg-GMA

与 Na-Alg 氢谱相比, Alg-GMA 的谱图中出现了与 GMA 相关的氢信号: 在 δ 6.15 和 δ 5.72 处出现乙烯基碳 C₁ 与 C₂ 上的两个氢信号, δ 4.16 处为与羟基相连的 C₄ 上的氢信号, δ 3.78 处为 C₅ 与 C₆ 上

的氢信号, 在 δ 1.91 和 δ 1.22 处为与乙烯基相连的甲基碳 C₃ 上的氢信号^[18,21], 表明 GMA 被成功接枝到 Na-Alg 分子链上。

2.3 FTIR 分析

图 4 为 Na-Alg、GMA、Alg-GMA、Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 水凝胶的 FTIR 谱图。可见, 910 和 844 cm^{-1} 处为 GMA 环氧基团上的 $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{C})$ 和 $\nu(\text{C}-\text{O})$ 峰带, 但在 Alg-GMA 中未观测到, 表明海藻酸钠与 GMA 通过环氧开环机制进行反应^[21-22]。GMA 与 Na-Alg 反应后又生成了新的羟基, Alg-GMA 中 3352 cm^{-1} 处羟基吸收峰明显增大。此外, 1711 和 1637 cm^{-1} 处对应 GMA 中 $\text{C}=\text{O}$ 和 $\text{C}=\text{C}$ 键的振动吸收峰, 在 Alg-GMA 中出现在 1643 cm^{-1} 且吸收峰较弱, 说明甲基丙烯酸接枝于 Na-Alg 分子链上。将 Alg-GMA 配成预聚物溶液后, 通过紫外光照射形成水凝胶, Na-Alg-GMA 在 1643 cm^{-1} 处对应双键的吸收峰消失, 说明分子内双键发生交联反应, 且自由基聚合反应完全。

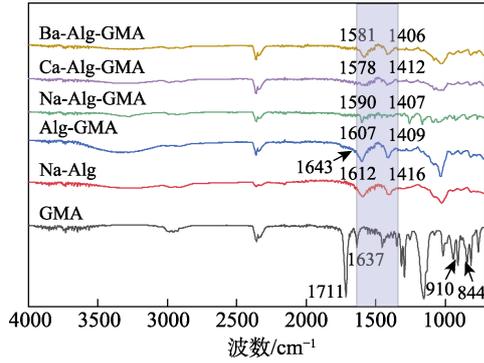


图 4 Na-Alg、GMA、Alg-GMA、Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 水凝胶的 FTIR 谱图

Fig. 4 FTIR spectra of Na-Alg, GMA, Alg-GMA, Na-Alg-GMA, Ca-Alg-GMA and Ba-Alg-GMA hydrogels

Na-Alg-GMA 中, 1590 和 1407 cm^{-1} 处为羧基— COO^- 的不对称和对称伸缩振动吸收峰。尽管金属离子与 GMA 接枝海藻酸盐配位交联后, 使— COO^- 不对称和对称伸缩振动发生一定程度偏移, 但 Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 水凝胶的 $\Delta\nu [v_{\text{asym}}(-\text{COO}^-) - v_{\text{sym}}(-\text{COO}^-)]$ 分别为 166 和 175 cm^{-1} , 均略小于 Na-Alg-GMA (183 cm^{-1}), 并且小于单齿配位的 $\Delta\nu (> 200 \text{ cm}^{-1})$ 。因此, GMA 对 Na-Alg 分子的改性基本没有影响金属离子与 Na-Alg 分子之间以“假桥联”单齿和桥式相结合的配位方式^[23]。

2.4 XPS 与 ICP 分析

由于 Ca^{2+} 、 Ba^{2+} 与 Na-Alg 分子配位交联机制不同, 使 GMA 接枝的海藻酸盐凝胶中金属离子的含量存在差异。图 5 为 Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 凝胶的 XPS 谱图。由图 5a、b 可见, Ca-Alg-GMA 在结合能 348.28 和 351.72 eV 处出现 Ca 2p 峰且 Ca 元素含量为 0.50%, Na 元素含量为 2.78%; Ba-Alg-GMA 在结合能 780.83 和 796.13 eV 处出现 Ba 3d 峰且 Ba 元素含量为 1.40%, Na 元素含量为 1.15%。表明 GMA 与 Na-Alg 分子中部分糖醛酸残基接枝后, Ca^{2+} 、 Ba^{2+} 仍然能够与 Na-Alg 分子进行配位交联, 为构建互穿网络结构的凝胶奠定了基础。

为了定量表征参与交联反应的金属离子在不同凝胶样品中的含量分布, 采用 ICP 测定了 Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 凝胶中 Ca、Ba 元素的含量。

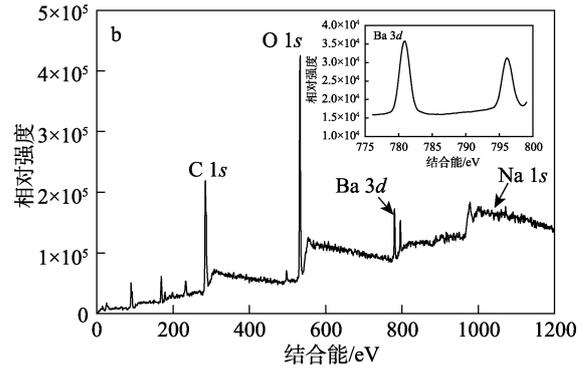
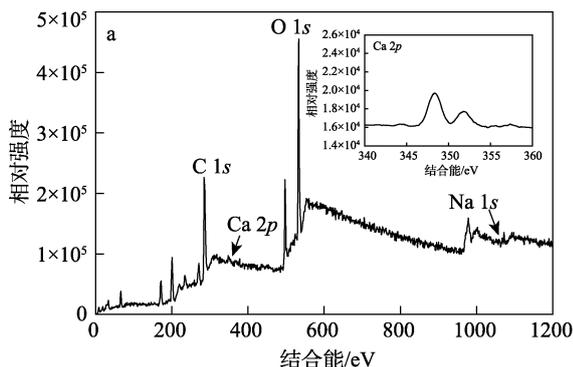


图 5 Ca-Alg-GMA (a) 和 Ba-Alg-GMA (b) 水凝胶 XPS 全谱 (插图为 Ca 2p 和 Ba 3d 分谱)

Fig. 5 XPS spectra of Ca-Alg-GMA (a) and Ba-Alg-GMA (b) hydrogels (illustrations are Ca 2p and Ba 3d peaks)

ICP 测定结果表明, 两种凝胶中交联金属元素 Ca 和 Ba 的含量分别为 5.36% 和 18.40%。根据价键理论分析^[24], Ba^{2+} 通过正八面体构型 d^2sp^3 轨道杂化方式形成 6 个配位键与 Na-Alg 分子链中的 GG 嵌段、MM 嵌段和 GM 嵌段均能进行交联反应, 反应位点多, 参与交联的中心离子数量多; 而 Ca^{2+} 的平面四方 dsp^2 杂化轨道构型限制了其只能与 Na-Alg 分子链中的 GG 嵌段发生交联反应, 单位质量凝胶中的 Ca^{2+} 含量较少, 这也是 Ca-Alg-GMA 凝胶结构疏松且力学强度不足的主要原因。

2.5 SEM 分析

图 6 为 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 水凝胶的 SEM 图。

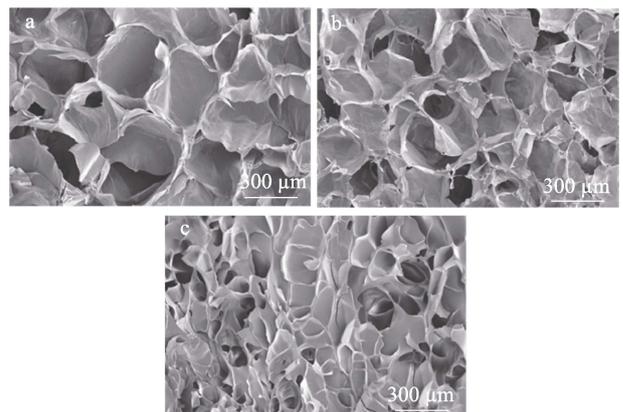


图 6 Na-Alg-GMA (a)、Ca-Alg-GMA (b) 和 Ba-Alg-GMA (c) 水凝胶的 SEM 图

Fig. 6 SEM images of Na-Alg-GMA (a), Ca-Alg-GMA (b) and Ba-Alg-GMA (c) hydrogels

可以看出, 3 种凝胶网络中孔隙大小存在明显差异, Na-Alg-GMA 凝胶结构最疏松, Ba-Alg-GMA 凝胶结构最致密。Na-Alg 分子链上接枝 GMA 后, 能够在紫外光和引发剂 Irgacure 2959 作用下快速交

联形成三维网络结构。在此基础上，利用 Na-Alg-GMA 分子链中尚未与 GMA 发生接枝反应的 GG 嵌段、MM 嵌段和 GM 嵌段，采用 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 进一步进行配位交联反应。光交联、共聚交联和二价金属离子配位交联协同作用增加了交联位点，实现了凝胶结构与性能的调控，增强了凝胶结构稳定性和力学强度。

2.6 力学强度评价

图 7 为 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 水凝胶压缩应力-位移曲线和压缩模量。

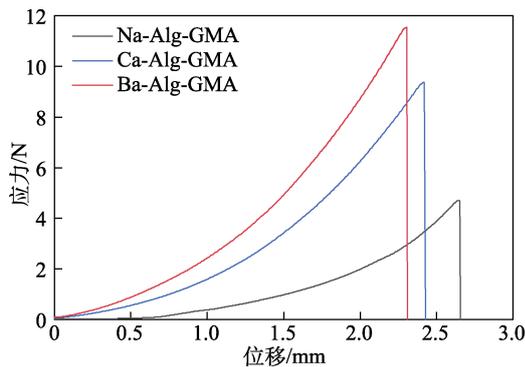


图 7 水凝胶的压缩应力-位移曲线

Fig. 7 Compressive stress-displacement curves of hydrogels

结果表明，3 种水凝胶的力学强度由强到弱为 Ba-Alg-GMA>Ca-Alg-GMA>Na-Alg-GMA，最大应力分别为 (11.53 ± 0.78) 、 (9.31 ± 1.71) 和 (5.35 ± 0.96) N，压缩模量分别为 (19.53 ± 4.28) 、 (75.44 ± 10.951) 、 (94.21 ± 7.89) kPa。结合图 6 结果， Ba^{2+} 、 Ca^{2+} 与 Na-Alg 分子链糖醛酸嵌段之间的配位交联反应是在 Na-Alg-GMA 水凝胶的光引发共价交联结构基础上形成了互穿网络结构，在增加交联位点的同时增加了凝胶网络密度和增强了凝胶结构的刚性，提高了互穿结构凝胶的力学强度。由于 Ba^{2+} 与 Na-Alg 分子链中的 GG 嵌段、GM 嵌段和 MM 嵌段均能发生配位交联反应，相比于仅能够与 GG 嵌段配位交联的 Ca^{2+} ，Ba-Alg-GMA 水凝胶的力学强度更优。

2.7 溶胀性能评价

Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 水凝胶在蒸馏水中的溶胀性能曲线如图 8 所示。

3 种水凝胶的溶胀性能与海藻酸盐分子链中糖醛酸残基上未参加交联反应的羧基数量及其解离状态相关，同时也与糖醛基残基中的羟基数量相关。由于羟基氧原子、羧基中的羰基氧原子外层电子轨道具有孤对电子，能够与水分子形成强烈氢键，显示出极强的亲水作用。三维互穿网络的形成使 3 种水凝胶在毛细孔作用和浸润作用下，允许大量水分进入网络孔并以氢键形式结合，使凝胶吸水后体积

明显膨胀，质量显著增加，体现出凝胶特有的优异保水性能。图 8 结果显示，与初始冻干状态相比，3 种凝胶 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA、Ba-Alg-GMA 在蒸馏水中能够快速吸水膨胀，200 min 时的溶胀率分别为 2607%、1839% 和 1408%。

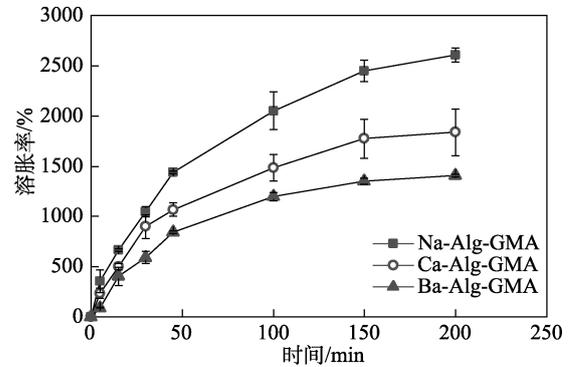


图 8 水凝胶在蒸馏水中的溶胀性能曲线

Fig. 8 Swelling property curves of hydrogels in distilled water

由于 Ca^{2+} 和 Ba^{2+} 的配位交联作用增加了 Na-Alg-GMA 的交联密度，使凝胶网络结构更为致密，凝胶刚性增强而柔顺性减弱，在一定程度上限制了 Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 的吸水膨胀程度。在 Ca^{2+} 、 Ba^{2+} 配位交联机制影响下，3 种凝胶中 Ba-Alg-GMA 因结构最为致密而溶胀程度最小。因此，可以利用不同种类的二价金属离子对 GMA 接枝海藻酸盐凝胶的溶胀性能进行调控。

2.8 载药水凝胶体外释放性能评价

人胃与肠道排空周期分别是 0~2 和 6~8 h^[25]。因此，将负载 BSA 的 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA、Ba-Alg-GMA 凝胶顺序置于模拟胃液和模拟肠液中，评价载药水凝胶在口服给药途径中的药物释放行为，结果如图 9 所示。BSA 的标准曲线方程为： $Y=0.6122X+0.0024$ (其中，Y 代表吸光度，X 代表 BSA 质量浓度， $R^2=0.9989$)。

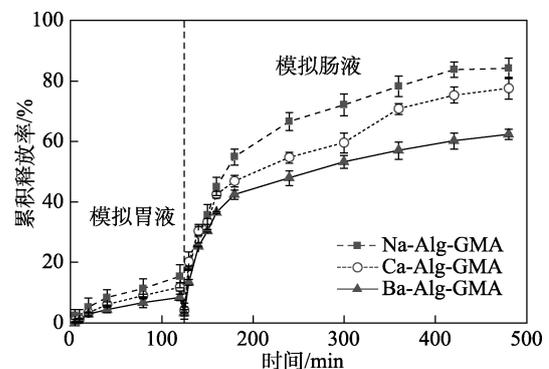


图 9 载 BSA 水凝胶的体外释放曲线

Fig. 9 *In vitro* release curves of BSA-loaded hydrogels

结果表明，在模拟胃液中，3 种凝胶 Na-Alg-GMA、

Ca-Alg-GMA、Ba-Alg-GMA 中的 BSA 释放速率较为缓慢, 释放 2 h 时的累积释放率分别为 15.45%、11.89% 和 8.45%。主要原因是胃液强酸性环境中过量的 H^+ 与海藻酸盐分子中的自由 $-COO^-$ 结合形成 $-COOH$, 聚合物分子长链之间的静电斥力减弱, 促使分子链间相互聚集且氢键作用力增强, 表现为凝胶皱缩和体积减小, 凝胶网络结构趋于致密, BSA 扩散释放阻力增大, 累积释放率不足 20%。在模拟肠液中, 3 种凝胶 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA、Ba-Alg-GMA 明显溶胀且 BSA 释放速率显著增大, 释放 6 h 时累积释放率分别为 84.14%、77.62% 和 62.31%。这是由于弱碱性模拟肠液中的 OH^- 与海藻酸盐分子链中糖醛酸残基上的 $-COOH$ 反应并形成 $-COO^-$, 使聚合物分子中负电荷数量增多, 强烈的静电斥力引起分子链间距离增大, 凝胶网络孔结构更加开放, 赋予凝胶具有靶向肠道释放药物的 pH 响应释放特性。与 Na-Alg-GMA 相比, Ca^{2+} 、 Ba^{2+} 通过调制凝胶结构使 Ca-Alg-GMA、Ba-Alg-GMA 对负载药物的缓释能力增强。

2.9 降解性能评价

图 10 为 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA、Ba-Alg-GMA 在 37 °C 模拟肠液中的降解曲线。在第 5 d 时, 3 种凝胶的降解率分别为 74%、65% 和 34%。在模拟肠液中 OH^- 的作用下, 3 种凝胶分子中交联位点以外的分子链段区域均会形成大量 $-COO^-$ 并产生静电斥力。由于采用单一光交联方法制备的 Na-Alg-GMA 分子中, GMA 接枝位点相对较少, 使得紫外光引发的共价交联程度较低, 交联位点以外的分子链段受静电斥力影响最为显著, 凝胶易过度膨胀和解聚。在 Ca^{2+} 、 Ba^{2+} 的配位交联作用下, 增加

的交联位点有效约束了分子链段之间的相互排斥, 增加了凝胶的刚性和稳定性。

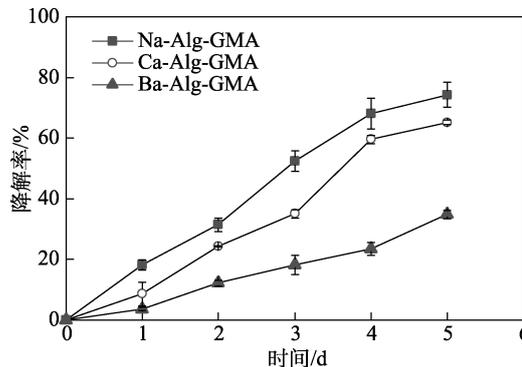


图 10 水凝胶的降解曲线

Fig. 10 Degradation curves of hydrogels

2.10 体外释放机制分析

结合凝胶样品的释放行为和降解行为, 采用零级方程、一级方程、Higuchi 和 Korsmeyer-Peppas 等动力学模型, 通过拟合计算 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA、Ba-Alg-GMA 的药物释放数据, 对 3 种凝胶的体外药物释放机制进行分析, 结果如表 1 所示。

结果表明, 采用一级动力学方程对模拟肠液中的 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 药物释放实验数据进行拟合, 可以得到相对理想的优度。Korsmeyer-Peppas 方程中时间项 t 的指数 (n) 的意义为: (1) 当 $n \leq 0.43$ 时, 药物释放机制为 Fickian 扩散; (2) $0.43 < n < 0.89$ 时, 药物释放机制为 non-Fickian 扩散, 即扩散与骨架溶蚀机制相结合; (3) 当 $n \geq 0.89$ 时, 药物释放机制为骨架溶蚀。由于指数项均 < 0.89 , 故本文制备水凝胶的药物释放机制为扩散与骨架溶蚀相结合。

表 1 载药水凝胶在模拟肠液中的释放动力学拟合结果

Table 1 Fitting results of release kinetics of drug-loaded hydrogels in simulated intestinal fluid

样品	零级方程	一级方程	Higuchi 模型	Korsmeyer-Peppas 模型
Na-Alg-GMA	$Q=0.098t+44.099$ $R^2=0.913$	$\ln(1-Q)=0.005t+4.567$ $R^2=0.994$	$Q=3.522t^{0.5}+13.107$ $R^2=0.951$	$Q=7.290t^{0.407}$ $R^2=0.957$
Ca-Alg-GMA	$Q=0.086t+35.511$ $R^2=0.943$	$\ln(1-Q)=0.005t+4.414$ $R^2=0.994$	$Q=3.093t^{0.5}+8.504$ $R^2=0.972$	$Q=5.399t^{0.429}$ $R^2=0.975$
Ba-Alg-GMA	$Q=0.068t+33.826$ $R^2=0.942$	$\ln(1-Q)=0.006t+4.236$ $R^2=0.996$	$Q=2.420t^{0.5}+12.680$ $R^2=0.972$	$Q=6.200t^{0.382}$ $R^2=0.978$

注: Q 为药物累积释放率, %; t 为释放时间, min; R 为拟合曲线的相关系数。

2.11 血液相容性评价

根据 ISO 10993-4—2017《医疗器械生物学评价》, 溶血率低于 5% 的水凝胶可视为血液相容性优良的材料。Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA、Ba-Alg-GMA 对绵羊红细胞的溶血率实验结果如图 11 所示。

由图 11 可见, 将生理盐水 (阴性对照) 和水凝胶样品加入绵羊红细胞中 4 h 后均未出现溶血现象,

而以蒸馏水为分散介质的阳性对照组在 4 h 后呈现溶血特有的鲜红色, 3 种凝胶材料的溶血率均低于 5%。由于 Na-Alg 本身生物相容性优良, 对其采用 GMA 接枝改性后, 经过透析、离心等步骤除去未反应的 GMA, 保持了海藻酸盐的生物相容性。因此, Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 的溶血率均符合 ISO 10993-4—2017 溶血率要求, 具有良好的

血液相容性。

2.12 细胞毒性分析

本文制备的海藻酸盐水凝胶以应用于人体药物递送为目标, 故其细胞毒性是关键考察指标之一。采用 MTT 法评价了 Na-Alg、Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 对 L929 的细胞相容性, 结果见图 12。

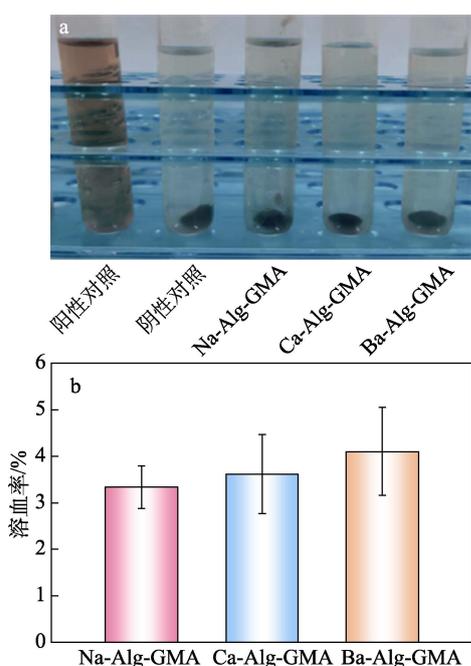


图 11 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 水凝胶的溶血状态 (a) 及溶血率 (b)

Fig. 11 Hemolysis state (a) and hemolysis rate (b) of Na-Alg-GMA, Ca-Alg-GMA and Ba-Alg-GMA hydrogels

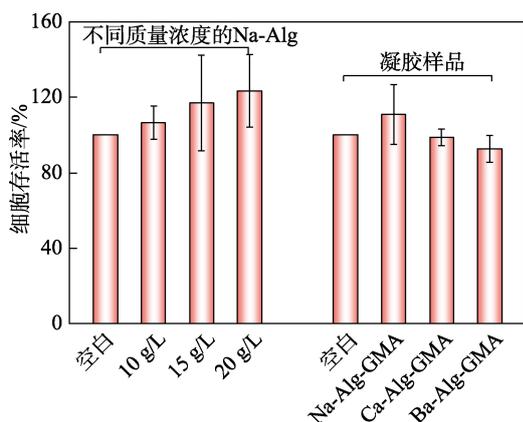


图 12 Na-Alg、Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 水凝胶对 L929 细胞的存活率

Fig. 12 Viability of L929 cells treated by Na-Alg, Na-Alg-GMA, Ca-Alg-GMA and Ba-Alg-GMA hydrogels

结果表明, 不同质量浓度的 Na-Alg 均不会对 L929 细胞增殖造成影响, 细胞存活率达到 100% 以上, 说明 Na-Alg 单组分细胞相容性良好。实验所用

的 Na-Alg-GMA、Ca-Alg-GMA 和 Ba-Alg-GMA 凝胶样品对 L929 细胞增殖未产生明显的抑制, 细胞存活率达到 92% 以上。通过 MTT 实验和溶血实验证实, 本文制备的互穿网络结构海藻酸盐水凝胶具有细胞毒性小、生物相容性良好的特征。

3 结论

(1) 采用 GMA 对 Na-Alg 进行接枝改性并成功制备 Alg-GMA。常温下, Alg-GMA 溶胶可在光引发剂 Irgacure 2959 作用下快速光交联形成水凝胶 Na-Alg-GMA, 反应条件温和、快速、高效, 凝胶结构与性能稳定。

(2) Na-Alg-GMA 分子链中残留的 GG 嵌段、GM 嵌段和 MM 嵌段为二价金属离子配位交联以构建互穿凝胶网络结构提供了反应基础。分别利用 Ba^{2+} 的正八面体 d^2sp^3 轨道杂化机制和 Ca^{2+} 的平面四方 dsp^2 轨道杂化机制, 构建出结构差异显著的互穿网络凝胶。提示可以采用不同的二价金属离子调制凝胶结构与性能, 以满足生物医学应用需求。

(3) 在制备 GMA 接枝海藻酸盐的基础上, 将光交联机制和二价金属离子配位交联机制有效协同, 制备的互穿网络凝胶具有凝胶响应速度快、凝胶结构可调、力学稳定性好、生物相容性优良等特点。值得一提的是, 这种材料体现出的肠道靶向 pH 响应特性, 使其在生物药物口服递送系统制备与应用中具有优势。

参考文献:

- [1] MUSHTAQ F, RAZA Z A, BATOOL S R, *et al.* Preparation, properties, and applications of gelatin-based hydrogels (GHs) in the environmental, technological, and biomedical sectors[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 218: 601-633.
- [2] MA J J (马建军), WANG F (王丰), XU S M (徐世美). Synthesis and characterization of temperature- and pH-sensitive P(DEA-co-DMAEMA)/Na₂WO₄ hydrogels[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2018, 35(7): 1116-1120.
- [3] NIE L, LI J, LU G Q, *et al.* Temperature responsive hydrogel for cells encapsulation based on graphene oxide reinforced poly(N-isopropylacrylamide)/hydroxyethyl-chitosan[J]. *Materials Today Communications*, 2022, 31: 103697.
- [4] YE J J, LI L F, HAO R N, *et al.* Phase-change composite filled natural nanotubes in hydrogel promote wound healing under photothermally triggered drug release[J]. *Bioactive Materials*, 2023, 21: 284-298.
- [5] XU K, SHAN W J, HU N, *et al.* High efficiency of *in-situ* cross-linking and acid triggered drug delivery by introducing tobramycin into injectable and biodegradable hydrogels[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2022, 218: 112756.
- [6] JING Z H, NI R H, WANG J D, *et al.* Practical strategy to construct anti-osteosarcoma bone substitutes by loading cisplatin into 3D-printed titanium alloy implants using a thermosensitive hydrogel[J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6(12): 4542-4557.
- [7] LUO Y D, ZHOU X D, LIU C K, *et al.* Scavenging ROS and inflammation produced during treatment to enhance the wound repair efficacy of photothermal injectable hydrogel[J]. *Biomaterials Advances*, 2022, 141: 213096.
- [8] MURAB S, GUPTA A, WLODARCZYK-BIEGUN M K, *et al.* Alginate based hydrogel inks for 3D bioprinting of engineered

- orthopedic tissues[J]. Carbohydrate Polymers, 2022, 296: 119964.
- [9] GUPTA R K, GUHA P, SRIVASTAV P P. Natural polymers in bio-degradable/edible film: A review on environmental concerns, cold plasma technology and nanotechnology application on food packaging-A recent trends[J]. Food Chemistry Advances, 2022, 1: 100135.
- [10] XIAO G Q, LI F Z, LI Y Y, *et al.* A novel biomass material composite hydrogel based on sodium alginate[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2022, 648: 129383.
- [11] EDWIN R M, DAVID A R, DAVID T, *et al.* Chiroptical and stoichiometric evidence of a specific, primary dimerization process in alginate gelation[J]. Carbohydrate Research, 1978, 66(1): 145-154.
- [12] XUE W M (薛伟明), YU W T (于炜婷), LIU X D (刘袖洞), *et al.* Chemical method of breaking the cell-loaded sodium alginate/chitosan microcapsules[J]. Chemistry Journal of Chinese Universities (高等学校化学学报), 2004, 25(7): 1342-1346.
- [13] ZHANG Z H (张振海), LYU H X (吕慧侠), ZHOU J P (周建平), *et al.* Determination of monomer composition and sequence of sodium alginates with ¹HNMR[J]. Journal of Instrumental Analysis (分析测试学报), 2009, 28(4): 497-500.
- [14] FAN X (樊星), LEI S N (雷胜男), REN L L (任利玲). Preparation and properties evaluation of methacrylic alginate gel beads cross-linked by mixed metal-cation[J]. Journal of Biomedical Engineering (生物医学工程学杂志), 2013, 30(6): 1272-1275.
- [15] NIU X T (牛学涛). 3D printing polylysine modified photocrosslinked sodium alginate/bioactive glass scaffold and its performance[D]. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), 2021.
- [16] SAMOREZOV J E, MORLOCK C M, ALSBERG E. Dual ionic and photo-crosslinked alginate hydrogels for micropatterned spatial control of material properties and cell behavior[J]. Bioconjugate Chemistry, 2015, 26(7): 1339-1347.
- [17] LI P, MULLER M, CHANG M W, *et al.* Encapsulation of autoinducer sensing reporter bacteria in reinforced alginate-based microbeads[J]. ACS Appl Materials & Interfaces, 2017, 9(27): 22321-22331.
- [18] REIS A V, FAJARD A R, SCHUQUEL I T A, *et al.* Reaction of glycidyl methacrylate at the hydroxyl and carboxylic groups of poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid): Is this reaction mechanism still unclear?[J]. Journal of Organic Chemistry, 2009, 74: 3750-3757.
- [19] SAMADIAN H, MALEKI H, ALLAHYARI Z, *et al.* Natural polymers-based light-induced hydrogels: Promising biomaterials for biomedical applications[J]. Coordination Chemistry Reviews, 2020, 420: 213432.
- [20] CHOU A I, NICOLL S B. Characterization of photocrosslinked alginate hydrogels for nucleus pulposus cell encapsulation[J]. Journal of Biomedical Materials Research, Part A, 2009, 91A(1): 187-194.
- [21] LIMA D S, TENÓRIO-NETO E T, LIMA-TENÓRIO M K, *et al.* pH-responsive alginate-based hydrogels for protein delivery[J]. Journal of Molecular Liquids, 2018, 262: 29-36.
- [22] LIU T (刘涛). Synthesis and properties of alginate hydrogels[D]. Qingdao: Qingdao University of Science and Technology (青岛科技大学), 2021.
- [23] PALACIOS E G, JUÁREZ-LÓPEZ G, MONHEMIUS A J. Infrared spectroscopy of metal carboxylates: II. Analysis of Fe(III), Ni and Zn carboxylate solutions[J]. Hydrometallurgy, 2004, 72(1): 139-148.
- [24] XU J T (徐佳桐), WEN H Y (温惠云), HUANG S P (黄赛朋), *et al.* Effects of metal ionic crosslinkers on structure and performance of alginate gels[J]. Journal of Chemical Engineering of Chinese Universities (高校化学工程学报), 2018, 32(5): 1194-1202.
- [25] LIU J P (刘建平). Biopharmaceutics and pharmacokinetics[M]. Beijing: People's Medical Publishing House (人民卫生出版社), 2011.

(上接第 1453 页)

- [11] DUAN G Y, CAO Y T, QUAN J Y, *et al.* Bioinspired construction of BN@polydopamine@Al₂O₃ fillers for preparation of a polyimide dielectric composite with enhanced thermal conductivity and breakdown strength[J]. Journal of Materials Science, 2020, 55(19): 8170-8184.
- [12] FAN Y Y, HUANG X Y, WANG G Y, *et al.* Core-shell structured biopolymer@BaTiO₃ nanoparticles for biopolymer nanocomposites with significantly enhanced dielectric properties and energy storage capability[J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2015, 119(49): 27330-27339.
- [13] QU K G, WANG Y H, VASILEFF A, *et al.* Polydopamine-inspired nanomaterials for energy conversion and storage[J]. Journal of Materials Chemistry A, 2018, 6(44): 21827-21846.
- [14] LI Q, YAO F Z, LIU Y, *et al.* High-temperature dielectric materials for electrical energy storage[J]. Annual Review of Materials Research, 2018, 48: 219-243.
- [15] DUAN G Y, HU F Y, ZHANG R N, *et al.* Preparation of a novel cross-linked polyetherimide with enhanced breakdown strength and high-temperature energy storage performance[J/OL]. High Voltage, 2022. DOI:10.1049/hve2.12280.
- [16] LI B (李彬), XIA Y (夏瑶), AN H L (安洪利), *et al.* Research progress in the design, synthesis and application properties of fluorine-containing polyimides[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2021, 38(7): 1314-1324.
- [17] DUAN G Y, WANG Y, YU J R, *et al.* Novel poly(m-phenyleneisophthalamide) dielectric composites with enhanced thermal conductivity and breakdown strength utilizing functionalized boron nitride nanosheets[J]. Macromolecular Materials and Engineering, 2019, 304(11): 1900310.
- [18] DUAN G Y (段广宇), HU J W (胡静文), HU Z M (胡祖明), *et al.* Influence of BaTiO₃ nanowire aspect ratio on dielectric property of poly(metaphenylene isophthalamide) composite[J]. Chinese Journal of Materials Research (材料研究学报), 2022, 36(7): 527-535.
- [19] BONARDD S, ALEGRIA A, SALDIAS C, *et al.* Increasing the temperature range of dipolar glass polymers through copolymerization: A first approach to dipolar glass copolymers[J]. Polymer, 2020, 203: 122765.
- [20] CHEN H X, PAN Z B, WANG W L, *et al.* Ultrahigh discharge efficiency and improved energy density in polymer-based nanocomposite for high-temperature capacitors application[J]. Composites, Part A: Applied Science and Manufacturing, 2021, 142: 106266.
- [21] ZHANG Z B, LITT M H, ZHU L. Nature of ferroelectric behavior in main-chain dipolar glass nylons: Cooperative segmental motion induced by high poling electric field[J]. Macromolecules, 2018, 51(5): 1967-1977.
- [22] DUAN G Y (段广宇), LI Y (李玥), HU J W (胡静文), *et al.* Preparation and properties of high-temperature poly(metaphenylene isophthalamide) dielectric composites[J]. Materials Reports (材料导报), 2022, 36(4): 237-242.
- [23] LI L, CHENG J S, CHENG Y Y, *et al.* Significantly enhancing the dielectric constant and breakdown strength of linear dielectric polymers by utilizing ultralow loadings of nanofillers[J]. Journal of Materials Chemistry A, 2021, 9(40): 23028-23036.
- [24] MAO P, WANG J P, ZHANG L X, *et al.* Tunable dielectric polarization and breakdown behavior for high energy storage capability in P(VDF-TrFE-CFE)/PVDF polymer blended composite films[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2020, 22(23): 13143-13153.
- [25] HU P H, JIA Z J, SHEN Z S, *et al.* High dielectric constant and energy density induced by the tunable TiO₂ interfacial buffer layer in PVDF nanocomposite contained with core-shell structured TiO₂@BaTiO₃ nanoparticles[J]. Applied Surface Science, 2018, 441: 824-831.
- [26] WANG P J, ZHOU D, GUO H H. Ultrahigh enhancement rate of energy density of flexible polymer nanocomposites by core-shell BaTiO₃@MgO structures as fillers[J]. Journal of Materials Chemistry A, 2020, 8(22): 11124-11132.
- [27] YANG M H, HU C H, ZHAO H, *et al.* Core@double-shells nanowires strategy for simultaneously improving dielectric constants and suppressing losses of poly(vinylidene fluoride) nanocomposites[J]. Carbon, 2018, 132: 152-156.