

两性离子聚合物的生物应用研究进展

魏佳峰¹, 刘星星^{1*}, 贾康乐¹, 宁俊华¹, 黄淋佳¹,
李欢玲¹, 林泽锋², 黄晓平², 余龙飞^{1*}

(1. 广东省科学院化工研究所, 广东 广州 510665; 2. 广东锦龙源印刷材料有限公司, 广东 揭阳 522000)

摘要: 两性离子聚合物含有相同数量的正负电荷, 整体呈电中性, 可通过静电相互作用与水分子形成超强水化层, 有效阻止非特异性蛋白质吸附、细菌及血小板等黏附, 这种优异的抗生物污染特性使其在生物医学及工程领域受到了广泛关注。该文简述了两性离子聚合物包括水合作用和空间效应在内的抗生物污染机理; 概括了两性离子聚合物的抗蛋白质吸附、抗细菌感染、抗血栓生成、抗免疫排斥反应等抗生物污染特性; 重点综述了两性离子聚合物在医疗器械涂层、生物传感器敷料、药物递送载体、界面润滑剂、医用敷料等方面的应用进展。最后分析了两性离子聚合物在实际应用中的涂层均匀性、稳定性等方面存在的问题, 并对其应用前景进行展望。

关键词: 两性离子聚合物; 生物污染; 防污机理; 防污特性; 生物相容性

中图分类号: TQ630.1 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2024) 12-2580-10

Research progress in biological applications of zwitterionic polymers

WEI Jiafeng¹, LIU Xingxing^{1*}, JIA Kangle¹, NING Junhua¹, HUANG Linjia¹,
LI Huanling¹, LIN Zefeng², HUANG Xiaoping², YU Longfei^{1*}

(1. Institute of Chemical Engineering Guangdong Academy of Sciences, Guangzhou 510665, Guangdong, China;
2. Guangdong Jinlongyuan Printing Materials Co., Ltd., Jieyang 522000, Guangdong, China)

Abstract: Zwitterionic polymers, containing an equal number of positive and negative charges thus showing overall electrical neutrality, effectively prevent non-specific protein adsorption, bacteria and platelets adhesion by the super hydration layer formed with water molecules through electrostatic interaction. The excellent anti-biological pollution performance has attracted wide attention from the field of biomedical engineering. In this review, the anti-biofouling mechanisms of zwitterionic polymers, including hydration effects and spatial effects, was briefly introduced. The anti-biofouling performance of zwitterionic polymers, such as anti-protein adsorption, anti-bacterial infection, anti-thrombus formation and anti-immune rejection were then summarized, with an emphasis on their application in medical device coatings, biosensor dressings, drug delivery carriers, interfacial lubricants, and medical excipients. Finally, the existing challenges in coating uniformity and stability of zwitterionic polymers in practical application were analyzed, and the future application prospect was discussed.

Key words: zwitterionic polymers; bio-contamination; antifouling mechanism; antifouling properties; biocompatibility

生物污染是指由生物活性物质, 如蛋白质、细菌等在材料表面黏附聚集及形成生物膜的过程。近年来, 植入式医疗器械被广泛应用于诊断、治疗、器官修复等生物医学领域, 但这些植入式医疗器械

表面经常受到不可逆的生物污染, 可能导致不可预测的设备功能障碍和严重感染^[1-2]。例如: 与血液直接接触的血管支架、中心静脉导管及人工血管等器械, 其表面易发生非特异性蛋白质吸附及血小板黏

收稿日期: 2023-11-21; 定用日期: 2024-01-15; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230992

基金项目: 揭阳市(扬帆计划)引进创新创业团队和领军人才项目(2022yfjh007); 2023年汕头市精细化工企业引进科技领军人才团队及进口替代技术攻关专项资金项目(230905135015574)

作者简介: 魏佳峰(1998—), 男, 硕士生, E-mail: weijf923@163.com。联系人: 刘星星(1991—), 女, 博士, E-mail: liuwx83@mail.sysu.edu.cn; 余龙飞(1983—), 男, 高级工程师, E-mail: zsuffly@163.com。

附/活化, 导致凝血、形成血栓或产生溶血现象, 严重则使植入物功能失效, 进而引发一些临床并发症, 如心肌梗死、血栓性中风和癌症等^[3-5]。此外, 根据世界卫生组织 (WHO) 的数据, 每年由于生物医学设备受到生物污染而导致败血症的患者死亡率超过 24%^[6]。因此, 抑制生物污染对保障医疗质量和人们健康具有重要意义, 开发新型防污策略迫在眉睫。

随着生物材料的发展, 亲水涂层表面改性策略受到人们越来越广泛的关注^[7]。常用于构建亲水涂层的聚合物主要分为非离子型亲水聚合物和两性离子聚合物。非离子型亲水聚合物包括聚乙二醇 (PEG) 及其衍生物、聚(*N*-乙烯基吡咯烷酮)、葡聚糖和聚乙烯醇等。其中, PEG 具有良好的亲水性和生物相容性, 以及无免疫原性和无抗原性等, PEG 涂层被认为是医用防污涂层的“金标准”。但 PEG 涂层稳定性不佳, 易被氧化和降解, 导致其使用耐久性降低。此外, PEG 还会降低治疗性蛋白质的亲和性和活性^[8-9]。这些不足限制了 PEG 在临床中的实际应用与推广。近年来, 两性离子聚合物作为 PEG 很有潜力的替代物, 在生物医用材料领域得到了越来越多的关注。和 PEG 相比, 两性离子聚合物具有超亲水性, 且其抗生物污染能力更强; 同时, 两性离子聚合物与治疗性蛋白质结合时, 不但不会降低蛋白质生物活性, 反而会促进底物与蛋白质的相互作用^[10]。此外, 两性离子聚合物还具有热稳定性、化学稳定性和生物相容性等优点。利用两性离子聚合物对生物医用材料表面进行改性, 能够有效提高材料的生物相容性、抗污能力、抗磨损能力以及耐腐蚀能力等^[11-15]。因此, 两性离子聚合物在生物医用材料的表面改性中具有广泛的应用前景 (图 1)。

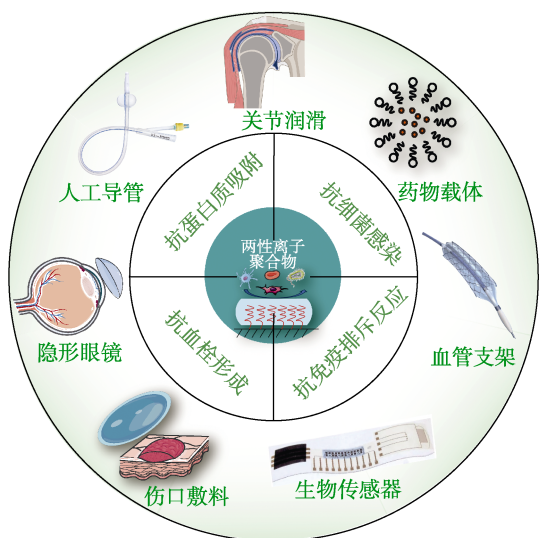


图 1 两性离子聚合物的相关特性及应用

Fig. 1 Related properties and applications of zwitterionic polymers

1 两性离子聚合物材料的防污特性

两性离子聚合物是指同时含有阴、阳离子基团, 但整体呈电中性的高分子聚合物 (图 2a)^[16]。两性离子单体以季铵盐阳离子分别与磺酸根、磷酸根和羧酸根等阴离子组成的磺基甜菜碱 (SB) 型、磷酰胆碱 (PC) 型和羧基甜菜碱 (CB) 型的研究和应用最为广泛^[17]。此外, 氨基酸型以及氧化胺型两性离子单体也倍受关注^[18-19]。相较于非离子型聚合物, 两性离子聚合物除了氢键作用外, 其阴、阳离子带电基团能通过静电诱导的水合作用, 在材料表面形成更为紧密的水合层, 建立物理和能量屏障, 从而有效阻碍非特性蛋白质吸附、细菌黏附及生物膜、血栓的形成, 表现出优异的抗生物黏附性 (图 2b)^[20]。此外, 两性离子聚合物在材料表面形成的空间效应也对抵抗污染物的吸附具有重要作用。当污染物接近材料表面时, 两性离子聚合物受到压缩产生空间排斥, 抵抗蛋白质等污染物吸附^[20-22]。

两性离子聚合物的结构设计灵活多变, 易于功能化, 在表面水化和空间排斥共同作用下, 通过两性离子聚合物对生物医用材料的表面进行改性处理, 在抗生物污染的应用中具有较高的价值。

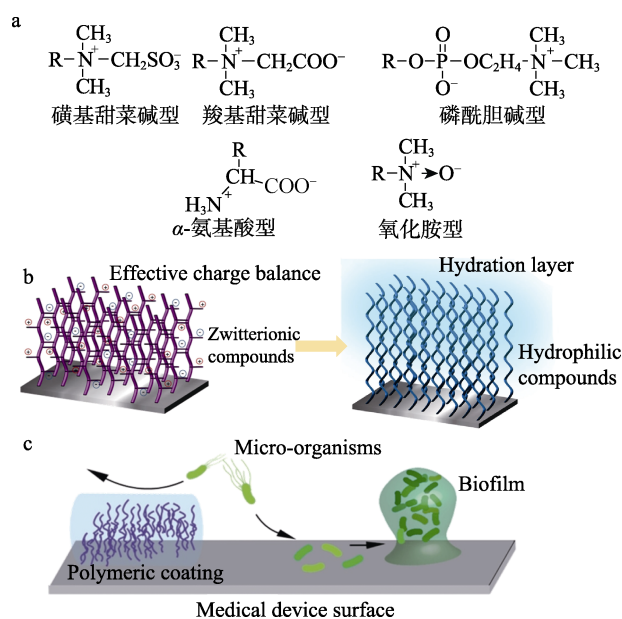


图 2 两性离子单体类型 (a); 两性离子聚合物涂层防污机理^[16]: 水合层的形成 (b)^[20]; 用于抵抗生物分子和微生物吸附示意图 (c)^[22]

Fig. 2 Types of zwitterionic polymer monomers (a); Antifouling mechanism of zwitterionic polymer coatings^[16]: Forming hydration shell (b)^[20]; Schematic diagram of resistance to adsorption of biomolecules and microorganisms (c)^[22]

1.1 抗蛋白质吸附

生物医用材料植入人体后, 蛋白质在材料表面

的非特异性吸附被认为是引发不同各种生物污染的第 1 步^[23-24]。因此,抑制蛋白质的非特异性吸附是抗生物污染的关键。

2001 年,OSTUNI 等^[25]研究了不同功能基因自组装膜(SAM)的蛋白质吸附行为,总结了构建无污染表面的 4 个原则:亲水性、电中性、包含氢键受体、不包含氢键供体,并发现基于两性离子的 SAM 能有效抵抗蛋白质吸附,其功效与最常用的 PEG 防污系统相当。两性离子聚合物的抗蛋白质黏附特性受两性离子聚合物阴阳离子种类及间距、聚合物的密度、相对分子质量(简称分子量)和稳定性等影响。实验结果表明^[26],利用原子转移自由基聚合在材料表面合成聚合物接枝密度和分子量可控的磺基甜菜碱两性离子聚合物(PSB),蛋白质在 PSB 涂层表面的吸附随着接枝密度的变化呈钟形曲线。此外,利用模拟生物膜的两性离子聚合物——聚(2-甲基丙烯酸酰氧基乙基磷酰胆碱)(PMPC)和氧化胺型两性离子聚合物对材料表面进行功能化,可分别降低材料表面 70% 及 98% 以上的蛋白质吸附^[27-29]。与其他两性离子聚合物相比,氧化胺型两性离子聚合物的阴、阳离子直接相连,基团之间没有间隔,因而具有更优越的亲水性和防污性能。通过优化两性离子聚合物的种类、接枝密度及分子量等,有望开发出抗蛋白质吸附性能优异的生物医用材料。

1.2 抗细菌感染

植人物污染及其相关并发症是目前可植入医用材料在临床应用中面临的巨大挑战^[30-31]。蛋白质在表面黏附是触发生物材料污染的第 1 步,进而引发细菌在植入材料表面初始黏附、不可逆黏附、细菌生长繁衍、生物膜形成、细菌分散与再迁徙经历 5 个阶段,最终形成完整的生物膜(图 3a)^[32]。生物膜能够保护细菌不受抗生素、抗体以及免疫细胞的杀伤,使局部慢性感染难以消除,增加医疗器械使用时感染的风险,造成患者痛苦。目前,抗生素是临床治疗感染的主要策略,但是长期使用抗生素会导致细菌产生耐药性,而持续恶化的细菌耐药性已经成为迫切需要解决的全球性问题。通过对材料的表面改性可减少细菌的黏附或杀死附着的细菌,为降低抗生素的使用、防止细菌产生耐药性提供了极大的可能性,具有巨大的临床应用潜力。

两性离子聚合物独特的结构使其具有优异的抗细菌黏附及抑制生物膜形成的性质^[33]。HAN 等^[34]将多巴胺和两性离子单体磷酰胆碱甲基丙烯酸酯(MPC)共聚,制备磷酰胆碱类两性离子聚合物,并对钛合金进行表面改性,因为 MPC 具有水合作用,所以改性后的钛合金不仅能够有效抑制细菌的

黏附,自身的润滑性也得到提升。此外,基于“驱杀策略”,将两性离子聚合物和具有杀菌功能的金属和试剂(如银、铜等金属、季铵盐和抗菌多肽等)联合,制备兼具杀菌和抑菌功能的多功能防污涂层,可进一步提高单一两性离子聚合物的抑菌效果。ZHU 等^[35]利用 $\text{CuSO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ 触发聚多巴胺(PDA)和聚甲基丙烯酸磺基甜菜碱(PSBMA)共沉积工艺,赋予聚氨酯(PU)抗菌防污表面[PU/PDA(Cu)/PSBMA],由该法制备的两性离子聚合物涂层不仅沉积时间大幅度缩短,涂层更加均匀,而且铜离子的引入使其具有杀菌功能。KHLUSTOVA 等^[36]和 CHEN 等^[37]分别将抗菌酶和季铵盐阳离子与两性离子聚合物相结合,构建具有抗菌和防污双重功能的涂层界面,有效抑制致病性生物膜的形成。基于“驱杀策略”构建抗菌及防污多功能涂层的方法绿色且简单,具有显著的生物医学应用前景。

1.3 抗血栓形成

凝血过程包括 4 个阶段:蛋白质黏附引发凝血因子激活、血小板黏附与活化、红细胞黏附和补体激活^[38-40](图 3b)。因此,如果生物医用材料能抑制或阻止上述其中一个或几个阶段的发生,那么该材料被认为具有抗凝血性能。

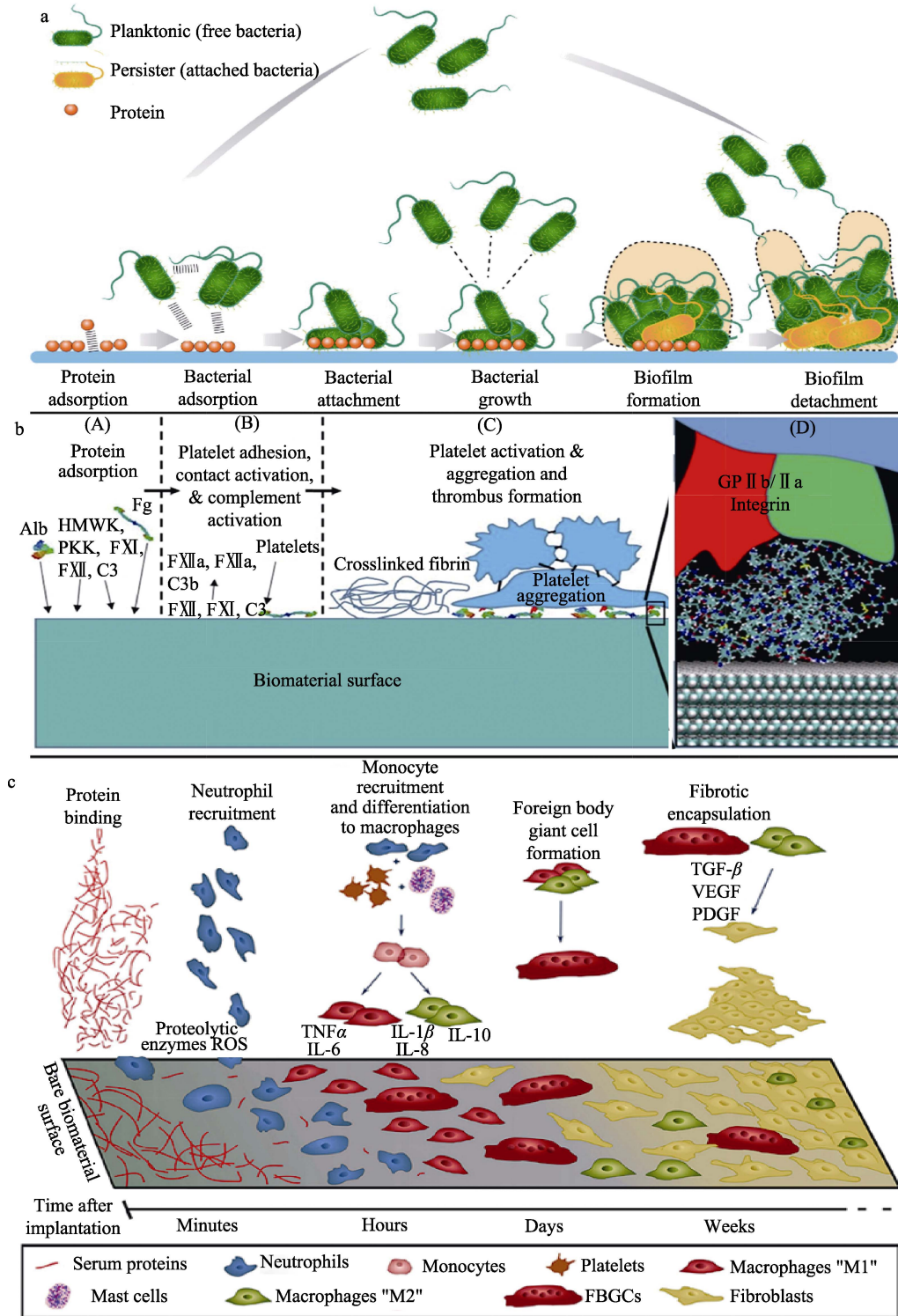
LIU 等^[41]以 MPC、*N*-(3-氨基丙基)甲基丙烯酸胺盐酸盐(APMA)和甲基丙烯酸月桂酯(LMA)合成了具有不同分子量的两性离子共聚物,并用其修饰被戊二醛处理过的牛心包瓣膜(GLUT),共聚物的引入改善了 GLUT 的血液相容性,且改善效果与抗蛋白质吸附效果一致,即与共聚物的分子量大小及接枝密度有关。MERCADER 等^[42]在商用聚二甲基硅氧烷(PDMS)中引入磺基甜菜碱(SB)分子,成功制备了 PDMS-SB 杂化膜。该杂化膜能有效减少血小板的黏附,并随着杂化膜中 SB 含量的增加,杂化膜对抵抗血小板的吸附效果更明显。UKITA 等^[43]在人工肺表面接枝多巴胺-聚羧基甜菜碱(DOPA-PCB),并通过动物实验发现,DOPA-PCB 涂层可稳定和减少凝血和血栓的形成。两性离子聚合物的抗血小板黏附性能和抗蛋白质吸附性能相似,通过优化两性离子聚合物的种类、分子量和接枝密度等相关参数,可改善其抗血小板黏附的性能,从而减少血液因接触医用器械而形成血栓和出血并发症的风险,提高患者的治愈率和生存率。

1.4 抗免疫排斥反应

免疫排斥反应(FBR)是植入性医用器械在临床应用的另一难题。FBR 是一种包括炎症反应和纤维化在内的系列宿主免疫反应,这种反应会使植入性医用器械表面附着炎症细胞和胶原蛋白,进而形

成一层致密的纤维包裹, 将植入物与机体隔离, 阻断两者之间的物质与信号传递, 干扰医用材料正常的功能和运作^[44-45] (图 3c)。例如: 早期或急性炎症反应会导致传感器 (如连续性血糖监测器和神经

探针) 产生显著的信号噪声或信号传递质量降低。几乎所有的合成材料在植入后 4 周都会引发 FBR 和形成纤维包裹^[46]。因此, 如何实现医用材料长期植入体内不引发 FBR, 具有挑战性。



b 中 Alb 为白蛋白; Fg 为纤维蛋白原; HMWK 为高分子量激肽原; PKK 为激肽释放酶; FXI/FXII 为内源性凝血级联蛋白; C3 为补体蛋白; FXIa, FXIIa, C3b 表示被激活; GP II b/II a 为糖蛋白受体 (该图为血小板通过 GP II b/II a 与蛋白质相互作用); c 中 TNF α 等为参与免疫反应的促炎因子; TGF- β 等为促生长因子, 下同

图 3 生物材料与生物体相互作用产生的不良反应: 生物膜形成 (a)^[32]; 凝血级联反应 (b)^[39]; 免疫排斥反应 (c)^[45]
 Fig. 3 Adverse reactions resulting from interaction between biological materials and organisms: Biofilm formation (a)^[32]; Coagulation cascade (b)^[39]; Foreign body reaction (c)^[45]

ZHANG 等^[47]基于两性离子聚合物开发了一系列抗 FBR 的可植入材料,如聚甲基丙烯酸羧基甜菜碱 (PCBMA) 水凝胶在植入小鼠体内 90 d 后没有引起实质性的 FBR。随后, DONG 等^[48]在此基础上进一步制备了双组分聚羧基甜菜碱/聚磺基甜菜碱型 (PCB/PSB) 两性离子弹性体网络 (ZEN) 水凝胶。与单一组分的水凝胶相比, PCB/PSB (ZEN) 水凝胶不仅保留了原有的抗污性, 而且增强了材料的力学性能和稳定性, 该水凝胶能够在小鼠皮下植入 365 d 后仍能抵抗纤维包裹的形成, 没有产生明显的降解和机械损失, 如同穿上一层“隐身衣”。XIAO 等^[49]制备了一系列两性离子包覆的核壳微胶囊, 并证明它们在体外能够有效防止蛋白质吸附、细胞黏附和炎症发生, 在植入小鼠腹腔内 120 d 后, 微胶囊仍然能够成功抵抗 FBR。上述实验结果表明, 两性离子聚合物能够有效抑制 FBR 及纤维包裹的形成, 这为开发具有生物相容性和抵抗免疫排斥反应的生物医用材料提供了新途径。

2 两性离子聚合物的生物医学应用

2.1 血液/组织接触性医疗器械涂层

血栓形成和感染是血液/组织接触性医疗器械在临床应用中的主要挑战。具有抗凝血剂和抗生素涂层的血液/组织接触性医疗器械可以降低血栓的形成和感染概率^[50-51]。然而, 过量使用抗凝血剂和抗生素, 特别是长期全身使用时, 可能导致抗生素耐药性、术后出血和血小板减少等症状。因此, 临床迫切需要一种替代抗凝剂和抗生素的方法^[52-53]。

随着生物医用材料的发展, 将两性离子聚合物用于改善可植入医疗器械 (如介入性导管、血管支架和血液透析膜等) 的生物相容性, 在临床上已经有相关的应用, 并发挥着良好的作用。YAO 等^[54]基于聚磺基甜菜碱 (PSB) 和聚羧基甜菜碱微凝胶 (PCBM) 开发了一种用于血液接触装置的微凝胶增强两性离子水凝胶 (PCBM/PSB), 在聚氯乙烯 (PVC) 基材上形成了 PCBM/PSB 水凝胶涂层, 该涂层不仅具有优异的稳定性和长期抵抗生物膜形成的性能, 还可以防止其表面血栓的形成、减轻异物反应, 该策略为可植入医疗器械的水凝胶涂层设计提供了新思路 (图 4a)。除了将两性离子设计为凝胶涂层, 两性离子聚合物涂层也被广泛应用于可植入医疗器械。ZHU 等^[55]通过原子转移自由基聚合将甲基丙烯酸磺乙酯 (SBMA) 和甲基丙烯酸甘油酯 (GMA) 组成的两性离子嵌段共聚物刷接枝到裸金属冠状动脉支架表面, 然后通过反应性环氧基团将

一氧化氮 (NO) 供体二乙烯三胺附着在聚合物刷上生成 NO, 研制了一种具有抗凝和内皮功能的双功能聚合物刷冠状动脉支架。该研究为 NO 的生物活性与两性离子抗凝作用的结合打开了大门, 在解决冠状动脉手术后再狭窄和晚期支架血栓形成的副作用方面具有很大的发展潜力。

此外, 两性离子聚合物还被用于改善与血液及组织接触的非植入性医疗器械。LIN 等^[56]发展了一种利用 PCB 聚合物修饰血小板储存袋的表面改性方法, 赋予疏水血小板储存袋超亲水性和抗污染能力, 该法延长了商用储血袋内血小板的保质期, 超过了目前美国食品和药物管理局 (FDA) 标准要求的 5 d。这项技术可以有效改善材料的生物相容性, 显示了广泛的医学和工程应用的前景 (图 4b)。LIU 等^[57]将氧化三甲胺 (TMAO) 接枝到聚砜 (PSf) 透析膜表面, 结果表明, TMAO 赋予了 PSf 透析膜良好的亲水性、抗生物污染性以及优异的血液相容性, 能够抑制凝血级联和延长凝血时间, 降低溶血率, 抑制免疫系统活化, 在血液透析中具有潜在的应用价值。PENG 等^[58]将两性离子/活性酯嵌段共聚物 (PSBMA-*b*-PNHSMA) 修饰商用导尿管, 有效改善了导管的亲水性和润滑性, 并且具有优异的抗菌吸附能力。

总之, 利用两性离子聚合物对血液/组织接触性医疗器械进行表面改性, 可有效抑制血小板、细菌等的黏附, 极大程度地改善相关器械表面的血液相容性, 为血液/组织接触性医疗器械在临床进一步扩大应用提供了技术支持。

2.2 药物递送载体

在人体内进行药物递送, 需要克服一系列复杂的生理和病理障碍。首先, 要防止细胞和蛋白质黏附在药物上及避免 FBR 的发生, 使药物能够在血液循环中保留足够长的时间, 提高药物的疗效和安全性; 其次, 需要具备能够渗透组织黏液和上皮细胞层以及穿透细胞膜的能力, 促进药物渗透和细胞胞吞, 提高治疗效果^[59]。

1984 年, BADER 等^[60]提出两性离子聚合物胶束可以作为药物载体的设想。两性离子聚合物具有良好的防污性能和水合能力, 可以通过避免免疫系统的快速识别而延长药物的血液循环时间。此外, 两性离子聚合物基于高水溶性和 pH 敏感性的特点, 可用来增强药物溶解性, 促进药物的口服渗透性能, 提高药物的递送和治疗效果。但由于胶束载体在血液中的浓度低于临界胶束浓度 (CMC), 因此, 当自组装的胶束载体注射到血液中后, 易解离成两性离子聚合物, 失去载体的功能。为了解决这个问题,

LU 等^[61]设计了“强极性对比”胶束体系, 该胶束体系由超亲水的两性离子聚合物和超疏水的脂质构成, 胶束具有超低 CMC, 在极度稀释下仍能稳定存在, 不会发生胶束解离。随后, LIU 等^[62]以聚酰胺胺 (PAMAM) 为疏水端, 以具有热敏性和 pH 敏感性的聚[2-(二乙氨基)甲基丙烯酸乙酯] (PDEAEMA) 作为中间层, 两性离子聚甲基丙烯酸磺基甜菜碱 (PSBMA) 为亲水端, 制备了聚合物 PAMAM-PDEAEMA-PSBMA (PDS), 负载抗肿瘤药物阿霉素 (DOX) 后得到 DOX@PDS (图 4c)。结果表明, PDS 胶束在大量液体稀释下具有良好的稳定性, 在复杂的生物环境也表现出优异的抗蛋白吸附能力, 可作为 DOX 的潜在载体。

近年来, 新型两性离子氧化胺在肿瘤药物递送方面的应用越来越广泛。CHEN 等^[63]研究显示, 聚[2-(*N*-氧化-*N,N*-二乙氨基)甲基丙烯酸乙酯] (OPDEA) 能够与肿瘤毛细血管内皮细胞结合, 并通过渗透或细胞吞作用, 进入到肿瘤间质中, 同时, OPDEA 还能将药物递送至缺氧区域。这些特性使 OPDEA 能够有效地将药物传输到所有肿瘤细胞, 从而实现更好的肿瘤治疗效果。FANG 等^[64]利用蛋白质表面带有的不均匀正负电荷与氧化胺型两性离子相互作用, 对蛋白质药物有效封装包裹形成纳米颗粒, 此纳米颗粒作为口服药物使用, 可以穿透肠道黏液和上皮细胞屏障, 并且经过重复口服给药后不会引起肠道炎症以及肠漏, 展现了良好的生物相容性。LEI 等^[65]合成了具有热敏响应性的氧化胺两性离子纳米凝胶, 该纳米凝胶能够在水溶液中表现出温度诱导的溶胀/解离, 可以长时间保持在血液循环过程中。当纳米凝胶接近温度较高的肿瘤部位时, 会发生亲水-疏水转变, 促进肿瘤细胞吞噬纳米凝胶, 此后, 纳米凝胶能够迅速降解并释放负载药物, 降解后形成的线型聚合物很容易从人体排出。因此, 两性离子纳米凝胶是一种生物相容性良好的药物载体, 具有良好的应用前景。

2.3 生物传感器敷料

医用传感器是指将人体生理信息转换成与之有确定函数关系电信息的装置。医用传感器在使用过程中易发生蛋白质的非特异性吸附, 会导致电流响应和检测灵敏度等电化学性能显著下降, 从而产生假阳性或假阴性的结果; 还可能导致炎症、血栓的发生, 不利于传感器的长期植入使用。因此, 预防传感器的生物污染是十分必要的。两性离子材料的抗污特性应用于医疗传感器, 能够降低人体内其他非特异性物质对目标检测物的干扰, 提高生物传感器的灵敏度^[66]。

张雷课题组^[67-68]利用磺酸甜菜碱及羧酸甜菜碱

等两性离子材料的抗生物黏附特性, 增强了仿皮肤传感器的灵敏性, 开发出智能传感敷料, 实现了多重信号的实时监测与区分, 并有效促进了慢性伤口 (如压疮、糖尿病伤口) 的愈合。FENG 等^[69]通过在电极表面修饰 PDA 和两性离子聚合物, 形成的生物界面可以抵抗复杂环境中的蛋白质非特异性结合, 同时增强电极表面的电子转移和电化学稳定性。该界面还可用于体内分析, 在植入脑组织 2 h 后仍能保持约 92.0% 的初始灵敏度, 并且人体显示出较低的急性神经炎症反应。两性离子构建的传感器生物防污界面能够有效改善传感器的抗生物污染特性, 保持传感器的稳定性, 同时能促进伤口愈合。两性离子改性策略有望促进生物医用传感器的进一步发展与应用。

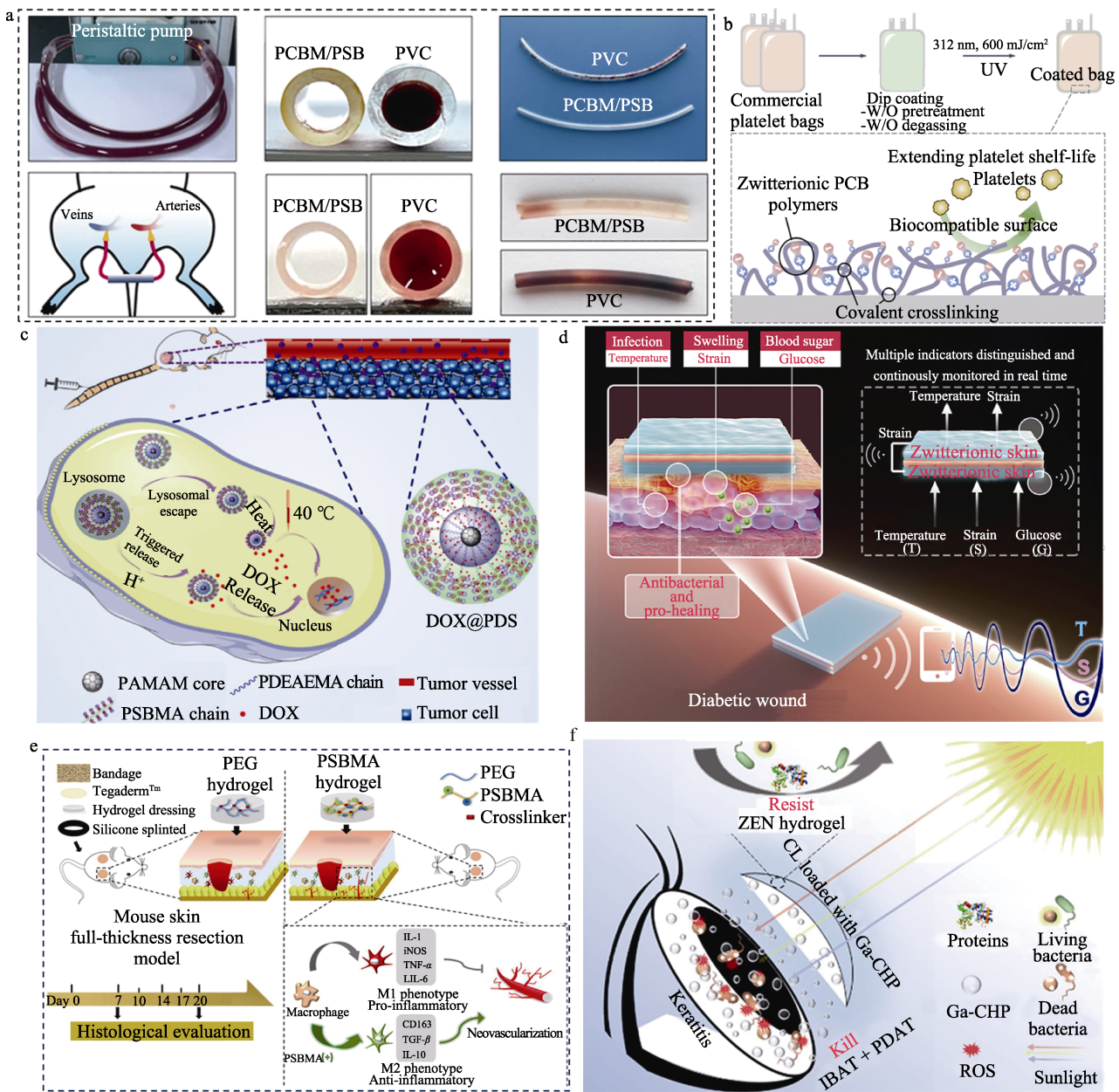
2.4 界面润滑剂

界面润滑是许多医用植入物需要的特性之一, 如骨科材料在植入机体内需要保持润滑, 以减少磨损, 降低摩擦带来的疼痛。“水化润滑”可有效减少表面摩擦和磨损, 因此, 表面的摩擦系数基本上取决于表层的含水量。两性离子聚合物能够形成水合层, 将水分子牢固地附着在两性离子上, 避免水分子在高压下被挤出, 同时水分子还具有高流动性, 从而起到表面润滑、降低摩擦系数的作用^[70-72]。

由于 MPC 具有良好的生物相容性和较强的水化能力, 其磷酸胆碱基团被认为与天然关节软骨中提供润滑的表面组成成分相似^[73], 因此, MPC 在人工关节表面改性方面具有潜在的应用前景。2004 年, MORO 等^[74]发现, PMPC 涂层能够减少人工关节在使用时磨损颗粒的形成, 进而减少假体周围骨溶解的发生。此后, ISHIHARA 等^[70]采用光诱导自由基聚合的方法, 在超高分子聚乙烯 (X-UHMWPE) 表面制备了 MPC 聚合物涂层。经过 MPC 涂层处理后, X-UHMWPE 表面的亲水性得到改善, 水接触角从 100° 下降到 30°。同时, 动态摩擦系数降低了 40%~85%, 具有高耐磨性。该技术于 2011 年引入临床实验, 用于人工髋关节润滑。近年来, ZHENG 等^[75]将 MPC 和透明质酸 (HA) 共聚制备的透明质酸/磷酸胆碱聚合物 (HAMPC), 比 HA 具有更好的润滑和抗炎性能, 有望作为治疗骨关节炎 (OA) 的关节内注射剂。YANG 等^[76]将 PMPC 接枝到壳聚糖 (CS) 基纳米粒子 (CSNPs) 表面, 制备具有优异水化润滑性能的 CS-PMPCNPs, 且 CS-PMPCNPs 在磷酸盐缓冲溶液 (PBS) 中表现出良好的包封效率和持续的药物释放行为, 因此, CS-PMPCNPs 有望成为一种载药纳米粒子关节润滑剂。此外, MPC 还被用于改善可植入医用导管等的润滑行为。QIAN 等^[77]在 PU 基材表面接枝 PMPC 涂层, 对该涂层进

行了摩擦学实验和体外实验，结果表明，随着接枝率的增加，PU-PMPC 样品的润滑性得到明显改善，能够减少生物医用材料与人体组织之间的摩擦，且

PU-PMPC 输尿管能够明显抑制输尿管表面结垢的形成。目前，MPC 已被广泛修饰于各种生物材料以改善其润滑性能。



f 中 CL 为隐形眼镜；IBAT 为铁阻断抗菌疗法；PDAT 为光动力抗菌疗法

图 4 两性离子聚合物的生物医学应用：通过 PCBM/PSB 水凝胶涂层修饰 PVC 管，以减轻免疫排斥反应并防止血栓的形成 (a) [54]；PCB 改善血小板袋生物相容性 (b) [56]；PDS 作为药物载体提高治疗肿瘤的效果 (c) [62]；基于两性离子仿皮肤材料增强传感器的灵敏性，促进慢性伤口愈合 (d) [67]；PSBMA 提高伤口愈合效率 (e) [79]；两性离子型隐形眼镜用于治疗角膜炎 (f) [82]

Fig. 4 Biomedical applications of zwitterionic polymers: PVC tubes modified by PCBM/PSB hydrogel coating to reduce foreign body reaction and prevent thrombosis (a) [54]; Improvement effect of platelet bag biocompatibility by PCB (b) [56]; PDS as a drug carrier to improve the efficiency of cancer treatment (c) [62]; Skin-like materials based on zwitterions used to enhance the sensitivity of sensors and promote chronic wound healing (d) [67]; improvement of wound healing efficiency by PSBMA (e) [79]; Zwitterionic contact lenses used to treat keratitis (f) [82]

2.5 医用敷料

理想的医用敷料应具备可保持水分、与生物相容性高、能防止细菌感染和促进伤口愈合等特点。两性离子聚合物具有作为医用敷料的潜力。

RUSEVA 等 [78] 利用水凝胶溶胀的性能，将蛋白质水解酶分别引入到 PCBMA 水凝胶和 PSBMA 水凝胶中，使两者均获得清创功能。实验发现，PCBMA 水凝胶具有更高的酶载量和酶活性，这是因为

PCBMA 水凝胶在水介质中具有更高的溶胀能力, 具有作为带有清创功能的伤口敷料的潜力。WU 等^[79]在常用敷料 PEG 水凝胶中掺入 PSBMA, 发现整体伤口愈合效率有所提高, 由此制备了 PSBMA 水凝胶, 通过体内实验发现, PSBMA 水凝胶可以刺激生长因子分泌、激发巨噬细胞极化、促进血管生成、降低炎症反应, 从而促使创面再生愈合(图 4e)。XIAO 等^[80]在此基础上又制备了成纤维细胞生长因子-2(FGF2)负载的 PSBMA 水凝胶、聚乙二醇(PEG)水凝胶和 PSBMA-PEG 混合的水凝胶, 结果表明, PSBMA 两性离子水凝胶是一种很有前途的生长因子载体, 并有可能取代 PEG 水凝胶用于伤口愈合。不同种类的两性离子, 其功能不同, 因此, 开发多功能的两性离子单体或两性离子聚合物, 能够促进多功能医用敷料的进一步开发。

2.6 其他应用

两性离子聚合物除了应用在上述领域, 在体内成像、隐形眼镜防污、镜面防雾和细胞冻存等方面也有很好的应用前景。LIU 等^[81]使用两性离子修饰金纳米颗粒, 发现其能够增强肺癌转移模型的靶向双模式 X 射线计算机断层成像/磁共振(CT/MR)成像。QI 等^[82]将具有广谱抗菌能力的类血红素镓卟啉(Ga-CHP)包裹在两性离子弹性网络(ZEN)水凝胶中, 制备了一种具有无污染和抗菌性能的双功能两性离子型隐形眼镜, Ga-CHP 还可以在自然光照下持续释放用于治疗角膜炎, 这项研究提供了便携且有效的非抗生素角膜炎治疗策略(图 4f)。ZHAO 等^[83]合成了一种防雾和抗菌的两性离子共聚物涂料, 聚合物中的亲水性 PSBMA 单元可以改善涂料的防雾性能和血液相容性, 阳离子甲基丙烯酸氨基酯(AEMA)和疏水性甲基丙烯酸正丁酯(BMA)可以提供杀菌能力和维持涂层稳定性。该聚合物在内窥镜检查 and 工程领域具有广阔的应用前景。此外, 基于两性离子聚合物开发的一系列高生物相容性细胞冻存剂已被应用于红细胞、干细胞、T 细胞等重要治疗性细胞的冻存^[84-86], 取得了突出的冻存效果。

3 结束语与展望

两性离子聚合物因其优异的防污特性, 在生物医学材料领域得到广泛应用, 为防污涂层、抗菌涂层等的制备提供了创新解决方案, 为医疗器械、药物递送系统以及生物传感器等的应用提供了新的可能性。本文介绍了两性离子聚合物的防污机理和防污特性, 并综述了其在生物医学材料方面的应用研究进展。

尽管两性离子聚合物在生物防污方面具有显著

优势, 但在实际应用中仍存在一些问題: 两性离子聚合物构建的表面涂层在均匀性、稳定性、防污耐久性和机械强度等方面需要完善; 应用在植入性器械上需要保证对人体无毒无害; 大规模生产需要考察, 进一步验证其可行性。因此, 未来此方面的研究可着眼于以下几方面: (1) 优化两性离子聚合物涂层接枝方法或技术, 以提高涂层的稳定性; (2) 开发多功能两性离子单体或聚合物, 以适用于复杂环境; (3) 开发具有自修复功能的两性离子聚合物涂料, 以满足医疗植入式器械在使用和摩擦过程中的耐久性要求。随着现代技术的发展, 限制因素将被逐步解决, 两性离子聚合物将在各个领域发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] ZHAO Z Q, PAN M F, QIAO C Y, *et al.* Bionic engineered protein coating boosting anti-biofouling in complex biological fluids[J]. *Advanced Mater*, 2023, 35(6): 2208824.
- [2] HU X Y, TIAN J H, LI C, *et al.* Amyloid-like protein aggregates: A new class of bioinspired materials merging an interfacial anchor with antifouling[J]. *Advanced Materials*, 2020, 32(23): 2000128.
- [3] GEGENSCATZ-SCHMID K, BUZZI S, GROSSMANN J, *et al.* Reduced thrombogenicity of surface-treated nitinol implants steered by altered protein adsorption[J]. *Acta Biomaterialia*, 2022, 137: 331-345.
- [4] WANG Y, ZHAI W J, CHENG S J, *et al.* Surface-functionalized design of blood-contacting biomaterials for preventing coagulation and promoting hemostasis[J]. *Friction*, 2023, 11: 1371-1394.
- [5] GAO Q, LI X, YU W J, *et al.* Fabrication of mixed-charge polypeptide coating for enhanced hemocompatibility and anti-infective effect[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 12(2): 2999-3010.
- [6] World Health Organization. *Global report on infection prevention and control*[M]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [7] D'AGATA R, BELASSAI N, JUNGBLUTH V, *et al.* Recent advances in antifouling materials for surface plasmon resonance biosensing in clinical diagnostics and food safety[J]. *Polymers*, 2021, 13(12): 1929.
- [8] XING C M, MENG F N, QUAN M, *et al.* Quantitative fabrication, performance optimization and comparison of PEG and zwitterionic polymer antifouling coatings[J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 59: 129-138.
- [9] LIU S H, TANG J Y, JI F Q, *et al.* Recent advances in zwitterionic hydrogels: Preparation, property, and biomedical application[J]. *Gels*, 2022, 8(1): 46.
- [10] MA G L, JI F Q, LIN W F, *et al.* Determination of non-freezing water in different nonfouling materials by differential scanning calorimetry[J]. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2022, 33(8): 1012-1024.
- [11] BULLOCK C J, BUSSY C. Biocompatibility considerations in the design of graphene biomedical materials[J]. *Advanced Materials Interfaces*, 2019, 6: 1900229.
- [12] IM S H, KIM C Y, LEE C W, *et al.* Strategy for securing key patents in the field of biomaterials[J]. *Macromolecular Research*, 2020, 28(2): 87-98.
- [13] BEDAIR T M, BEDAIR H M, KO K W, *et al.* Persulfated flavonoids accelerated re-endothelialization and improved blood compatibility for vascular medical implants[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, 181: 174-184.
- [14] WANG Y M, XU X Y, CHEN X Y, *et al.* Multifunctional biomedical materials derived from biological membranes[J]. *Advanced Materials*, 2022, 34: 2107406.

- [15] FAN Z Y, DENG J J, LI P Y, *et al.* A new class of biological materials: Cell membrane-derived hydrogel scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2019, 197: 244-254.
- [16] ERFANI A, SEABERG J, AICHELE C P, *et al.* Interactions between biomolecules and zwitterionic moieties: A review[J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21(7): 2557-2573.
- [17] QU K Y, YUAN Z A, WANG Y Y, *et al.* Structures, properties, and applications of zwitterionic polymers[J]. *ChemPhysMater*, 2022, 1(4): 294-309.
- [18] ZHANG M, YU P, XIE J, *et al.* Recent advances of zwitterionic-based topological polymers for biomedical applications[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2022, 10(14): 2338-2356.
- [19] HUANG H, ZHANG C C, CRISCI R, *et al.* Strong surface hydration and salt resistant mechanism of a new nonfouling zwitterionic polymer based on protein stabilizer TMAO[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2021, 143(40): 16786-16795.
- [20] SOLER M, LECHUGA L M. Biochemistry strategies for label-free optical sensor biofunctionalization: Advances towards real applicability[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2022, 414: 5071-5085.
- [21] GAO F F. Adsorption of mussel protein on polymer antifouling membranes: A molecular dynamics study[J]. *Molecules*, 2021, 26(18): 5660.
- [22] BERKING B B, POUILLADOFONOU G, KARAGRIGORIOU D, *et al.* Zwitterionic polymeric sulfur ylides with minimal charge separation open a new generation of antifouling and bactericidal materials[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2023, 62(41): e202308971.
- [23] VAN ANDEL E, ROOSJEN M, VAN DER ZANDEN S, *et al.* Highly specific protein identification by immunoprecipitation-mass spectrometry using antifouling microbeads[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(20): 23102-23116.
- [24] SÖDER D, GARAY-SARMIENTO M, RAHIMI K, *et al.* Unraveling the mechanism and kinetics of binding of an LCI-eGFP-polymer for antifouling coatings[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2021, 21(9): 2100158.
- [25] OSTUNI E, CHAPMAN R G, HOLMLIN R E, *et al.* A survey of structure-property relationships of surfaces that resist the adsorption of protein[J]. *Whitesides Langmuir*, 2001, 17(18): 5605-5620.
- [26] AHMED S T, LEEKBAND D E. Protein adsorption on grafted zwitterionic polymers depends on chain density and molecular weight[J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30(30): 2000757.
- [27] SPADAFORA A, KOROGIANNAKI M, SHEARDOWN H. Antifouling silicone hydrogel contact lenses *via* densely grafted phosphorylcholine polymers[J]. *Biointerphases*, 2020, 15(4): 041013.
- [28] LI B W, JAIN P, MA J R, *et al.* Trimethylamine *N*-oxide-derived zwitterionic polymers: A new class of ultralow fouling bioinspired materials[J]. *Science Advances*, 2019, 5(6): eaaw9562.
- [29] LI X H, TANG C J, LIU D, *et al.* High-strength and nonfouling zwitterionic triple-network hydrogel in saline environments[J]. *Advanced Materials*, 2021, 33(39): 2102479.
- [30] AHMADABADI H Y, YU K, KIZHAKKEDATHU J N. Surface modification approaches for prevention of implant associated infections[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2020, 193: 111116.
- [31] CHU X T, YANG F P, TANG H Y. Recent advance in polymer coatings combating bacterial adhesion and biofilm formation[J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2022, 40(24): 2988-3000.
- [32] GHASEMLOU M, DAVER F, IVANOVA E P, *et al.* Switchable dual-function and bioresponsive materials to control bacterial infections[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(26): 22897-22914.
- [33] ASHA A B, CHEN Y J, NARAIN R. Bioinspired dopamine and zwitterionic polymers for non-fouling surface engineering[J]. *Chemical Society Reviews*, 2021, 50(20): 11668-11683.
- [34] HAN Y, LIU S Z, SUN Y L, *et al.* Bioinspired surface functionalization of titanium for enhanced lubrication and sustained drug release[J]. *Langmuir*, 2019, 35(20): 6735-6741.
- [35] ZHU Z Q, GAO Q, LONG Z Y, *et al.* Polydopamine/poly(sulfobetaine methacrylate) co-deposition coatings triggered by CuSO₄/H₂O₂ on implants for improved surface hemocompatibility and antibacterial activity[J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6(8): 2546-2556.
- [36] KHLIUSTOVA A, KIRSCH M, MA X J, *et al.* Surfaces with antifouling-antimicrobial dual function *via* immobilization of lysozyme on zwitterionic polymer thin films[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2022, 10(14): 2728-2739.
- [37] CHEN C Q, LI Z S, LI X Z, *et al.* Dual-functional antimicrobial coating based on the combination of zwitterionic and quaternary ammonium cation from rosin acid[J]. *Composites Part B: Engineering*, 2022, 232: 109623.
- [38] AL-AMER O M. The role of thrombin in haemostasis[J]. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2022, 33(3): 145-148.
- [39] BRASH J L, HORBETT T A, LATOUR R A, *et al.* The blood compatibility challenge. Part 2: Protein adsorption phenomena governing blood reactivity[J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 94: 11-24.
- [40] BETTIOL A, GALORA S, ARGENTO F R, *et al.* Erythrocyte oxidative stress and thrombosis[J]. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2022, 24: e31.
- [41] LIU K P, LI M Y, ZHANG F J, *et al.* Chemical bonding of biological valve leaflets with an aminated zwitterionic copolymer for long-term anticoagulation and improved anti-calcification[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 426: 131803.
- [42] MERCADER A, YE S H, KIM S, *et al.* PDMS-zwitterionic hybrid for facile, antifouling microfluidic device fabrication[J]. *Langmuir*, 2022, 38(12): 3775-3784.
- [43] UKITA R, WU K, LIN X J, *et al.* Zwitterionic poly-carboxybetaine coating reduces artificial lung thrombosis in sheep and rabbits[J]. *Acta Biomater*, 2019, 92: 71-81.
- [44] ZHANG D H, CHEN Q, SHI C, *et al.* Dealing with the foreign-body response to implanted biomaterials: Strategies and applications of new materials[J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(6): 2007226.
- [45] CARNICER-LOMBARTE A, CHEN S T, MALLIARAS G G, *et al.* Foreign body reaction to implanted biomaterials and its impact in nerve neuroprosthetics[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2021, 9: 622524.
- [46] VEISEH O, VEGAS A J. Domesticating the foreign body response: Recent advances and applications[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2019, 144: 148-161.
- [47] ZHANG L, CAO Z Q, BAI T, *et al.* Zwitterionic hydrogels implanted in mice resist the foreign-body reaction[J]. *Nature Biotechnology*, 2013, 31(6): 553-556.
- [48] DONG D Y, TSAO C, HUNG H C, *et al.* High-strength and fibrous capsule-resistant zwitterionic elastomers[J]. *Science Advances*, 2021, 7(1): eabc5442.
- [49] XIAO Z S, WEI T, GE R L, *et al.* Microfluidic production of zwitterion coating microcapsules with low foreign body reactions for improved islet transplantation[J]. *Small*, 2022, 18(29): 2202596.
- [50] LIN B X, LIU K M, QIU Y R. Preparation of modified polysulfone material decorated by sulfonated citric chitosan for haemodialysis and its haemocompatibility[J]. *Royal Society Open Science*, 2021, 8(9): 210462.
- [51] OLMO J A D, RUIZ-RUBIO L, PÉREZ-ALVAREZ L, *et al.* Antibacterial coatings for improving the performance of biomaterials[J]. *Coatings*, 2020, 10(2): 139.
- [52] FRAZÃO L P, DE CASTRO J V, NEVES N M. *In vivo* evaluation of the biocompatibility of biomaterial device[J]. *Biomimicked Biomaterials: Advances in Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2020, 1250: 109-124.

- [53] ANDERSON J M. Principles of regenerative medicine[M]. Boston: Academic Press, 2019: 675-694.
- [54] YAO M M, WEI Z J, LI J J, *et al.* Microgel reinforced zwitterionic hydrogel coating for blood-contacting biomedical devices[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 5339.
- [55] ZHU T Y, GAO W T, FANG D, *et al.* Bifunctional polymer brush-grafted coronary stent for anticoagulation and endothelialization[J]. Materials Science and Engineering: C, 2021, 120: 111725.
- [56] LIN X J, BOIT M O, WU K, *et al.* Zwitterionic carboxybetaine polymers extend the shelf-life of human platelets[J]. Acta Biomaterialia, 2020, 109: 51-60.
- [57] LIU Y, LI G L, HAN Q, *et al.* Construction of electro-neutral surface on dialysis membrane for improved toxin clearance and anti-coagulation/inflammation through saltwater fish inspired trimethylamine *N*-oxide (TMAO)[J]. Journal of Membrane Science, 2022, 641: 119900.
- [58] PENG W, LIU P M, ZHANG X, *et al.* Multi-functional zwitterionic coating for silicone-based biomedical devices[J]. Chemical Engineering Journal, 2020, 398: 125663.
- [59] LI M Z, ZHANG W, LI J X, *et al.* Zwitterionic polymers: Addressing the barriers for drug delivery[J]. Chinese Chemical Letters, 2023, 34(11): 108177.
- [60] BADER H, RINGS DORF H, SCHMIDT B. Watersoluble polymers in medicine[J]. Macromolecular Materials & Engineering, 1984, 123(1): 457-485.
- [61] LU Y, YUE Z G, XIE J B, *et al.* Micelles with ultralow critical micelle concentration as carriers for drug delivery[J]. Nature Biomedical Engineering, 2018, 2(5): 318-325.
- [62] LIU W W, LI J J, QIN Z H, *et al.* Zwitterionic unimolecular micelles with pH and temperature response: Enhanced *in vivo* circulation stability and tumor therapeutic efficiency[J]. Langmuir, 2020, 36(13): 3356-3366.
- [63] CHEN S Q, ZHONG Y, FAN W F, *et al.* Enhanced tumour penetration and prolonged circulation in blood of polyzwitterion-drug conjugates with cell-membrane affinity[J]. Nature Biomedical Engineering, 2021, 5: 1019-1037.
- [64] FANG H P, CHEN L F, DENG Z, *et al.* *In situ* polymerization of zwitterions on therapeutic proteins to enable their effective oral delivery[J]. ACS Nano, 2023, 17(2): 1128-1143.
- [65] LEI M, ZHANG W Q, YI C X, *et al.* Zwitterionic nanogels with temperature sensitivity and redox-degradability for controlled drug release[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2021, 206: 111959.
- [66] LI Q S, WEN C Y, YANG J, *et al.* Zwitterionic biomaterials[J]. Chemical Reviews, 2022, 122(23): 17073-17154.
- [67] LIU X M, TIAN S, XU S J, *et al.* A pressure-resistant zwitterionic skin sensor for domestic real-time monitoring and pro-healing of pressure injury[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2022, 214: 114528.
- [68] GOU H S, BAI M, ZHU Y N, *et al.* Pro-healing zwitterionic skin sensor enables multi-indicator distinction and continuous real-time monitoring[J]. Advanced Functional Materials, 2021, 31(50): 2106406.
- [69] FENG T T, JI W L, ZHANG Y, *et al.* Zwitterionic polydopamine engineered interface for *in vivo* sensing with high biocompatibility[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2020, 59(52): 23445-23449.
- [70] ISHIIHARA K. Highly lubricated polymer interfaces for advanced artificial hip joints through biomimetic design[J]. Polymer Journal, 2015, 47(9): 585-597.
- [71] LIM C M, SEO J, JANG H, *et al.* Optimizing grafting thickness of zwitterionic sulfobetaine polymer on cross-linked polyethylene surface to reduce friction coefficient[J]. Applied Surface Science, 2018, 452: 102-112.
- [72] ZHANG M, PENG X, DING Y, *et al.* A cyclic brush zwitterionic polymer based pH-responsive nanocarrier-mediated dual drug delivery system with lubrication maintenance for osteoarthritis treatment[J]. Materials Horizons, 2023, 10(7): 2554-2567.
- [73] YE T T, DENG Q Y, MA D L, *et al.* Effect of grafted poly[2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)] on tribological properties of ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE)[J]. International Journal of Modern Physics B, 2019, 33(1/2/3): 1940056.
- [74] MORO T, TAKATORI Y, ISHIIHARA K, *et al.* Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis[J]. Nature Materials, 2004, 3(11): 829-836.
- [75] ZHENG Y W, YANG J L, LIANG J, *et al.* Bioinspired hyaluronic acid/phosphorylcholine polymer with enhanced lubrication and anti-inflammation[J]. Biomacromolecules, 2019, 20(11): 4135-4142.
- [76] YANG L M, LI R J, LIAO X Z, *et al.* Zwitterionic polyelectrolyte brush modified chitosan nanoparticles as functional biolubricant with good friction-reduction effect[J]. Tribology International, 2023, 183: 108405.
- [77] QIAN Y F, ZHAO J, LIU L, *et al.* Bioinspired phosphorylcholine coating for surface functionalization of interventional biomedical implants with bacterial resistance and anti-encrustation properties[J]. Langmuir, 2022, 38(11): 3597-3606.
- [78] RUSEVA K, NEDKOV P, ALEXANDROVA R, *et al.* Polyzwitterionic hydrogels as wound dressings with enzymatic debridement functionality for highly exuding wounds[J]. Polymer International, 2019, 68(9): 1626-1635.
- [79] WU J, XIAO Z C, CHEN A Q, *et al.* Sulfated zwitterionic poly(sulfobetaine methacrylate) hydrogels promote complete skin regeneration[J]. Acta Biomaterialia, 2018, 71: 293-305.
- [80] XIAO Z C, ZHENG X Y, AN Y, *et al.* Zwitterionic hydrogel for sustained release of growth factors to enhance wound healing[J]. Biomaterials Science, 2021, 9(3): 882-891.
- [81] LIU J Y, XIONG Z J, ZHANG J L, *et al.* Zwitterionic gadolinium (III)-complexed dendrimer-entrapped gold nanoparticles for enhanced computed tomography/magnetic resonance imaging of lung cancer metastasis[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2019, 11(17): 15212-15221.
- [82] QI X Y, ZHANG H, LI Y, *et al.* Nonfouling and antibacterial zwitterionic contact lenses loaded with heme-mimetic gallium porphyrin for treating keratitis[J]. Langmuir, 2022, 38(46): 14335-14344.
- [83] ZHAO C X, YUAN X Y, BAI S, *et al.* Antifogging and antibacterial properties of amphiphilic coatings based on zwitterionic copolymers[J]. Science China Technological Sciences, 2021, 64(4): 817-826.
- [84] ZHANG X Y, QI H S, YANG J, *et al.* Development of low immunogenic antifreeze peptides for cryopreservation[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2023, 62(31): 12063-12072.
- [85] SUI X J, GUO H S, CHEN P G, *et al.* Zwitterionic osmolyte-based hydrogels with antifreezing property, high conductivity, and stable flexibility at subzero temperature[J]. Advanced Functional Materials, 2020, 30(7): 1907986.
- [86] GUO H S, HAN Y, ZHAO W Q, *et al.* Universally autonomous self-healing elastomer with high stretchability[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 2037.