非均相膜聚合物囊泡的构筑、应用及展望

孙辉¹, 王方英凯¹, 杜建忠^{1,2*}

1. 同济大学材料科学与工程学院高分子材料系, 上海 201804

2. 同济大学医学院附属第十人民医院骨科, 上海 200072

*通讯作者, E-mail: jzdu@tongji.edu.cn

收稿日期: 2018-12-13; 接受日期: 2019-01-09; 网络版发表日期: 2019-03-12

国家自然科学基金(编号: 21674081)、中央高校基本科研业务费(编号: 22120180109)、上海市第十人民医院(编号: 04.03.18.010)和上海千人计划(编号: SH01068)资助项目

摘要 聚合物囊泡是通过聚合物自组装构筑的纳米组装体, 由于其独特的空腔-膜层-冠层结构, 在生物医用等领域具有较好的应用前景, 因此越来越受到研究者的关注. 不同于传统的均相膜囊泡, 非均相膜囊泡的膜层由不相容的组分构成, 呈现出微相分离的特点, 具有丰富的功能. 本文以近年来本课题组及国内外同行在非均相膜囊泡领域的研究成果为基础, 详细论述了非均相膜囊泡的膜层结构、理论构筑与设计策略, 讨论了其在生物大分子包载与递送、高效抗菌、癌症诊疗与糖尿病治疗、能源存储、水处理等领域的潜在应用, 并对该领域的发展方向进行了展望.

关键词 非均相膜囊泡, 自组装, 聚合物, 微相分离, 生物医用

1 引言

在生命的起源与进化过程中, 细胞结构与功能的演变起到了至关重要的作用. 细胞膜由磷脂双分子层构成, 是构成细胞不可或缺的组分. 它既能保证细胞形态的完整, 又能实现细胞间的信息传递与物质交换^[1]. 聚合物囊泡(polymer vesicles或polymersomes)在结构上与细胞膜相似, 是由两亲性聚合物自组装形成的空心结构^[2], 如图1(a)所示, 亲水冠层分别从膜层向空腔内外伸展, 从而保持囊泡的稳定. 相比于脂质体囊泡, 聚合物囊泡在不同的物理与化学环境下更加稳定, 并且更容易实现功能化. 同时, 通过调控化学组成来实现聚合物囊泡的多样化功能, 是聚合物自组装领域的

研究热点之一^[3-9].

均相膜囊泡的膜层由完全疏水链段组成, 如图1(a)所示. 由于成分单一、结构致密, 因此难以调控其结构, 进而实现功能分区^[10-12]. 这种传统的双层(bilayer)结构限制了囊泡的应用领域, 因此随着囊泡功能化研究的不断深入, 最近一些更复杂的膜结构涌现出来, 如具有微相分离的多室囊泡、氢键诱导的复合囊泡以及具有梯度膜结构的均聚物囊泡等^[13-16]. 因此, 本课题组^[17]最近明确了非均相膜囊泡的概念, 其膜层结构如图1(b)所示. 通常情况下, 这种非均相膜结构难以达到热力学意义上的稳定态. 但是, 通过控制自组装的条件, 如自组装温度、非良溶剂的滴加速率、非良溶剂与良溶剂的比例、搅拌速率、透析条件等, 可以

引用格式: Sun H, Wang F, Du J. Preparation, application and perspective in polymer vesicles with an inhomogeneous membrane. *Sci Sin Chim*, 2019, 49: 877-890, doi: 10.1360/N032018-00259

图1 均相膜囊泡(a)与非均相膜囊泡(b)结构的示意图(网络版彩图)

Figure 1 Schematic illustration of a polymer vesicle with (a) a homogeneous membrane and (b) an inhomogeneous membrane (color online).

使非均相膜囊泡达到某一热力学平衡态, 并保持相对稳定。另外, 还可以通过化学交联或者物理交联等手段将非均相膜囊泡的形貌固定, 使其长期保持稳定。

与传统的均相膜囊泡不同, 非均相膜囊泡的膜层由亲水链段与疏水链段共同组成。在组装过程中, 亲疏水链段间会产生“抗衡”与“妥协”, 并最终达到相对稳定的状态。史安昌等^[18-20]对共聚物自组装时由于分子结构产生的“受挫(frustration)”现象进行了深入研究, 通过理论计算得到了包括层状相、球状相、柱状相与双连续相等结构。这些理论研究对理解非均相膜囊泡的结构与形成机理具有重要意义。由于囊泡膜中的亲疏水微区产生微相分离, 因此可通过外界条件来调控膜的非均相结构, 进而在不破坏囊泡的前提下调控膜的通透性, 实现小分子药物甚至生物大分子的可控运输与释放^[21,22]。

在囊泡膜中嵌入纳米颗粒、蛋白等生物大分子也属于非均相膜囊泡的范畴^[3,23-26]。2005年, 杜建忠和Armes^[27]在聚合物囊泡上原位生成金纳米粒子, 制备了纳米金镶嵌的非均相膜囊泡。2010年, 麦亦勇和Eisenberg^[28]利用同样的方法将金纳米颗粒固定到聚合物囊泡的膜中央。2012年, 刘世勇等^[29]利用“自下而上”的方法将嵌段共聚物修饰的金纳米粒子自组装成杂化囊泡。2012年, 江明课题组^[30]通过“杂化包络结合”(hybrid inclusion complex)作用将金纳米颗粒组装到囊泡膜中, 形成了具有光热双重响应的杂化囊泡。2015年, 周永丰与颜德岳等^[31]通过“预交联后修饰”的方法将金纳米颗粒、牛血清蛋白与核酸等生物大分子修饰到囊泡膜表面。2013年, Meier等^[32]利用疏水相互作用将通道蛋白OmpF嵌入到囊泡膜中以控制囊泡膜的通透性, 达到原位合成与释放抗生素头孢氨苄的目的。2012~

2013年, Lecommandoux等^[33,34]与Beales等^[35]利用聚合物与磷脂进行共组装, 得到含有不同聚合物/磷脂微区的非均相膜囊泡。

控制囊泡膜的化学组成使之产生微相分离是得到非均相膜囊泡的有效途径之一。2008年, Chiu课题组^[21]利用聚(丙烯酸-无规-甘油二硬脂酸酯丙烯酸酯)自组装形成囊泡, 其中聚丙烯酸链段与甘油二硬脂酸酯丙烯酸酯链段产生相分离, 在囊泡膜中形成通道。2018年, Armes等^[36]利用聚合诱导自组装(polymerization-induced self-assembly, PISA)技术, 在囊泡膜层引入不相容的聚合物链段, 使得囊泡形成微相分离的膜结构。通过调节pH值控制通道的开启/关闭, 从而达到在囊泡膜内外交换钙黄绿素的目的。另外, 考虑到超支化聚合物中亲疏水微区共存的本质, 周永丰与颜德岳等^[7,37]制备的超支化聚合物囊泡也属于非均相膜囊泡的范畴。

基于上述背景, 本课题组对非均相膜聚合物囊泡领域进行了系统的归纳与总结, 从以下四方面进行论述: (1) 以本课题组在均聚物囊泡的研究成果为基础, 建立非均相膜囊泡理论并将其扩展到共聚物自组装领域; (2) 提炼非均相膜囊泡的构筑策略; (3) 探究非均相膜囊泡在生物医药等领域的应用潜力; (4) 对非均相膜囊泡领域存在的重要问题和挑战进行评述, 并对其发展趋势进行了展望。

2 非均相膜囊泡的理论构建与拓展

传统的两亲性嵌段共聚物亲水部分与疏水部分界限分明, 因此在水溶液中进行自组装时, 疏水链段完全坍塌并聚集成囊泡的膜层, 而亲水链段则充分伸展, 形

成囊泡的冠^[38-41]。但是, 两亲性均聚物的亲疏水链段界限比较模糊, 其自组装机理也与嵌段共聚物不同。值得指出的是, 本文所述的两亲性均聚物是指其分子结构中同时含有亲水组分和疏水组分, 且能够进行自组装形成稳定的纳米结构的聚合物。在均聚物自组装领域, 江明等^[42,43]研究了高分子间的可控氢键相互作用, 提出了基于氢键相互作用的聚合物胶束化途径, 获得了核-壳间由非共价键连接的聚合物胶束(non-covalently connected micelles), 形成了非嵌段共聚物制备胶束的理论。本课题组近年来开展了一系列均聚物自组装研究, 提出并验证了非共价键作用如分子内与分子间氢键^[13]、电荷作用^[14,44,45]、端基^[46,47]、 π - π 作用^[48]等驱动均聚物自组装形成囊泡的机理。最近, 还提出了基于氢键与 π - π 作用相互协同而形成均聚物纳米碗的机制^[49]。

非均相膜囊泡的结构特点在于其囊泡膜由亲疏水组分共同构成, 其中亲水组分以分子间/分子内氢键等形式“休眠”于疏水基质中。因此通过调控亲疏水组分的组成、比例及组装条件, 就可以“唤醒”亲水组分, 实现功能多样、形貌可控的自组装结构。此机理对设计功能性高分子自组装材料具有指导意义。如图2(A)所示, 本课题组^[13]设计了一种含有羟基与羧基端基的两亲性均聚物。通过氢键诱导, 该均聚物能够形成囊

泡。考虑到均聚物亲疏水微区共存的特点, 我们提出并证明了均聚物囊泡膜由亲水和疏水微区共同构成的本质, 其膜结构如图2(B)所示: 膜中心位置疏水链段最多、最致密; 从中心到膜的边缘, 亲水链段逐渐增加, 而疏水链段渐渐减少, 膜层的致密度也相应降低。实际上, 这是一种梯度膜结构, 据此提出了非均相膜囊泡的理论。

在此基础上, 本课题组^[50]在均聚物囊泡膜上沉积金纳米颗粒, 进一步证明了均聚物囊泡的非均相膜本质。如图3(a)所示, 重复单元中含有亚氨基与羟基的两亲性均聚物可以通过溶剂交换法自组装为囊泡。囊泡膜具有亲水和疏水组分共存的非均相膜结构, 如图3(b, c)所示。因此, 可以通过原位沉积法在囊泡膜中负载金纳米颗粒。其TEM图如图3(b, c)所示。从图中可以清晰地看到, 金纳米颗粒被包埋在囊泡膜中, 避免其发生团聚。另外, 纳米金颗粒和囊泡还存在一定的协同作用。实验结果表明, 囊泡上的萘环可通过 π - π 堆积作用高效富集芳香族化合物, 而纳米金颗粒可以高效催化4-硝基苯酚(4-NP)的还原反应, 结构稳定, 可多次回收利用。此外, 由于聚合物骨架中萘环的存在使得聚合物囊泡与多环芳烃如芘等能够发生 π - π 堆叠作用, 因此能够迅速捕获水中痕量致癌物多环芳烃, 使多环芳烃的残留浓度降低到 $\mu\text{g/L}$ 级。

图2 两亲性均聚物自组装形成的非均相膜结构示意图(A)及其聚合物囊泡的透射电子显微镜照片(B)^[13] (网络版彩图)

Figure 2 (A) Inhomogeneous membrane structure and (B) TEM image of polymer vesicles self-assembled from amphiphilic homopolymers^[13] (color online).

图3 (a) 通过两亲性均聚物自组装形成聚合物囊泡, 并在其非均相膜中沉积金纳米颗粒; (b, c) 膜中沉积金纳米颗粒的均聚物囊泡的TEM图片^[50] (网络版彩图)

Figure 3 (a) *In situ* deposition of gold nanoparticles on the inhomogeneous membrane of polymer vesicles self-assembled from amphiphilic homopolymers and (b, c) the corresponding TEM images ^[50] (color online).

基于上述非均相膜囊泡的构建理论, 本课题组尝试将其拓展到嵌段共聚物自组装领域。为了在结构上模拟均聚物亲疏水微区界限模糊的特点, 将亲水性单体与疏水性单体进行无规共聚后的整体作为形成囊泡膜的链段。此外, 也可以选择不相容的单体进行共聚, 从而控制囊泡膜上的微相分离。根据该思路, 本课题组^[51]设计并制备了具有可控核孔的“人工核膜”囊泡。如图4所示, 将二乙胺基甲基丙烯酸甲酯与香豆素单体的无规共聚嵌段作为形成囊泡膜的链段, 自组装形成聚合物囊泡之后, 由于两个链段不相容, 使得囊泡膜发生了微相分离, 其TEM照片如图4(a~c)所示。对香豆素基团进行部分光交联, 可以固定囊泡的结构。由于聚二乙胺基甲基丙烯酸甲酯链段具有pH响应性, 可在弱酸条件(pH<6.0)下打开通道, 生理环境pH值(~7.4)下关闭通道, 因此实现了水中高效装卸核酸和蛋白, 对解决

小核酸抗癌药物siRNA难包载、难进胞、难控释等问题具有重要意义。

3 非均相膜囊泡的构筑策略

由非均相膜囊泡的特点可知, 其膜层需要由不同组分构成, 这些组分间要有一定的相互束缚或者相互作用, 才能保证在自组装的过程中自发形成囊泡的膜层。但是其组分间要有一定的不相容性, 这样才能通过改变外界环境, 使得膜中的不同组分发生一定程度的相分离, 从而形成非均相结构。

一般来讲, 非均相膜囊泡的构筑策略主要有以下4种。

(1) 设计化学组成上亲疏水组分共存的聚合物并进行自组装。适用该设计策略的主要有两亲性均聚

图4 通过嵌段共聚物自组装形成具有可控核孔结构的“人工核膜”囊泡。(a~c) 典型的TEM图片和(d)其在生物大分子包载与酶联反应中的应用^[51] (网络版彩图)

Figure 4 “Nuclear envelope-like” block copolymer vesicles with controlled nuclear pore structure. (a-c) TEM images and (d) their applications in the encapsulation of biomacromolecules and enzyme-catalyzed consecutive reactions ^[51] (color online).

物、两亲性超支化聚合物或者亲疏水链段交替的无规/交替共聚物。在均聚物自组装理论中,可以通过单体驱动或者端基驱动的方式诱导自组装^[45,50,52,53]。所谓单体驱动即形成均聚物的单体本身具有两亲性,即在每一个重复单元中都有亲疏水基团。在自组装过程中,亲疏水链段互相纠缠,形成亲疏水微区共存的梯度结构^[13,14]。如本课题组^[44,45]利用逐步聚合合成了两亲性均聚物聚酰胺酸,该聚合物能够自组装形成具有亲疏水微区共存的聚合物囊泡,并在污水处理与多孔碳材料制备方面显示出了潜力。此外,可以利用交替共聚^[44,45,54]、无规共聚^[22,55]等方法将亲疏水单体聚合在一起。例如,Jan等^[22]制备了烷基链接枝聚赖氨酸的无规共聚物,这种聚合物能够自组装形成从烷基链过渡到聚赖氨酸的非均相膜囊泡,可通过调节pH值来调控囊泡膜的通透性。

(2) 利用聚合物共组装。将两种不同的两亲性嵌段聚合物混合在一起进行共组装,如果它们的疏水链段互不相容,这样得到的囊泡膜也可以形成微相分离的结构,得到非均相膜囊泡^[56-59]。譬如,van Hest课题组^[60]将疏水链段分别为聚苯硼酸与聚苯乙烯的两嵌段共聚物共组装,由于聚苯硼酸与聚苯乙烯链段互不相容,因此在囊泡膜上产生了微相分离。加入游离糖或者调高溶液的pH值可将聚苯硼酸变为亲水链段,从而在囊泡膜上留下孔洞,将包载的生物大分子释放出来。

史林启等^[57]结合了超分子自组装和聚合物自组装的方法,将两种聚合物进行共组装,得到非均相膜囊泡,具体过程如图5所示,首先将PEG₄₅-*b*-P(Asp-co-AspGA)与 α -环糊精分别溶于PBS缓冲液中。两者混合后,由于超分子作用,环糊精与PEG链段结合形成“环糊精串”,之后这些“环糊精串”又由于疏水作用自组装形成胶束。然后,在上述胶束溶液中加入PEG₄₅-*b*-P(Asp-co-AspPBA),其中的苯硼酸基团与胶束表面的葡萄糖基团发生动态交联,形成“core-shell-corona”结构的胶束。升温后,环糊精与PEG链之间的超分子作用变弱,从而从胶束核中的PEG链上脱离。最后通过透析除去环糊精,就得到了非均相膜囊泡。

(3) 在聚合物囊泡膜表面进行原位聚合。该策略适用于聚合诱导自组装(PISA),即在聚合过程中自组装形成聚合物囊泡。由于此时聚合物链依旧具有聚合活性,因此添加另一种单体便可在囊泡膜上形成该单体所对应聚合物的富集区,从而形成非均相膜囊泡^[36,61]。Armes课题组^[36]利用聚合诱导自组装技术制备了具有双层膜结构的聚合物囊泡,然后向反应体系中加入二异丙氨基甲基丙烯酸羟乙酯继续进行聚合。反应完成后,聚二异丙氨基甲基丙烯酸羟乙酯会在囊泡膜上形成球丛状富集区,即形成非均相膜囊泡,其TEM图如图6所示。

(4) 将两亲性聚合物与异质分子或纳米颗粒进行共组装。细胞膜中嵌有大量的蛋白、糖脂等生物大分

图5 利用聚合物共组装制备非均相膜囊泡^[57] (网络版彩图)

Figure 5 Polymer vesicles with inhomogeneous membranes by co-self-assembly of block copolymers with different hydrophobic blocks ^[57] (color online).

图6 利用聚合诱导自组装技术制备非均相膜囊泡^[36] (网络版彩图)

Figure 6 TEM images of polymer vesicles with inhomogeneous membranes prepared by PISA ^[36] (color online).

子, 因此能够实现细胞间的信息交流与物质传递^[62]。受此启发, 研究者将蛋白、酶、核酸等生物大分子与聚合物进行共组装, 或者通过组装后修饰的方法将生物大分子嵌入到聚合物囊泡膜中^[3,25,63,64]。但是, 要实现这样的设想具有很大的挑战性, 因为这些生物大分子往往倾向于包载在聚合物囊泡的空腔中而非嵌在膜中。因此, 只有对参与自组装的各个组分的性质、结构及动态行为有深刻的认识, 从而通过化学修饰调控聚合物的性质, 使其与生物大分子的性质相匹配, 并在自组装过程中充分利用生物大分子与聚合物之间的弱相互作用, 才能将生物大分子嵌入到聚合物囊泡膜中, 形成非均相膜囊泡^[65,66]。

譬如, Palivan等^[67]将短杆菌肽与聚(2-甲基咪唑啉)-*b*-聚(二甲硅氧烷)-*b*-聚(2-甲基咪唑啉)三嵌段共聚物共组装, 形成囊泡膜中嵌入短杆菌肽的非均相膜囊泡, 可控制钠离子与钾离子的选择性透过(图7)。相

比而言, 将两亲性聚合物修饰到纳米颗粒上, 再对其进行自组装更易实现。如聚合物修饰的金纳米颗粒被广泛用来进行自组装, 以制备等离子体囊泡^[68-70]。

4 非均相膜囊泡在生物医药领域中的应用

糖尿病、癌症、致病细菌是人类健康的三大威胁。目前, 糖尿病主要靠频繁注射胰岛素和长期服用降糖药进行治疗, 但同时也带来了胰岛素抵抗、低血糖等副作用; 癌症的精确诊断与有效治疗也存在诸多挑战; 致病细菌的感染问题是一个世界难题, 且细菌耐药性越来越强, “超级细菌”的出现使得抗生素的研发严重滞后。针对上述挑战, 本课题组^[71-78]近年来以非均相膜囊泡作为研究对象, 设计合成了一系列具有不同膜结构的聚合物囊泡, 探索了其在血糖调控、癌症高效诊疗与抗菌领域的应用。

图 7 (a) 将三嵌段共聚物与短杆菌肽进行共组装形成非均相膜囊泡, 以控制离子的选择性通透; (b) 非均相膜囊泡的TEM图^[67] (网络版彩图)

Figure 7 (a) Polymer vesicles with inhomogeneous membranes prepared by the co-assembly of triblock copolymer and brevibacterium peptide to control their selective permeability of ions; (b) TEM image of polymer vesicles with inhomogeneous membranes ^[67] (color online).

4.1 非均相膜囊泡用于血糖调控

糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病, 据估计, 2030年全球糖尿病患者将达到5.5亿^[79]。目前1型糖尿病主要靠频繁注射胰岛素进行治疗, 不仅价格昂贵, 同时也带来了胰岛素抵抗、低血糖等副作用^[79-82]。因此, 本课题组^[76]突破传统思路, 受到肝脏将多余的糖转化为肝糖原的启发, 构筑了一种可“呼吸”糖的非均相膜高分子囊泡(也称为纳米“糖海绵”), 具有类似肝脏调节血糖的功能。

如图8所示, 首先合成了疏水链段为三种单体无规共聚的两亲性共聚物, 在进行自组装时, 香豆素链段、糖链段与二乙胺基乙基甲基丙烯酸甲酯链段共同构成聚合物囊泡的膜^[76]。由于亲水链段(糖链段)的存在, 囊泡的膜并不是完全致密的, 而是具有一定的溶胀性。在囊泡溶液中加入伴刀豆球蛋白A (Con A)后, 由于与二乙胺基乙基甲基丙烯酸甲酯链段中叔胺基团的静电作用, Con A会嵌入到囊泡膜中。当Con A与囊泡膜相互作用后, 形成的非均相膜囊泡的TEM形态发生了明显变化, 其膜层厚度显著增加, 如图8(d)所示。利用紫外光交联可以将Con A固定到聚合物囊泡膜中, 形成非均相膜囊泡。Con A可以与葡萄糖进行动态结合, 当体系中葡萄糖浓度较低时, Con A与糖聚合物中的糖基单元结合; 随着外界葡萄糖浓度的升高, 聚合物囊泡膜中的Con A会与葡萄糖分子结合, “吸入”体系中的葡萄糖并存储起来。而在血糖浓度降低时, 纳米“糖海绵”又会将葡萄糖分子从囊泡膜中释放出来, 从而维持血糖的稳定, 实现动态、可逆地调节血糖的功能。动物实验结果表明, 注射一次可以在两天内维持糖尿病小鼠的血糖稳定。

4.2 非均相膜囊泡用于癌症诊疗

在癌症治疗中, 针对病灶部位的灵敏诊断与抗癌药物的高效递送是影响治疗效果的重要因素^[83-85]。目前, 常用的磁共振成像造影剂弛豫率较低; 小分子造影剂如钆剂具有累积毒性, 尤其是对肾功能不全者危害更大; 而常用的小核酸药物如siRNA等也存在难包载、难进胞、难控释等问题。非均相膜囊泡由于其膜层组分的多样性, 因此能够根据需求设计不同的组分, 从而实现诊疗、小分子药物递送与生物大分子高效包载与释放等功能^[55,73,74,86-88]。本课题组^[89]设计并制备了膜层带有负电基团的非均相膜囊泡, 通过原位还原可将超顺磁性四氧化三铁纳米粒子沉积到囊泡膜中。这种磁性囊泡不仅具有灵敏的磁共振成像效果, 还能够有效包载与释放小分子抗癌药。

聚合物囊泡在小分子药物的包载与递送领域具有很多优势^[10,90-92]。但是, 有些生物大分子(如质粒pDNA)本身尺寸就较大, 难以有效包载和可控释放。因此, 如何高效包载、递送生物大分子一直以来是该领域的重大挑战。针对上述问题, 本课题组^[17]在前期工作基础上, 设计了一种具有“双门控”系统的智能纳米聚合物囊泡, 该囊泡具有非均相的膜结构, 室温下可以在水溶液中直接包载siRNA以及pDNA等生物大分子, 保护其在递送过程中不被降解, 并在细胞中定向释放。如图9所示, 首先利用RAFT聚合方法合成了嵌段聚合物PEO-*b*-P(NIPAM-*stat*-CMA-*stat*-DEA), 然后通过自组装制备了非均相膜囊泡。这种非均相膜结构功能多样, 但通常在热力学上不稳定, 较难制备。因此, 引入可光交联的香豆素衍生物CMA以保证囊泡膜的稳定性。20℃时, 囊泡的“包载通道”打开, siRNA、

图 8 (a) 纳米糖海绵的制备、调控血糖的机理及其对糖尿病小鼠的治疗效果, (b, c) 聚合物囊泡与Con A结合前以及(d)结合后的TEM照片^[76] (网络版彩图)

Figure 8 (a) Preparation of sugar sponges, mechanism of regulating blood glucose levels and the treatment of diabetic mice by sugar sponges, and TEM images of (b, c) polymer vesicles and (d) Con A bound polymer vesicles [76] (color online).

pDNA等可以在水溶液中直接包载; 将温度恢复至 37℃, 通道关闭, 囊泡膜对包载的生物大分子起到有效的保护作用; 当囊泡被细胞摄取后, 可以通过“质子海绵效应”打开“释放通道”, 释放生物大分子. 此外, “包载通道”还可以作为二级释放通道, 以提高释放效率. 通过包载绿色荧光标记的siRNA, 验证了该囊泡被细胞摄取及进行细胞质递送的能力. 他们还进一步包载了pDNA, 通过L02细胞体外转染实验验证了释放通道的可行性, 并利用裸鼠验证了该设计的有效性.

4.3 非均相膜囊泡用于高效抗菌

致病细菌的感染问题是一个世界难题, 且细菌耐药性越来越强, 但药物研发速度远远跟不上耐药菌产

生的速度^[93,94]. 更严重的是病人经过外科手术或者化疗后, 身体抵抗力下降, 极易产生细菌感染, 而此时大量服用抗生素类药物无疑会对病人孱弱的身体造成二次伤害. 抗菌肽是由基因编码在核糖体内合成的多肽, 具有肽链较短(30~60个氨基酸)、强阳离子性、热稳定性好和不影响真核细胞等特点. 抗菌肽能够与细菌或微生物真菌的细胞膜表面相互作用, 将疏水端插入细胞膜的脂质膜中, 进而改变脂质膜结构, 形成跨膜电位, 打破酸碱平衡, 影响渗透压平衡, 从而导致细胞死亡. 不同于传统的小分子抗生素, 天然抗菌肽通过上述膜破坏机制进行杀菌, 不与细菌的遗传物质相互作用, 因而不易使细菌产生耐药性^[95~97].

因此, 本课题组利用非均相膜囊泡作为“武装”起

图 9 具有“双门控”系统的智能聚合物囊泡的制备及其对 siRNA 与 pDNA 的高效包载与释放^[17] (网络版彩图)

Figure 9 Dually gated smart polymer vesicles for encapsulation and release of siRNA and pDNA^[17] (color online).

来的纳米载体, 将抗菌肽类聚合物作为聚合物囊泡的构筑单元. 囊泡自身高效抗菌的同时还能够包载不同的抗癌、抗癫痫药以及生长因子等^[54,77,98,99]. 譬如, 本课题组^[98]利用抗菌肽接枝的壳聚糖作为构筑单元, 通过自组装得到具有优异抗菌性能的囊泡, 利用囊泡的空腔高效包载抗癌药与抗癫痫药, 到达病患部位后在杀灭癌细胞的同时消除炎症, 可大大减小脑癌患者术后的用药剂量.

天然抗菌肽具有优异的杀菌性能且不会产生耐药性, 这与其合理的电荷/疏水链段的分布及杀菌机理有密切的关系^[93,97]. 受此启发, 本课题组^[54]利用逐步聚合方法, 将 ϵ 赖氨酸与六亚甲基二异氰酸酯进行逐步聚合, 得到带电基团与疏水基团交替分布的仿多肽交替共聚物, 如图 10 所示. 无论是其分子链形态还是自组装形成聚合物囊泡后, 该仿多肽都能够高效杀死细菌, 其最低抑菌浓度低至 $8 \mu\text{g/mL}$, 可以与天然抗菌肽相媲美^[95]. 当形成聚合物囊泡后, 由于囊泡膜中疏水链段与电荷的合理分布, 聚合物囊泡可以更容易贴附到细菌膜表面, 从而穿透细菌细胞膜, 致使细菌内容物流出, 造成细菌死亡. TEM 图证实了仿多肽囊泡杀死细菌的膜破坏机理, 如图 10 所示. 这种疏水链段与电荷

共存的非均相膜结构不仅提高了仿多肽囊泡的杀菌性能, 而且赋予了包载骨生长因子 BMP2 的功能. 使得该囊泡在杀死细菌的同时会释放生长因子以促进骨愈合. 这既解决了在骨修复与生长过程中的慢性感染问题, 又提高了骨生长因子在体内的停留时间, 在骨科手术中具有重要意义.

5 非均相膜囊泡在其他领域的应用

非均相膜囊泡除了在生物医药领域展示出了应用潜力, 在催化、水处理与能源存储等领域也崭露头角^[44,45,50,100~103]. 如周永丰等^[100]利用原位沉积法将金、银及铂纳米颗粒修饰到囊泡膜表面, 并探究了其催化与表面增强拉曼散射性能; 本课题组^[50]利用均聚物囊泡作为载体制备金纳米颗粒, 其非均相膜结构提供了优异的催化反应微环境, 使得金纳米颗粒可以高效催化硝基化合物的还原反应. 此外, 均聚物囊泡上的萘环可通过 π - π 堆积作用高效吸附、富集芳香族化合物, 并使其残留浓度降低到 ppb 级.

在此基础上, 本课题组^[44]在 2018 年报道了一种聚酰胺酸均聚物囊泡, 该囊泡可以同时吸附水中的多种

图 10 仿多肽囊泡杀死细菌的TEM图片及其机理。(a, b) 大肠杆菌与仿多肽囊泡共培养前后的TEM图片; (c, d) 金黄色葡萄球菌与仿多肽囊泡共培养前后的TEM图片; (e) 仿多肽囊泡的杀菌机理与(f)仿多肽聚合物的杀菌机理^[54] (网络版彩图)

Figure 10 Comparative TEM images of bacteria in the absence and presence of antibacterial peptide-mimetic alternating copolymer (PMAC) vesicles and the proposed antibacterial mechanism. (a, b) *E. coli* before and after the incubation with vesicles; (c, d) *S. aureus* before and after the incubation with the vesicles; (e, f) Proposed antibacterial mechanism of PMAC vesicles and PMAC chains ^[54] (color online).

污染物(多环芳烃、阳离子染料与重金属离子)。通过逐步聚合方法可以在室温下大量制备该聚酰胺酸均聚物, 反应条件温和、无需惰性气体保护。合成均聚物后, 直接将溶液进行稀释后再加入大量水, 即可得到尺寸均一的均聚物囊泡。该过程中, 既无需纯化均聚物, 也无需逐滴加入水。由于均聚物中亲疏水界限模糊, 因此形成的囊泡膜具有双亲性。正是这种非均相膜结构赋予了聚酰胺酸囊泡同时吸附疏水分子(多环芳烃)与亲水离子(阳离子染料与重金属离子)的能力。实验证明, 该囊泡在10 min内对于上述三种污染物的清除效率都能达到99%以上。该囊泡还具有优异的脱吸附性能, 酸性条件下, 吸附的阳离子染料与重金属离子可以高效脱附, 表明可以对该囊泡进行循环利用。吸附完成后, 由于囊泡表面的负电荷被中和, 因此可以聚集并沉淀出来, 简化了纳米吸附剂的分离工艺。

空心碳球因其独特的形貌、低密度、大空腔体积、良好的导电性和热稳定性, 被广泛应用于能源储

存领域^[104~106]。但是空心纳米碳球的制备往往依赖模板法, 这会造成环境污染与能源浪费^[107,108]。因此, 本课题组^[45]提出利用高分子囊泡作为碳源, 直接对其碳化制备空心纳米碳球的新思路。如图11所示, 室温下, 通过逐步聚合即可大量制备聚酰胺酸均聚物。从聚合物合成到囊泡的制备仅仅需要2.5 h, 通过在惰性气氛下煅烧可以得到具有规整介孔结构的空心纳米碳球, 孔尺寸在3~4 nm。同时, 用三聚氰胺对囊泡膜进行交联, 碳化后可以得到氮含量精确调控(1.3%~7.4%)的氮掺杂空心纳米碳球。电化学实验表明, 在用作超级电容器的活性电极使用时, 该空心纳米碳球的比容量达到了266.9 F/g。当电流密度达到20 A/g时, 其比容量依然高达224.3 F/g, 表明了其作为快速充电储能材料的应用潜力。

6 总结与展望

聚合物囊泡由于其独特的空腔结构, 在众多领域

图 11 通过聚酰胺酸均聚物制备氮掺杂空心纳米碳球及其在超级电容器中的应用^[45] (网络版彩图)

Figure 11 Nitrogen-doped hollow carbon spheres prepared by polymer vesicles self-assembled from poly(amic acid) and their application in supercapacitors^[45] (color online).

尤其是生物医药领域展示出了应用的潜力。随着研究的深入, 聚合物囊泡的膜结构已经不仅仅局限于传统的全疏水结构, 其成分更加复杂, 而结构也更加多样化。本文以均聚物自组装为研究基础, 对均聚物囊泡的膜结构进行了深入的研究与解析, 提出了非均相膜囊泡的概念, 构筑了非均相膜囊泡理论并将其推广到共聚物自组装领域。通过对囊泡的非均相膜结构的深入分析, 总结提炼了非均相膜囊泡的构筑策略。根据生物医药领域的实际需求, 分别制备了不同膜组分的非均相膜囊泡, 探索了其在糖尿病治疗、癌症诊疗与抗菌中的应用。

随着对于聚合物囊泡在生物医药等领域的功能要求越来越多, 传统的均相膜囊泡难以满足要求。但是对于非均相膜囊泡的系统研究尚处于开始阶段, 目前依然存在诸多挑战: (1) 结构上要解决非均相膜组分间既相容又能产生不同微区或微相分离的平衡; (2) 将功能性的分子高效固定到囊泡膜中, 而不是包载在囊泡空腔中或者吸附在表面; (3) 实现非均相膜囊泡结构与功能的完美契合。

解决上述挑战需要对于非均相膜囊泡的结构有深入的了解, 对于非均相膜中各个组分的性质要有充分

的认识, 并且通过化学修饰的方法使得聚合物链段间, 或者聚合物与功能性分子间有适度的弱相互或非共价键作用。

非均相膜囊泡今后的研究要更注重生物相容性与可降解性, 同时将刺激响应性聚合物链段引入到非均相膜的组分中, 使得非均相膜囊泡更加智能化。除了在生物医药领域的应用, 非均相膜囊泡在细胞仿生、纳米反应器中的应用也非常值得关注。如将糖肽或糖蛋白等对于细胞交流起到重要作用的生物分子引入到非均相膜囊泡中, 可以实现囊泡与细胞间的交流, 使得囊泡具有自主性, 这对于探索细胞膜在生命中的作用具有一定的启发意义。

本文中提出的非均相膜囊泡构筑策略, 不仅可以用来制备非均相膜囊泡, 还可以拓展到构筑其他纳米结构中。如大复合胶束与本课题组报道的“纳米碗”^[49]等组装体, 在本质上也属于非均相结构。同样地, 这种非均相结构在物质交换中具有独特的优势, 相较于传统的均相结构, 更有利于物质的扩散与交换, 在吸附、催化等领域或许会有一定的应用前景。因此, 本文中提出的原理和方法对设计制备其他非均相纳米结构也具有指导意义。

参考文献

- 1 van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9: 112–124
- 2 Discher DE, Eisenberg A. *Science*, 2002, 297: 967–973

- 3 Marguet M, Bonduelle C, Lecommandoux S. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 512–529
- 4 Mai Y, Eisenberg A. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 5969–5985
- 5 Chen G, Jiang M. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 2254–2266
- 6 Wang C, Wang Z, Zhang X. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 608–618
- 7 Jiang W, Zhou Y, Yan D. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 3874–3889
- 8 Zhu Y, Yang B, Chen S, Du J. *Prog Polym Sci*, 2017, 64: 1–22
- 9 Deng Z, Qian Y, Yu Y, Liu G, Hu J, Zhang G, Liu S. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 10452–10466
- 10 Discher BM, Won YY, Ege DS, Lee JCM, Bates FS, Discher DE, Hammer DA. *Science*, 1999, 284: 1143–1146
- 11 Warren NJ, Armes SP. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 10174–10185
- 12 Yan Q, Yuan J, Cai Z, Xin Y, Kang Y, Yin Y. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 9268–9270
- 13 Zhu Y, Liu L, Du J. *Macromolecules*, 2012, 46: 194–203
- 14 Fan L, Lu H, Zou K, Chen J, Du J. *Chem Commun*, 2013, 49: 11521–11523
- 15 LoPresti C, Massignani M, Fernyhough C, Blanz A, Ryan AJ, Madsen J, Warren NJ, Armes SP, Lewis AL, Chirasatitsin S, Engler AJ, Battaglia G. *ACS Nano*, 2011, 5: 1775–1784
- 16 Arumugam S, Vutukuri DR, Thayumanavan S, Ramamurthy V. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 13200–13206
- 17 Wang FYK, Gao JY, Xiao JG, Du JZ. *Nano Lett*, 2018, 18: 5562–5568
- 18 Duan C, Li W, Qiu F, Shi AC. *ACS Macro Lett*, 2017, 6: 257–261
- 19 Li W, Qiu F, Yang Y, Shi AC. *Macromolecules*, 2010, 43: 1644–1650
- 20 Guo Z, Zhang G, Qiu F, Zhang H, Yang Y, Shi AC. *Phys Rev Lett*, 2008, 101: 028301
- 21 Chiu HC, Lin YW, Huang YF, Chuang CK, Chern CS. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 1875–1878
- 22 Chen BY, Huang YF, Huang YC, Wen TC, Jan JS. *ACS Macro Lett*, 2014, 3: 220–223
- 23 Mai Y, Eisenberg A. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 1657–1666
- 24 Song J, Huang P, Duan H, Chen X. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 2506–2515
- 25 Palivan CG, Goers R, Najer A, Zhang X, Car A, Meier W. *Chem Soc Rev*, 2016, 45: 377–411
- 26 Du J, Sun H. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 13535–13541
- 27 Du J, Armes SP. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 12800–12801
- 28 Mai Y, Eisenberg A. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 10078–10084
- 29 Hu J, Wu T, Zhang G, Liu S. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 7624–7627
- 30 Wei K, Li J, Liu J, Chen G, Jiang M. *Soft Matter*, 2012, 8: 3300–3303
- 31 Wang J, Ni Y, Jiang W, Li H, Liu Y, Lin S, Zhou Y, Yan D. *Small*, 2015, 11: 4485–4490
- 32 Langowska K, Palivan CG, Meier W. *Chem Commun*, 2013, 49: 128–130
- 33 Le Meins JF, Schatz C, Lecommandoux S, Sandre O. *Mater Today*, 2013, 16: 397–402
- 34 Chemin M, Brun PM, Lecommandoux S, Sandre O, Le Meins JF. *Soft Matter*, 2012, 8: 2867–2874
- 35 Nam J, Vanderlick TK, Beales PA. *Soft Matter*, 2012, 8: 7982–7988
- 36 Mable CJ, Fielding LA, Derry MJ, Mykhaylyk OO, Chambon P, Armes SP. *Chem Sci*, 2018, 9: 1454–1463
- 37 Liu Y, Yu C, Jin H, Jiang B, Zhu X, Zhou Y, Lu Z, Yan D. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 4765–4770
- 38 Du J, Chen Y, Zhang Y, Han CC, Fischer K, Schmidt M. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 14710–14711
- 39 Canning SL, Smith GN, Armes SP. *Macromolecules*, 2016, 49: 1985–2001
- 40 Derry MJ, Fielding LA, Armes SP. *Prog Polymer Sci*, 2016, 52: 1–18
- 41 Zhou Z, Yan X, Cook TR, Saha ML, Stang PJ. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 806–809
- 42 Chen D, Jiang M. *Acc Chem Res*, 2005, 38: 494–502
- 43 Guo M, Jiang M. *Soft Matter*, 2009, 5: 495–500
- 44 Sun H, Jiang J, Xiao Y, Du J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 713–722
- 45 Sun H, Zhu Y, Yang B, Wang Y, Wu Y, Du J. *J Mater Chem A*, 2016, 4: 12088–12097
- 46 Du J, Willcock H, Patterson JP, Portman I, O'Reilly RK. *Small*, 2011, 7: 2070–2080
- 47 Liu T, Tian W, Zhu Y, Bai Y, Yan H, Du J. *Polym Chem*, 2014, 5: 5077–5088

- 48 Sun H, Du J. *Nanoscale*, 2018, 10: 17354–17361
- 49 Sun H, Liu D, Du J. *Chem Sci*, 2019, 10: 657–664
- 50 Zhu Y, Fan L, Yang B, Du J. *ACS Nano*, 2014, 8: 5022–5031
- 51 Zhu Y, Wang F, Zhang C, Du J. *ACS Nano*, 2014, 8: 6644–6654
- 52 Mane SR, Shunmugam R. *ACS Macro Lett*, 2014, 3: 44–50
- 53 Savariar EN, Aathimanikandan SV, Thayumanavan S. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 16224–16230
- 54 Zhou C, Yuan Y, Zhou P, Wang F, Hong Y, Wang N, Xu S, Du J. *Biomacromolecules*, 2017, 18: 4154–4162
- 55 Qin J, Liu Q, Zhang J, Chen J, Chen S, Zhao Y, Du J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 14043–14052
- 56 Christian DA, Tian A, Ellenbroek WG, Levental I, Rajagopal K, Janmey PA, Liu AJ, Baumgart T, Discher DE. *Nat Mater*, 2009, 8: 843–849
- 57 Yang H, Zhang C, Li C, Liu Y, An Y, Ma R, Shi L. *Biomacromolecules*, 2015, 16: 1372–1381
- 58 Ma R, Shi L. *Polym Chem*, 2014, 5: 1503–1518
- 59 Yang H, Ma R, Yue J, Li C, Liu Y, An Y, Shi L. *Polym Chem*, 2015, 6: 3837–3846
- 60 Kim KT, Cornelissen JJLM, Nolte RJM, van Hest JCM. *Adv Mater*, 2009, 21: 2787–2791
- 61 Huo M, Zhang Y, Zeng M, Liu L, Wei Y, Yuan J. *Macromolecules*, 2017, 50: 8192–8201
- 62 Hedin LE, Illergard K, Elofsson A. *J Proteome Res*, 2011, 10: 3324–3331
- 63 Choi HJ, Montemagno CD. *Nano Lett*, 2005, 5: 2538–2542
- 64 Broz P, Driamov S, Ziegler J, Ben-Haim N, Marsch S, Meier W, Hunziker P. *Nano Lett*, 2006, 6: 2349–2353
- 65 Mann S. *Nat Mater*, 2009, 8: 781–792
- 66 Langowska K, Kowal J, Palivan CG, Meier W. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 4684–4693
- 67 Lomora M, Garni M, Itel F, Tanner P, Spulber M, Palivan CG. *Biomaterials*, 2015, 53: 406–414
- 68 Song J, Cheng L, Liu A, Yin J, Kuang M, Duan H. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 10760–10763
- 69 Song J, Pu L, Zhou J, Duan B, Duan H. *ACS Nano*, 2013, 7: 9947–9960
- 70 Wu T, Ge Z, Liu S. *Chem Mater*, 2011, 23: 2370–2380
- 71 Chen W, Du J. *Sci Rep*, 2013, 3: 2162
- 72 Lu H, Yu L, Liu Q, Du J. *Polym Chem*, 2013, 4: 3448–3452
- 73 Liu Q, Chen J, Du J. *Biomacromolecules*, 2014, 15: 3072–3082
- 74 Liu Q, Chen S, Chen J, Du J. *Macromolecules*, 2015, 48: 739–749
- 75 Xi Y, Song T, Tang S, Wang N, Du J. *Biomacromolecules*, 2016, 17: 3922–3930
- 76 Xiao Y, Sun H, Du J. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 7640–7647
- 77 Sun H, Hong Y, Xi Y, Zou Y, Gao J, Du J. *Biomacromolecules*, 2018, 19: 1701–1720
- 78 Zou Y, He S, Du J. *Chin J Polym Sci*, 2018, 36: 1239–1250
- 79 Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. *Diabetes Res Clin Prac*, 2010, 87: 4–14
- 80 Matsumoto A, Ishii T, Nishida J, Matsumoto H, Kataoka K, Miyahara Y. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 2124–2128
- 81 Mo R, Jiang T, Di J, Tai W, Gu Z. *Chem Soc Rev*, 2014, 43: 3595–3629
- 82 Guan Y, Zhang Y. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 8106–8121
- 83 Craciun I, Gunkel-Grabole G, Belluati A, Palivan CG, Meier W. *Nanomedicine*, 2017, 12: 811–817
- 84 Griffete N, Fresnais J, Espinosa A, Wilhelm C, Bée A, Ménager C. *Nanoscale*, 2015, 7: 18891–18896
- 85 Hu X, Zhang Y, Xie Z, Jing X, Bellotti A, Gu Z. *Biomacromolecules*, 2017, 18: 649–673
- 86 Liu Q, Zhu H, Qin J, Dong H, Du J. *Biomacromolecules*, 2014, 15: 1586–1592
- 87 Liu Q, Song L, Chen S, Gao J, Zhao P, Du J. *Biomaterials*, 2017, 114: 23–33
- 88 Wang F, Xiao J, Chen S, Sun H, Yang B, Jiang J, Zhou X, Du J. *Adv Mater*, 2018, 30: 1705674
- 89 Ren T, Liu Q, Lu H, Liu H, Zhang X, Du J. *J Mater Chem*, 2012, 22: 12329–12338
- 90 Sanson C, Diou O, Thévenot J, Ibarboure E, Soum A, Brûlet A, Miraux S, Thiaudière E, Tan S, Brisson A, Dupuis V, Sandre O, Lecommandoux S. *ACS Nano*, 2011, 5: 1122–1140
- 91 Qin S, Geng Y, Discher D, Yang S. *Adv Mater*, 2006, 18: 2905–2909
- 92 Lomas H, Canton I, MacNeil S, Du J, Armes S, Ryan A, Lewis A, Battaglia G. *Adv Mater*, 2007, 19: 4238–4243

- 93 Lam SJ, O'Brien-Simpson NM, Pantarat N, Sulistio A, Wong EHH, Chen YY, Lenzo JC, Holden JA, Blencowe A, Reynolds EC, Qiao GG. *Nat Microbiol*, 2016, 1: 16162
- 94 Taubes G. *Science*, 2008, 321: 356–361
- 95 Brogden KA. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3: 238–250
- 96 Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8: 423–435
- 97 Melo MN, Ferre R, Castanho MARB. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7: 245–250
- 98 Zhou C, Wang M, Zou K, Chen J, Zhu Y, Du J. *ACS Macro Lett*, 2013, 2: 1021–1025
- 99 Wang M, Zhou C, Chen J, Xiao Y, Du J. *Bioconj Chem*, 2015, 26: 725–734
- 100 Huang T, Li H, Huang L, Li S, Li K, Zhou Y. *Langmuir*, 2016, 32: 991–996
- 101 Xiao J, Chen W, Wang F, Du J. *Macromolecules*, 2013, 46: 375–383
- 102 Xiao J, Du J. *Polym Chem*, 2016, 7: 4647–4653
- 103 Geng Q, Xiao J, Yang B, Wang T, Du J. *ACS Macro Lett*, 2015, 4: 511–515
- 104 Yu L, Hu H, Wu HB, Lou XWD. *Adv Mater*, 2017, 29: 1604563
- 105 Hu B, Wang K, Wu L, Yu SH, Antonietti M, Titirici MM. *Adv Mater*, 2010, 22: 813–828
- 106 Lai X, Halpert JE, Wang D. *Energy Environ Sci*, 2012, 5: 5604–5618
- 107 Meng Y, Gu D, Zhang F, Shi Y, Yang H, Li Z, Yu C, Tu B, Zhao D. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 7053–7059
- 108 Shi Q, Zhang R, Lv Y, Deng Y, Elzatahrya AA, Zhao D. *Carbon*, 2015, 84: 335–346

Preparation, application and perspective in polymer vesicles with an inhomogeneous membrane

Hui Sun¹, Fangyingkai Wang¹, Jianzhong Du^{1,2*}

¹ Department of Polymeric Materials, School of Materials Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 201804, China

² Department of Orthopedics, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

*Corresponding author (email: jzdu@tongji.edu.cn)

Abstract: Polymer vesicles have shown great potentials in biomedical applications. Traditional polymer vesicles have a homogeneous hydrophobic membrane, whereas one emerging vesicle has an inhomogeneous membrane, which is composed of incompatible components that can undergo micro-phase separation. Recently, scientists have been focusing on the functionalization of membranes, which endows the inhomogeneous membrane vesicles with various functionalities. In this feature article, the concept of vesicles with an inhomogeneous membrane was defined based on the previous studies in this field. The structure of the inhomogeneous membrane and its design principles were discussed. Besides, we summarized the recent advances in the vesicles with an inhomogeneous membrane, their biomedical applications such as loading and delivery of biomacromolecules, antibacterial, cancer theranostics, diabetes treatment, and other applications such as water remediation and energy storage.

Keywords: vesicle with an inhomogeneous membrane, self-assembly, polymer, micro-phase separation, biomedical applications

doi: [10.1360/N032018-00259](https://doi.org/10.1360/N032018-00259)