

## 特约综述

文章编号: 1008-9357(2018)05-000? -0?

DOI: 10.14133/j.cnki.1008-9357.20180629001

## 气体信号分子响应性高分子的合成及其应用

丁占岭, 胡进明

(中国科学技术大学高分子科学与工程系, 中科院软物质化学重点实验室, 合肥 230026)

**摘 要:** 响应性高分子由于其在纳米医药、检测诊断、组织工程等领域的应用受到了广泛关注。一氧化氮、一氧化碳和硫化氢等广泛存在于生物有机体中并对生理和病理过程具有重要调节作用, 因此, 能够对这些气体信号分子响应的高分子体系具有潜在的生物医用价值。本文简要概述了一氧化氮、一氧化碳和硫化氢等气体信号分子响应性高分子的研究进展, 重点关注其设计理念、响应机制以及在荧光成像、药物输运等方面的应用潜能。分析了现有气体响应性高分子体系存在的瓶颈并展望了其发展趋势。

**关键词:** 一氧化氮; 一氧化碳; 硫化氢; 气体信号分子; 响应性高分子

**中图分类号:** O63

**文献标志码:** A

Synthesis and Applications of Gaseous Signal  
Transmitter-Responsive Polymers

DING Zhan-ling, HU Jin-ming

(CAS Key Laboratory of Soft Matter Chemistry, Department of Polymer Science and Engineering,  
University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

**Abstract:** Much attention has been paid to stimuli-responsive polymers in the past few decades due to their broad applications in sensing and imaging, nanomedicines, tissue engineering, smart coating and textiles and so on. Of these, gas-responsive polymers stand out due to that the addition and removal of gas stimuli could be repeatedly manipulated in large volume operations. Indeed, carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) and oxygen (O<sub>2</sub>)-responsive polymers have been well-studied by taking advantage of CO<sub>2</sub>-reactive moieties (e. g., amines, amidines, and carboxyl acids) and fluorine-containing residues, respectively. However, polymers that can selectively respond to gaseous signal transmitters such as nitric oxide (NO), carbon monoxide (CO), and hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) have far less been explored to date, although these signal transmitters are of curial importance in both physiological and pathological processes. In this review article, the recent advances in the synthesis and applications of gaseous signal transmitter-responsive polymers were outlined. Inspired by the designing strategies of fluorescent probes of gaseous signal transmitters, a number of gaseous signal transmitter-responsive polymers can be fabricated through incorporating gaseous signal transmitter-responsive moieties into polymer matrices. These polymers have found potential applications in fluorescent sensing, drug delivery, and phase transition modulation. We hope more efforts could be

收稿日期: 2018-06-29

基金项目: 国家自然科学基金 (51722307; 51673179)

作者简介: 丁占岭 (1992-), 男, 河南濮阳人, 博士生, 主要研究方向为气体响应性高分子的设计和应用。E-mail: dingzl@mail.ustc.edu.cn

通信联系人: 胡进明, E-mail: jmh@ustc.edu.cn

devoted to this intriguing field to promote the development of novel gaseous signal transmitter-responsive polymers.

**Key words:** nitric oxide; carbon monoxide; hydrogen sulfide; gaseous signal transmitter; stimuli-responsive polymer

为了实现生命的延续和维持正常生理功能,生物体能够对外界环境的改变做出灵敏响应。类似于自然界中的生物有机体,响应性高分子的物理性质和(或)化学结构能够在外界刺激下发生可逆或者不可逆的变化<sup>[1-2]</sup>。响应性高分子这种独特的性质能够实现分子/离子运输、浸润性和表面黏附性等性质的调控,使响应性高分子在药物递送、检测诊断、组织工程、光学存储、智能涂覆和织物等领域均具有潜在应用价值<sup>[3-9]</sup>。目前被研究的刺激信号包括光<sup>[10-12]</sup>、电场<sup>[13-15]</sup>、磁场<sup>[16-17]</sup>、机械力<sup>[18-20]</sup>和超声<sup>[21-22]</sup>等物理刺激信号和与生物微环境相关的如 pH<sup>[23-24]</sup>、温度<sup>[25]</sup>、酶<sup>[26-29]</sup>、氧化还原<sup>[30-32]</sup>和乏氧环境<sup>[33-35]</sup>等。近年来,发展对内源性生物微环境响应的高分子材料已经成为响应性高分子材料研究领域的一个重要方向。

除上述刺激信号外,气体响应性高分子近年来受到了广泛的关注。相对于传统的温敏性和 pH 敏感性高分子,气体分子能够方便地加入和移除,因此气体响应性高分子体系大多具有良好的可逆性并且不累积响应过程中产生的副产物。在这方面,二氧化碳(CO<sub>2</sub>)和氧气(O<sub>2</sub>)响应性高分子近年来受到广泛关注并得到极大发展<sup>[36]</sup>。除 CO<sub>2</sub> 和 O<sub>2</sub> 外,一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)和硫化氢(H<sub>2</sub>S)等气体通常被认为是有毒的大气污染物;然而,近年来研究发现,这些气体分子在生物有机体中广泛存在,具有极其重要的生理功能,对心、脑和血管系统、免疫系统和中枢神经系统等均具有重要的调节作用。它们影响着生物体的多种生理和病理过程,被称为气体信号分子(gaseous signal transmitter)<sup>[37-39]</sup>。

本文简要介绍利用内源性气体信号分子 NO、CO 和 H<sub>2</sub>S 等作为刺激信号构筑新型气体响应性高分子的近期研究进展。相对于研究较多的 CO<sub>2</sub> 和 O<sub>2</sub> 气体响应性高分子体系,气体信号分子响应性高分子的研究才刚刚起步,迄今仅有少量的文献报道。本文首先介绍 NO 响应性高分子的设计合成及其应用;随后阐述 CO 和 H<sub>2</sub>S 响应性高分子体系的研究进展;最后对气体信号分子响应性高分子进行总结和展望。

## 1 NO 响应性高分子

NO 是最早被发现的气体信号分子,它是由氮(N)和氧(O)原子组成的双原子自由基,具有极高的反应活性,在空气中能够快速被氧化成二氧化氮(NO<sub>2</sub>)<sup>[40]</sup>。在生物体内,NO 的合成是在 NO 合成酶存在下催化 L-精氨酸氧化为 L-瓜氨酸的过程中完成的<sup>[41]</sup>。在生物体内,当 NO 浓度处于 1~30 nmol/L 时,NO 主要影响环磷酸鸟苷(cGMP)信号通路,从而产生血管舒张和促进血管生成的效果;当 NO 浓度达到 100 nmol/L 时,它具有对受伤组织的保护作用;当 NO 浓度进一步增加到 400 nmol/L 以上时,能够明显诱导细胞的凋亡,因此高浓度的 NO 对抗菌和抗肿瘤均具有重要意义<sup>[42]</sup>。

鉴于 NO 极其重要的生理功能,在生物活体环境下实现 NO 的高灵敏度检测就成为一项重要的工作,这对理解 NO 的生理功能具有重要意义<sup>[43]</sup>。1998 年,Nagano 等<sup>[44]</sup>率先利用含邻苯二胺基元的荧光素衍生物(DAF)实现了高灵敏度 NO 检测。这些荧光素衍生物自身荧光被邻苯二胺基元所淬灭(通常认为是邻苯二胺基元的光致电子转移(PET)所致)。在 NO 存在条件下,邻苯二胺被转化为苯并三氮唑,PET 效应被消除而使 DAF 衍生物的荧光得以恢复。DAF 衍生物中最典型的代表 4,5-二氨基荧光素(DAF-2)已经商业化,被广泛用于活细胞内 NO 检测。此后,具有不同发射波长的荧光染料被功能化上邻苯二胺基元,通过 NO 与邻苯二胺之间的高效反应,研究人员制备了多种高灵敏度 NO 荧光探针<sup>[45-47]</sup>;然而,虽然邻苯二胺与 NO 之间的反应极为高效,但其选择性较差。如生物体内产生的脱氢抗坏血酸、丙酮醛等代谢产物同样可以和邻苯二胺基元反应使荧光增强<sup>[48]</sup>。为了克服传统 NO 荧光探针选择性不足的缺点,研究人员对 NO 荧光探针的化学结构进行改造,如选择性地功能化邻苯二胺的一个氨基,极大程度上抑制了脱氢抗坏血酸和丙酮醛等干扰,提高了 NO 荧光探针的选择性<sup>[49]</sup>。

受到 NO 能够与邻苯二胺基元进行高效反应的启发,如果将邻苯二胺基元引入到高分子体系中,则有可能发展新型的 NO 响应性高分子。为了验证这一假设,我们课题组将邻苯二胺分别与甲基丙烯酰氯和甲基

丙烯酸异氰酸乙酯反应,通过控制反应物的配比,成功制备了含有酰胺(*N*-(2-氨基苯基)甲基丙烯酰胺)(2-NAPMA)和脲键连接基元的单体(2-APUEMA)<sup>[50]</sup>。值得注意的是,这种对邻苯二胺选择性改性预期将提高其与 NO 反应的选择性<sup>[49]</sup>。滴定实验证实:2-NAPMA 和 2-APUEMA 单体都能够定量和 NO 发生反应。与小分子 NO 荧光探针类似,在 NO 存在下邻苯二胺基元被转化为苯并三氮唑;同时,酰胺键连接的苯并三氮唑在水溶液中能够自发水解,而脲键连接的苯并三氮唑则相对稳定。将 2-NAPMA 和 2-APUEMA 单体与 *N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)进行共聚后,分别制备了 P(NIPAM-*co*-2-NAPMA)和 P(NIPAM-*co*-2-APUEMA)无规共聚物(图 1)。在中性 pH 条件下,P(NIPAM-*co*-2-NAPMA)在 NO 存在下最终产生亲水性的聚甲基丙烯酸基元,体系的低临界溶解温度(LCST)上升;而 P(NIPAM-*co*-2-APUEMA)在 NO 存在下,2-APUEMA 基元转变为更疏水的脲键连接的苯并三氮唑而使 LCST 降低。因此,通过引入 NO 响应单体,能够利用 NO 调节温敏性聚合物的 LCST。

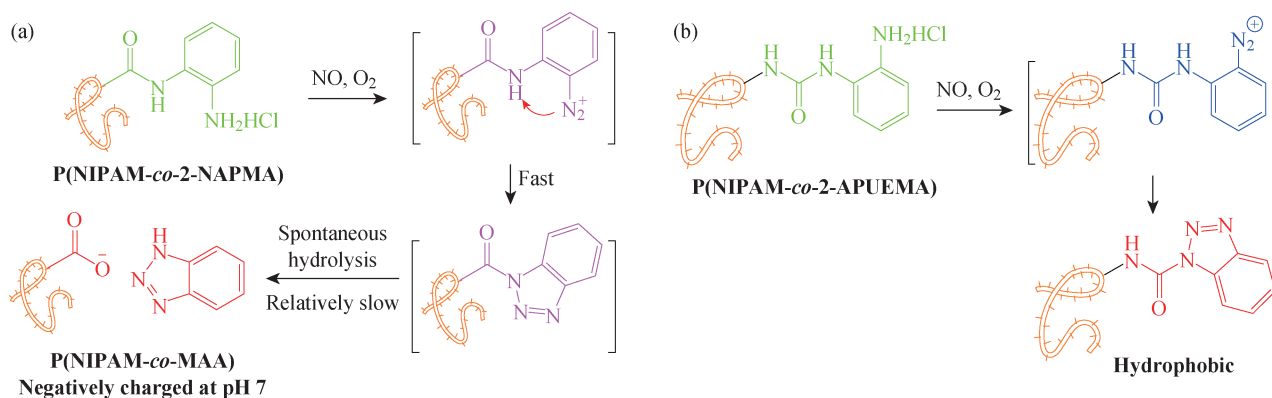


图 1 NO 响应温敏性无规共聚物 (a) P(NIPAM-*co*-2-NAPMA) 和 (b) P(NIPAM-*co*-2-APUEMA) 在 NO 存在下的化学结构转变<sup>[50]</sup>

Fig. 1 Chemical structure transitions of NO-responsive random copolymers (a) P(NIPAM-*co*-2-NAPMA) and (b) P(NIPAM-*co*-2-APUEMA) in the presence of NO<sup>[50]</sup>

值得注意的是,NO 作为生物体内的信号传导分子,其浓度通常极低,其生理条件下的浓度通常为 nmol/L~ $\mu$ mol/L 数量级<sup>[42]</sup>。虽然邻苯二胺与 NO 之间的反应非常高效,要实现 NO 响应性高分子对生理条件下极低浓度的 NO 响应仍然是一项挑战。通过共聚将 NO 响应性基元引入到高分子的主链中,通常需要较多的 NO 响应基元才能在宏观上表现出较为明显的响应性(如 LCST 变化)。为了解决这一问题,本课题组在聚乙二醇-*b*-聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PEG-*b*-PNIPAM)双亲性嵌段聚合物(DHBC)的连接点仅引入一个 NO 响应性基元。在 NO 存在下,PEG-*b*-PNIPAM 嵌段聚合物将被解离为 PEG 和 PNIPAM 两种均聚物,从而实现对 NO 的高灵敏度响应。本课题组从 4-氨基-3-硝基苯酚出发,结合点击化学和原子转移自由基聚合(ATRP)手段,合成了窄分布的 PEG-*b*-(NO<sub>2</sub>)PNIPAM 嵌段聚合物。值得注意的是,在硝基被还原为氨基之前,该 DHBC 不能和 NO 进行反应,不具有 NO 响应性;然而,当硝基被还原为氨基后,PEG-*b*-(NH<sub>2</sub>)PNIPAM 嵌段连接点则转化为酰胺功能化的邻苯二胺衍生物。在 NO 存在下,邻苯二胺转变为苯并三氮唑衍生物,而酰胺连接的苯并三氮唑在水溶液中自发水解,最终转变为 PEG 和 PNIPAM 两种均聚物(图 2),这种转变伴随着 LCST 的显著降低。有趣的是,邻苯二胺与 NO 高效反应化学具有极大的拓展性。除了合成高分子,在脂质分子中引入邻苯二胺基元,同样可以制备 NO 响应的脂质分子,进而利用 NO 实现对脂质分子的相转变行为的调控<sup>[51]</sup>。

CO<sub>2</sub> 响应性聚合物得到了广泛的关注,在气体响应性高分子中被研究得最为深入<sup>[52-53]</sup>。显而易见,除单一气体响应性高分子外,如果将能够对不同的气体响应的基元与高分子有机结合,则有可能发展出多重气体响应性高分子。利用这种设计策略,Zhang 等<sup>[54]</sup>制备了含对 O<sub>2</sub> 敏感的甲基丙烯酸三氟乙酯单体和对 CO<sub>2</sub> 敏感的 *N,N*-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯(DMAEMA)单体的两嵌段聚合物,同时实现对 O<sub>2</sub> 和 CO<sub>2</sub> 的双重响应性。通过有机结合 NO 和 CO<sub>2</sub> 敏感基元,也能够制备 NO/CO<sub>2</sub> 响应的高分子体系。我们课题组通过连续可逆加成断裂链转移(RAFT)聚合水溶性单体寡聚乙二醇单甲醚甲基丙烯酸酯(OEGMA)、CO<sub>2</sub>

响应的 *N,N*-二乙氨基乙基甲基丙烯酸酯 (DEAEMA) 和 NO 响应的 2-APUEMA 单体,制备了双亲性三嵌段聚合物 POEGMA-*b*-PDEAEMA-*b*-P(2-APUEMA)。该三嵌段聚合物能够在 NO/CO<sub>2</sub> 存在条件下实现组装形貌的调控<sup>[55]</sup>。

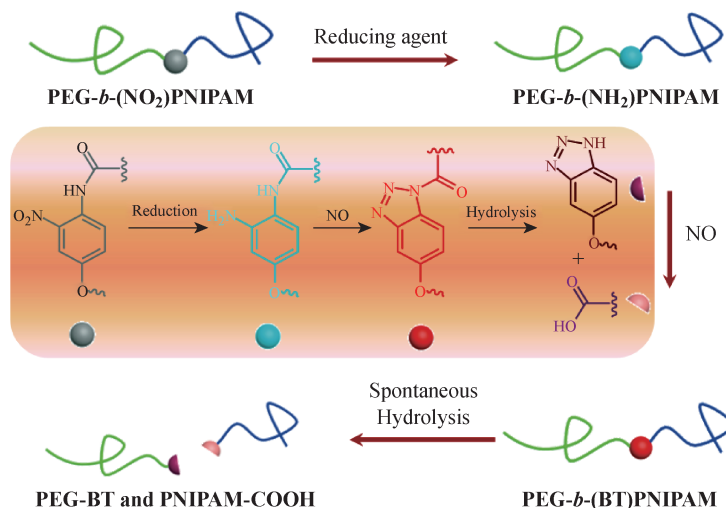


图2 链段连接点含有一个 NO 响应基元的 PEG-*b*-(NO<sub>2</sub>)PNIPAM 双亲性嵌段聚合物的响应性行为<sup>[51]</sup>

Fig. 2 NO-responsive behavior of PEG-*b*-(NO<sub>2</sub>)PNIPAM double hydrophilic block copolymer bearing a single NO-responsive unite in the block junction point in the presence of NO<sup>[51]</sup>

如上所述,NO 响应的单体基元能够方便地和其他响应性基元结合,从而实现 NO 响应性高分子多重响应性的集成。值得注意的是,上述 NO 响应性高分子体系都是利用 NO 与邻苯二胺衍生物之间的高效反应实现的。如果能够筛选新型的 NO 响应性基元,则有可能发展新型的 NO 响应性高分子。本课题组,从邻苯二胺的同分异构体——对苯二胺出发,首先通过选择性酰胺化反应制备了 *N*-(4-氨基苯基)甲基丙烯酰胺 (4-NAPMA) 单体,它是 *N*-(2-氨基苯基)甲基丙烯酰胺 (2-NAPMA) 的同分异构体<sup>[56]</sup>。虽然有文献报道苯胺衍生物在 NO 的作用下会发生脱氨基反应<sup>[57]</sup>,但本课题组的研究表明:和 2-NAPMA 不同,在 NO 存在的条件下,4-NAPMA 单体首先反应生成能够在室温下稳定的重氮盐衍生物(传统重氮盐室温不稳定、易分解);在紫外光辐照下,该重氮盐快速分解,释放出氮气 (N<sub>2</sub>),并生成苯酚衍生物(图 3)。本课题组,进一步通过 PEG 大分子链转移剂 (PEG macroRAFT agent) 共聚 NIPAM 单体和 4-NAPMA 单体制备了 PEG-*b*-

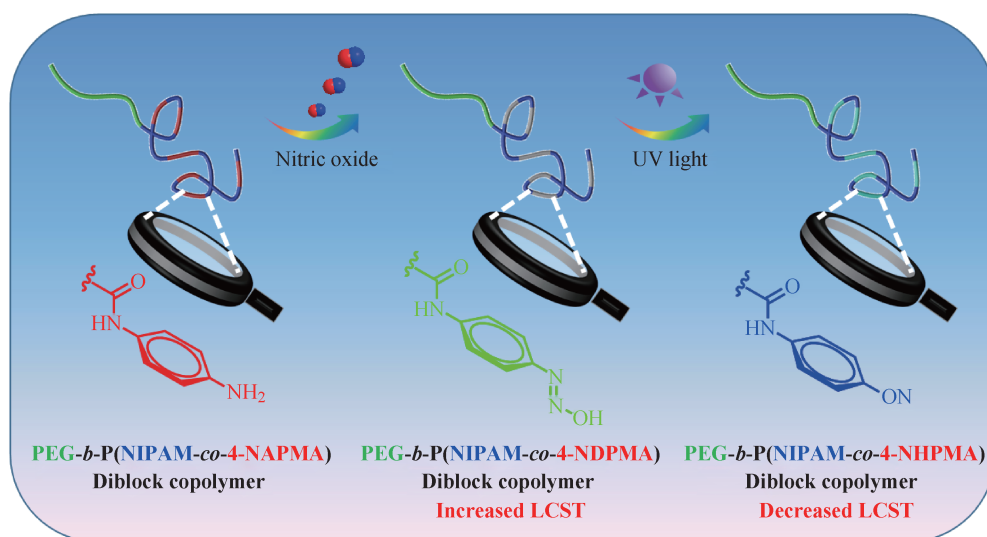


图3 NO 敏感双亲性嵌段聚合物 PEG-*b*-P(NIPAM-co-4-NAPMA)在 NO 和紫外光辐照下的连续化学结构转变<sup>[56]</sup>

Fig. 3 Tandem chemical structure transitions of NO-responsive PEG-*b*-P(NIPAM-co-4-NAPMA) in the presence of NO followed by exposure to UV irradiation<sup>[56]</sup>

P(NIPAM-*co*-4-NAPMA) 嵌段共聚物。该聚合物在 NO 存在下由于 4-NAPMA 基元首先转化为水溶性的重氮盐,使体系 LCST 得到极大提升;然而在进一步光照后,由于重氮盐分解产生在中性条件下水溶性差的苯酚衍生物,体系的 LCST 急剧下降。因此,该体系实现了温敏性高分子 LCST 的双向调节(升高和降低)。

将 NO 响应的单体(2-NAPMA、2-APUEMA、4-NAPMA 等)共价标记到温敏性 PNIPAM 中,利用 NO 与这些单体的高效反应改变其亲疏水性质,能够方便地实现标记这些 NO 响应单体的温敏性高分子的 LCST 性质<sup>[50, 55-56, 58]</sup>。由于这些 NO 响应的单体中都含有游离的伯胺官能团,能够被用来作为潜在的荧光淬灭基元。因此,如果在 NO 响应的高分子中标记一些特定的荧光染料,可能实现 NO 触发的荧光增强,从而能够发展一类 NO 响应性高分子荧光探针<sup>[50]</sup>。此外,2-APUEMA 单体与 NO 反应之后的产物中含有脲键连接的苯并三氮唑基元。研究表明,这些含脲键的基元能够和氟离子发生识别,然而与其他常见阴离子并无明显的相互作用。在氟离子存在条件下,其紫外-可见吸收光谱发生显著变化。对比实验证明:将脲键替换为氨基甲酸酯后,其对氟离子的识别能力显著降低。因此,这类含脲键连接基元的 NO 响应性基元能够作为潜在的氟离子检测探针<sup>[59]</sup>。

## 2 其他气体信号分子响应性高分子

除 NO 外,随着研究的深入,CO 和 H<sub>2</sub>S 等传统被认为是大气污染物的气体都陆续被发现具有重要的生理功能。和 NO 类似,它们对众多的生理和病理过程也具有调节作用。正如小分子 NO 荧光探针的设计能够给构建 NO 响应性高分子以启迪,CO 和 H<sub>2</sub>S 小分子探针的设计同样为设计这些气体信号分子响应的高分子提供了重要参考。CO 是继 NO 之后被发现的第二个气体信号分子。广为人知的是,CO 不仅是大气污染物,而且 CO 能够竞争性结合血红蛋白使其失去携带 O<sub>2</sub> 的能力,导致组织窒息中毒,对全身的组织细胞具有毒性。与这些传统认识相反的是,几乎在所有哺乳动物细胞中都表达血红素加氧酶(haem oxygenase, HO),这些酶在各种器官和组织中广泛分布,在生物体内源源不断地产生 CO。近期的研究证实,CO 也具有非常重要的生理功能,如它能够降低心肌缺血/再灌注过程中的组织损伤,同时也是心脑血管系统、神经系统和免疫系统中重要的信号调节分子<sup>[60-61]</sup>。为了深入研究 CO 在细胞中的生理功能,研究人员发展了多种 CO 选择性荧光探针。这些探针使用最典型的检测机理之一是利用 CO 插入环钯卤素桥环二聚体的 Pd—C 键中,从而使二聚体发生解离<sup>[62]</sup>。利用上述选择性反应,Yan 等<sup>[63]</sup>首先制备了中间嵌段含有环钯卤素桥环二聚体衍生物的三嵌段两亲性聚合物(图 4)。该嵌段聚合物能够在水溶液中自组装为胶束纳米粒子,在胶束内核中包埋有环钯卤素桥环二聚体衍生物,壳层为亲水性 PEG。在 CO 存在下,CO 能够选择

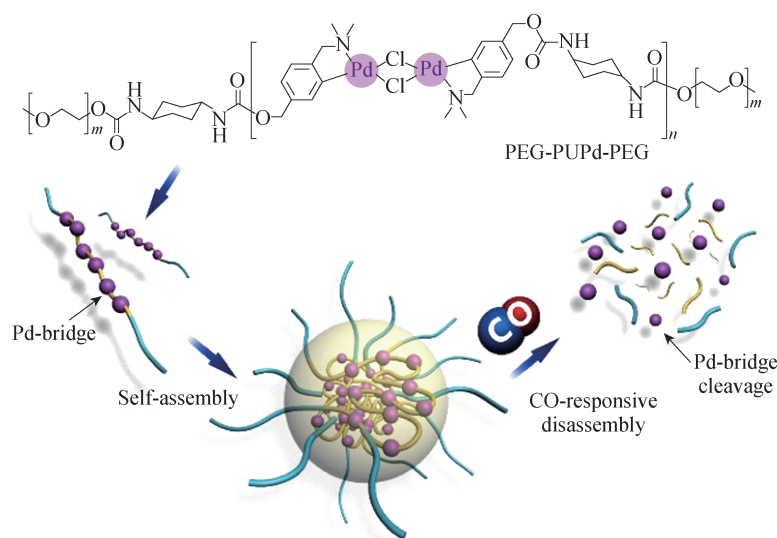


图 4 CO 触发含氯桥环钯配合物基元的 PEG-PUPd-PEG 三嵌段聚合物胶束纳米粒子的解组装<sup>[63]</sup>

Fig. 4 CO-triggered disassembly of micellar nanoparticles assembled from PEG-PUPd-PEG triblock copolymers bearing chloride-bridged palladacycle moieties<sup>[63]</sup>



性渗透进胶束内核并插入 Pd—C 键,实现嵌段聚合物的解离。这种设计保证了纳米粒子的高灵敏度响应性,在 30 nmol/L 的 CO 存在下,该胶束组装体也能够有效解离,释放出包埋的模型药物分子。这种高灵敏度 CO 响应性预示着该体系具有较好的生物医用前景。

$H_2S$  是第三个被发现的气体信号分子,它具有较好的还原性,能够在温和的条件下还原叠氮基元,而叠氮基元通常是荧光淬灭剂<sup>[64-65]</sup>。因此,当叠氮基元直接键合到荧光染料上时, $H_2S$  介导的叠氮还原过程通常伴随着荧光强度的上升,这种荧光信号的变化可以用来实现  $H_2S$  的检测。利用  $H_2S$  和叠氮之间的选择性反应,Yan 等<sup>[66]</sup>将 2-叠氮甲基苯甲酸与甲基丙烯酸甘油酯的羟基进行酯化反应制备了一种侧链含叠氮基元的单体 (AGMA)。利用 PEG 大分子引发剂,AGMA 单体通过 ATRP 聚合制得了两亲性嵌段聚合物 PEG-*b*-PAGMA。PEG-*b*-PAGMA 两嵌段聚合物在水溶液中能够自发组装为囊泡组装体。在  $H_2S$  存在下,苄基叠氮基元被还原为苄胺,原位形成的氨基自发进攻酯键发生氨解反应,释放异吲哚啉-1-酮;同时,疏水性的 PAGMA 嵌段被转变为亲水性聚甲基丙烯酸甘油酯 (PGMA),使囊泡组装体发生解离 (图 5)。在此基础上,他们利用氟苯衍生物与多硫化氢 ( $H_2S_n$ ,  $n \geq 2$ ) 之间的高效反应,进一步发展了  $H_2S_n$  响应的嵌段聚合物。该嵌段聚合物能够组装为囊泡组装体并且仅对  $H_2S_n$  响应,而对细胞内其他活性硫物种 (reactive sulfur species, RSS) 却不具有响应性。在  $H_2S_n$  存在条件下,嵌段聚合物中标记的 4-硝基-2,6-二苯甲酸氟苯基元能够和  $H_2S_n$  中的双硫原子发生连续的加成-消除反应,导致聚合物主链降解,而含单硫原子的 RSS 则只能发生加成反应而不发生后续的消除反应,无法实现聚合物链的降解。这一设计能够巧妙地实现细胞内高灵敏度  $H_2S_n$  选择性响应。Lin 等<sup>[67]</sup>从含萘酰亚胺的 ATRP 引发剂出发,通过连续的 ATRP 聚合甲基丙烯酸-2-羟基乙酯 (HEMA) 和甲基丙烯酸甲酯 (MMA) 制备了萘酰亚胺标记的两亲性嵌段聚合物。该嵌段聚合物能够自组装为囊泡组装体并实现阿霉素 (DOX) 的有效负载。在无  $H_2S$  条件下,该胶束纳米粒子表面带负电荷;在  $H_2S$  存在下,萘酰亚胺基元上的叠氮被还原为氨基后不仅其荧光得以恢复,而且在细胞内弱酸性条件下氨基被质子化而使胶束纳米粒子表面带正电荷。这种  $H_2S$  介导的胶束纳米粒子表面电荷反转能够促进纳米粒子的细胞内吞效率,同时能够利用荧光信号跟踪纳米粒子在胞内的传输过程。

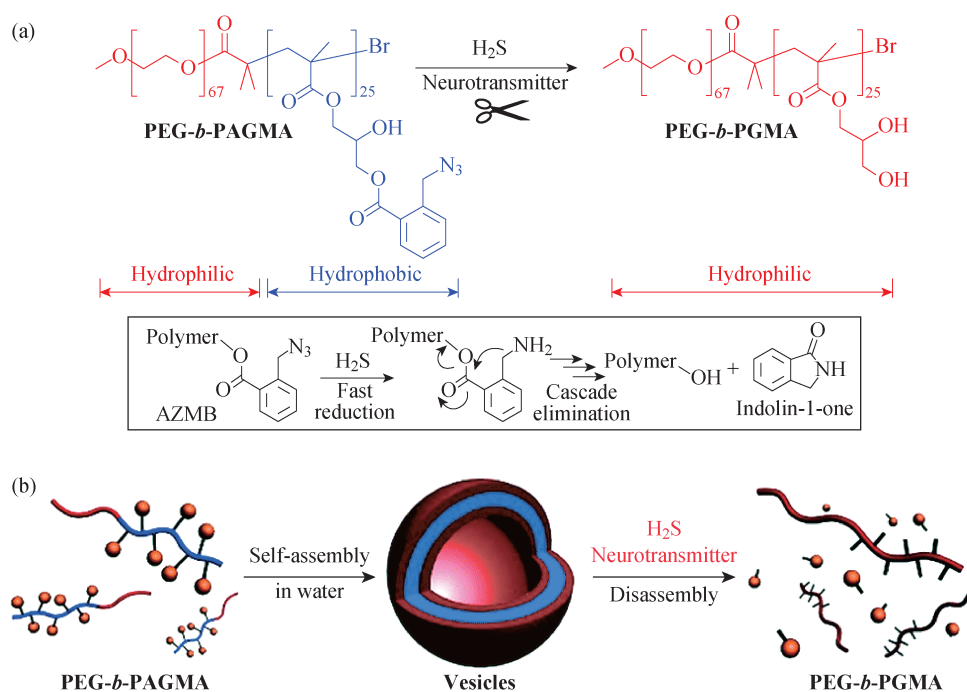


图 5  $H_2S$  触发 PEG-*b*-PAGMA 囊泡组装体解离:(a)在  $H_2S$  存在下,苄基叠氮基元被还原为苄胺,苄胺自发与邻近的酯键反应释放异吲哚啉-1-酮,(b)同时将两亲性 PEG-*b*-PAGMA 转变为亲水性 PEG-*b*-PGMA 致使囊泡解离<sup>[66]</sup>

Fig. 5  $H_2S$ -mediated degradation of vesicles assembled from PEG-*b*-PAGMA diblock copolymer bearing benzyl azide residues: (a) Azide moieties are reduced to primary amine groups in the presence of  $H_2S$  that spontaneously attack neighbouring ester bonds with the release of indolin-1-one, (b) thereby disintegrating the vesicular assemblies due to the formation of hydrophilic PEG-*b*-PGMA<sup>[66]</sup>

作为另一种含硫的气体,  $\text{SO}_2$  被广泛应用于防腐剂和抗菌剂, 然而近期研究发现  $\text{SO}_2$  也能够诱导血管舒张, 是一种潜在的气体信号分子<sup>[68]</sup>。Tang 等<sup>[69]</sup> 制备了侧链分别含有功能化卤素和叠氮基元的聚谷氨酸, 他们首先通过点击化学反应将叠氮基元功能化上亲水性的三甘醇单甲醚, 而通过吡啶衍生物与卤素的季胺化反应在多肽上引入电荷, 最后将氯离子交换为四氟化硼阴离子, 制备了侧链同时含有水溶性三甘醇和季胺盐的聚谷氨酸衍生物 (PPLG-PyBF<sub>4</sub>-*r*-OEG)。在水溶液和固体状态下, PPLG-PyBF<sub>4</sub>-*r*-OEG 均以  $\alpha$ -螺旋的形式存在。研究发现在该多肽溶液中加入  $\text{SO}_2$  后, 三氮唑上的质子化学位移发生显著变化, 同时伴随着聚集体的形成; 然而这个过程是可逆的, 继续往体系中加入  $\text{N}_2$  后, 该体系又能够恢复至初始状态。实验表明, 侧链中三氮唑的含量、亲疏水基团的比例对  $\text{SO}_2$  响应性行为具有极大影响 (图 6)。

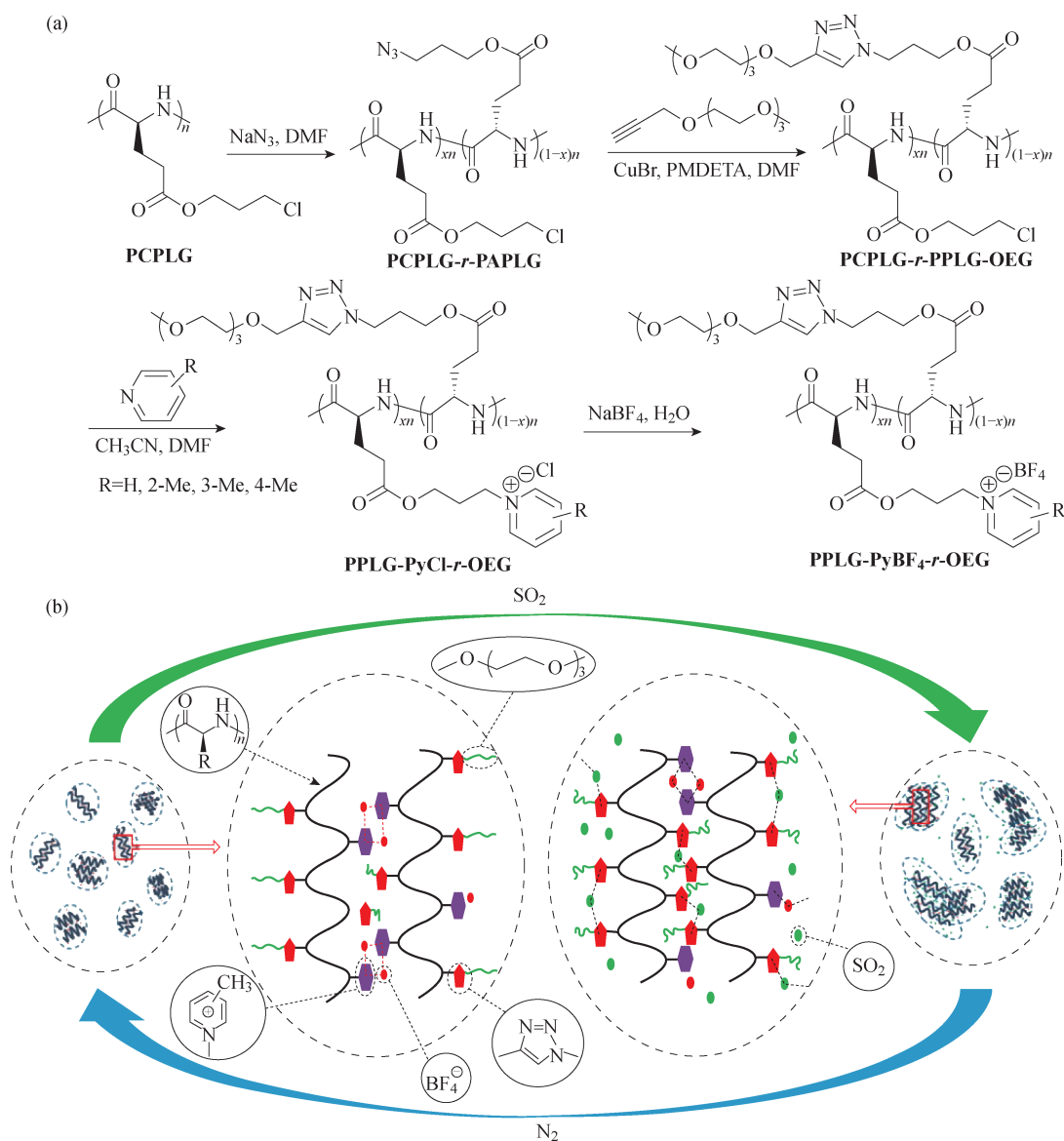


图 6 (a) 通过高分子后功能化途径制备  $\text{SO}_2$  响应的 PPLG-PyBF<sub>4</sub>-*r*-OEG 路线图, (b) PPLG-PyBF<sub>4</sub>-*r*-OEG 在  $\text{SO}_2/\text{N}_2$  存在下发生可逆相转变的可能机理<sup>[69]</sup>

Fig. 6 (a) Synthetic routes of  $\text{SO}_2$ -responsive PPLG-PyBF<sub>4</sub>-*r*-OEG via postmodification procedures, (b) proposed mechanisms of  $\text{SO}_2/\text{N}_2$ -mediated reversible phase transition<sup>[69]</sup>

### 3 结论与展望

气体信号分子响应性高分子是响应性高分子领域近年来的一个新兴研发方向。利用内源性的气体信

号分子作为刺激信号,这些高分子预期在生物医用领域具有较好的应用前景。在过去5年,气体信号分子响应性高分子研究取得了一些发展,然而这个领域仍在起步阶段。首先,从化学设计来看,这些气体信号分子响应性高分子体系尚未从根本上突破小分子荧光探针设计理念。如NO响应性高分子还仅仅围绕苯二胺衍生物进行,CO和H<sub>2</sub>S响应的高分子体系目前还只有为数不多的几例报道。由于气体信号分子在体内的浓度低,要实现这些气体信号分子响应性高分子在生理环境下的响应性,至关重要的是筛选能够和这些气体信号分子在温和生理条件下进行高效反应的功能基元。新型响应性基元的引入必然能够极大地拓展气体信号分子响应性高分子的可设计性。此外,如何提高气体信号分子的响应灵敏度也是目前面临的一大挑战,虽然通过优化高分子链拓扑结构的设计能够部分克服这一困难。如果能在这些气体信号分子响应性高分子体系中引入信号放大机制,则有望进一步提高其响应灵敏度。近期,一些新的气体信号分子介导的高效化学反应得到了发展,如NO能够高效与1,4-二氢吡啶衍生物反应使C—C键断裂<sup>[70]</sup>;CO能够将Pd<sup>2+</sup>还原为Pd(0),而Pd(0)能够选择性地催化烯丙基消除反应,通过这种间接途径也能实现对CO的响应性<sup>[71]</sup>;3-硝基萘酰亚胺能够直接被CO还原为3-氨基萘酰亚胺而不需要引入Pd等贵金属<sup>[72]</sup>,不断发展的新兴化学无疑将为这一领域注入新的活力。此外,CO<sub>2</sub>响应性高分子体系能够利用CO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>循环实现可逆调控,而目前设计的气体信号分子响应性高分子体系都不具有可逆性。因此,通过化学设计实现气体信号分子响应性高分子的可逆响应有待进一步探索。

从气体信号分子的功能来看,目前发展的体系能够初步用于高分子荧光探针和药物可控释放等。相对于传统响应性高分子极其广泛的应用领域来说,目前研究的功能体系尚不深入。在另一方面,气体信号分子的生理功能极大程度上受制于其浓度。气体信号分子响应性高分子本质上会消耗气体信号分子从而进一步降低气体信号分子的局部浓度,因此气体信号分子响应性高分子的生物学效应需要深入评估。相对于气体信号分子响应性高分子能够降低气体信号分子的局部浓度,另外一类受到关注的响应性高分子则能够实现生理环境下气体信号分子的可控释放,提高气体信号分子的局部浓度。这些局部高浓度的气体信号分子自身可诱导细胞凋亡,在抗菌和抗肿瘤方面具有潜在应用价值;同时这些气体信号分子也能够和其他治疗手段(如化疗、放疗等)实现联合治疗而提升疗效,实际上“气体治疗”已在纳米医药领域暂露头角<sup>[73-75]</sup>。我们期待有更多的研究聚焦于这一新兴领域,推进气体响应性高分子的功能拓展和实际应用。

## 参考文献:

- [1] STUART M A C, HUCK W T S, GENZER J, *et al.* Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials [J]. *Nature Materials*, 2010, 9(2): 101-113.
- [2] DROTTLEFF S, LUNGWITZ U, BREUNIG M, *et al.* Biomimetic polymers in pharmaceutical and biomedical sciences [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004, 58(2): 385-407.
- [3] LIU G H, ZHANG G F, HU J M, *et al.* Hyperbranched self-immolative polymers(hsips) for programmed payload delivery and ultrasensitive detection [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137(36): 11645-11655.
- [4] HU X L, LIU G H, LI Y, *et al.* Cell-penetrating hyperbranched polyprodrug amphiphiles for synergistic reductive milieu-triggered drug release and enhanced magnetic resonance signals [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137(1): 362-368.
- [5] LIU G H, WANG X R, HU J M, *et al.* Self-immolative polymersomes for high-efficiency triggered release and programmed enzymatic reactions [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(20): 7492-7497.
- [6] MURA S, NICOLAS J, COUVREUR P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery [J]. *Nature Materials*, 2013, 12(11): 991-1003.
- [7] HU J M, LIU S Y. Engineering responsive polymer building blocks with host-guest molecular recognition for functional applications [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2014, 47(7): 2084-2095.
- [8] HU J M, ZHANG G Y, GE Z S, *et al.* Stimuli-responsive tertiary amine methacrylate-based block copolymers: Synthesis, supramolecular self-assembly and functional applications [J]. *Progress in Polymer Science*, 2014, 39(6): 1096-1143.
- [9] GE Z S, LIU S Y. Functional block copolymer assemblies responsive to tumor and intracellular microenvironments for site-specific drug delivery and enhanced imaging performance [J]. *Chemical Society Reviews*, 2013, 42(17): 7289-7325.



- [10] BERTRAND O, GOHY J F. Photo-responsive polymers: Synthesis and applications [J]. *Polymer Chemistry*, 2017, 8(1): 52-73.
- [11] WANG X R, HU J M, LIU G H, *et al.* Reversibly switching bilayer permeability and release modules of photochromic polymersomes stabilized by cooperative noncovalent interactions [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137(48): 15262-15275.
- [12] WANG X R, LIU G H, HU J M, *et al.* Concurrent block copolymer polymersome stabilization and bilayer permeabilization by stimuli-regulated "traceless" crosslinking [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, 53(12): 3138-3142.
- [13] PENG L, FENG A C, HUO M, *et al.* Ferrocene-based supramolecular structures and their applications in electrochemical responsive systems [J]. *Chemical Communications*, 2014, 50(86): 13005-13014.
- [14] FENG A C, YAN Q, ZHANG H J, *et al.* Electrochemical redox responsive polymeric micelles formed from amphiphilic supramolecular brushes [J]. *Chemical Communications*, 2014, 50(36): 4740-4742.
- [15] YAN Q, YUAN J Y, CAI Z N, *et al.* Voltage-responsive vesicles based on orthogonal assembly of two homopolymers [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(27): 9268-9270.
- [16] THEVENOT J, OLIVEIRA H, SANDRE O, *et al.* Magnetic responsive polymer composite materials [J]. *Chemical Society Reviews*, 2013, 42(17): 7099-7116.
- [17] WANG A, SINGH H, HATTON T A, *et al.* Field-responsive superparamagnetic composite nanofibers by electrospinning [J]. *Polymer*, 2004, 45(16): 5505-5514.
- [18] DAVIS D A, HAMILTON A, YANG J L, *et al.* Force-induced activation of covalent bonds in mechanoresponsive polymeric materials [J]. *Nature*, 2009, 459(7243): 68-72.
- [19] WOJTECKI R J, MEADOR M A, ROWAN S J. Using the dynamic bond to access macroscopically responsive structurally dynamic polymers [J]. *Nature Materials*, 2011, 10(1): 14-27.
- [20] RAMIREZ A L B, KEAN Z S, ORLICKI J A, *et al.* Mechanochemical strengthening of a synthetic polymer in response to typically destructive shear forces [J]. *Nature Chemistry*, 2013, 5(9): 757-761.
- [21] RAPOPORT N. Physical stimuli-responsive polymeric micelles for anti-cancer drug delivery [J]. *Progress in Polymer Science*, 2007, 32(8-9): 962-990.
- [22] WANG J, PELLETIER M, ZHANG H J, *et al.* High-frequency ultrasound-responsive block copolymer micelle [J]. *Langmuir*, 2009, 25(22): 13201-13205.
- [23] KOCAK G, TUNCER C, BUTUN V. pH-responsive polymers [J]. *Polymer Chemistry*, 2017, 8(1): 144-176.
- [24] WANG L, LIU G H, WANG X R, *et al.* Acid-disintegratable polymersomes of pH-responsive amphiphilic diblock copolymers for intracellular drug delivery [J]. *Macromolecules*, 2015, 48(19): 7262-7272.
- [25] WARD M A, GEORGIOU T K. Thermoresponsive polymers for biomedical applications [J]. *Polymers*, 2011, 3(3): 1215-1242.
- [26] LI Y M, LIU G H, WANG X R, *et al.* Enzyme-responsive polymeric vesicles for bacterial-strain-selective delivery of antimicrobial agents [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, 55(5): 1760-1764.
- [27] WANG C, CHEN Q S, WANG Z Q, *et al.* An enzyme-responsive polymeric superamphiphile [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, 49(46): 8612-8615.
- [28] HU J M, ZHANG G Q, LIU S Y. Enzyme-responsive polymeric assemblies, nanoparticles and hydrogels [J]. *Chemical Society Reviews*, 2012, 41(18): 5933-5949.
- [29] LI Y M, LIU S Y. Enzyme-triggered transition from polymeric vesicles to core cross-linked micelles for selective release of antimicrobial agents [J]. *Acta Polymerica Sinica*, 2017(7): 1178-1190.
- [30] DENG Z Y, QIAN Y F, YU Y Q, *et al.* Engineering intracellular delivery nanocarriers and nanoreactors from oxidation-responsive polymersomes via synchronized bilayer cross-linking and permeabilizing inside live cells [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(33): 10452-10466.
- [31] CHENG R, FENG F, MENG F H, *et al.* Glutathione-responsive nano-vehicles as a promising platform for targeted intracellular drug and gene delivery [J]. *Journal of Controlled Release*, 2011, 152(1): 2-12.
- [32] XU H P, CAO W, ZHANG X. Selenium-containing polymers: Promising biomaterials for controlled release and enzyme mimics [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2013, 46(7): 1647-1658.
- [33] ZHENG X C, MAO H, HUO D, *et al.* Successively activatable ultrasensitive probe for imaging tumour acidity and hypoxia [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2017, 1(4): 0057

- [34] ZHENG X C, WANG X, MAO H, *et al.* Hypoxia-specific ultrasensitive detection of tumours and cancer cells *in vivo* [J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 5834
- [35] THAMBI T, DEEPAGAN V G, YOON H Y, *et al.* Hypoxia-responsive polymeric nanoparticles for tumor-targeted drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(5): 1735-1743.
- [36] LIN S J, THEATO P. CO<sub>2</sub>-responsive polymers [J]. *Macromolecular Rapid Communications*, 2013, 34(14): 1118-1133.
- [37] LI L, MOORE P K. An overview of the biological significance of endogenous gases: New roles for old molecules [J]. *Biochemical Society Transactions*, 2007, 35(5): 1138-1141.
- [38] CHEN C Q, XIN H, ZHU Y Z. Hydrogen sulfide: Third gaseous transmitter, but with great pharmacological potential [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2007, 28(11): 1709-1716.
- [39] MOTTERLINI R, OTTERBEIN L E. The therapeutic potential of carbon monoxide [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010, 9(9): 728-743.
- [40] MONCADA S, PALMER R M J, HIGGS E A. Nitric-oxide-physiology, pathophysiology, and pharmacology [J]. *Pharmacological Reviews*, 1991, 43(2): 109-142.
- [41] KNOWLES R G, MONCADA S. Nitric-oxide synthases in mammals [J]. *Biochemical Journal*, 1994, 298: 249-258.
- [42] CONESKI P N, SCHOENFISCH M H. Nitric oxide release: Part iii. Measurement and reporting [J]. *Chemical Society Reviews*, 2012, 41(10): 3753-3758.
- [43] NAGANO T, YOSHIMURA T. Bioimaging of nitric oxide [J]. *Chemical Reviews*, 2002, 102(4): 1235-1269.
- [44] KOJIMA H, NAKATSUBO N, KIKUCHI K, *et al.* Detection and imaging of nitric oxide with novel fluorescent indicators: Diaminofluoresceins [J]. *Analytical Chemistry*, 1998, 70(13): 2446-2453.
- [45] YU H B, XIAO Y, JIN L J. A lysosome-targetable and two-photon fluorescent probe for monitoring endogenous and exogenous nitric oxide in living cells [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(42): 17486-17489.
- [46] MILLER E W, CHANG C J. Fluorescent probes for nitric oxide and hydrogen peroxide in cell signaling [J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2007, 11(6): 620-625.
- [47] GABE Y, URANO Y, KIKUCHI K, *et al.* Highly sensitive fluorescence probes for nitric oxide based on boron dipyrromethene chromophore-rational design of potentially useful bioimaging fluorescence probe [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(10): 3357-3367.
- [48] WANG T N, DOUGLASS E F, FITZGERALD K J, *et al.* A "turn-on" fluorescent sensor for methylglyoxal [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(33): 12429-12433.
- [49] SUN Y Q, LIU J, ZHANG H X, *et al.* A mitochondria-targetable fluorescent probe for dual-channel no imaging assisted by intracellular cysteine and glutathione [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(36): 12520-12523.
- [50] HU J M, WHITTAKER M R, DUONG H, *et al.* Biomimetic polymers responsive to a biological signaling molecule: Nitric oxide triggered reversible self-assembly of single macromolecular chains into nanoparticles [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, 53(30): 7779-7784.
- [51] LIU Q T, HU J M, WHITTAKER M R, *et al.* Nitric oxide-sensing actuators for modulating structure in lipid-based liquid crystalline drug delivery systems [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2017, 508: 517-524.
- [52] YAN Q, ZHOU R, FU C K, *et al.* CO<sub>2</sub>-responsive polymeric vesicles that breathe [J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2011, 50(21): 4923-4927.
- [53] HAN D H, TONG X, BOISSIERE O, *et al.* General strategy for making CO<sub>2</sub>-switchable polymers [J]. *Acs Macro Letters*, 2012, 1(1): 57-61.
- [54] ZHANG Q, ZHU S P. Oxygen-nitrogen switchable copolymers of 2, 2, 2-trifluoroethyl methacrylate and *N*, *N*-dimethylaminoethyl methacrylate [J]. *Macromolecular Rapid Communications*, 2014, 35(19): 1692-1696.
- [55] HU J M, WHITTAKER M R, LI Y, *et al.* The use of endogenous gaseous molecules(NO and CO<sub>2</sub>) to regulate the self-assembly of a dual-responsive triblock copolymer [J]. *Polymer Chemistry*, 2015, 6(13): 2407-2415.
- [56] HU J M, WHITTAKER M R, QUINN J F, *et al.* Nitric oxide(NO) endows arylamine-containing block copolymers with unique photoresponsive and switchable LCST properties [J]. *Macromolecules*, 2016, 49(7): 2741-2749.
- [57] SHIUE T W, CHEN Y H, WU C M, *et al.* Nitric oxide turn-on fluorescent probe based on deamination of aromatic primary monoamines [J]. *Inorganic Chemistry*, 2012, 51(9): 5400-5408.
- [58] HU J M, WHITTAKER M R, YU S H, *et al.* Nitric oxide(NO) cleavable biomimetic thermoresponsive double hydrophilic diblock copolymer with tunable LCST [J]. *Macromolecules*, 2015, 48(12): 3817-3824.

- [59] HU J M, WHITTAKER M R, DAVIS T P, *et al.* Application of heterocyclic polymers in the ratiometric spectrophotometric determination of fluoride [J]. *ACS Macro Letters*, 2015, 4(2): 236-241.
- [60] CLARK J E, NAUGHTON P, SHUREY S, *et al.* Cardioprotective actions by a water-soluble carbon monoxide-releasing molecule [J]. *Circulation Research*, 2003, 93(2): E2-E8.
- [61] ROSE J J, WANG L, XU Q Z, *et al.* Carbon monoxide poisoning: Pathogenesis, management, and future directions of therapy [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017, 195(5): 596-606.
- [62] MICHEL B W, LIPPERT A R, CHANG C J. A reaction-based fluorescent probe for selective imaging of carbon monoxide in living cells using a palladium-mediated carbonylation [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(38): 15668-15671.
- [63] XU M M, LIU L X, HU J, *et al.* CO-signaling molecule-responsive nanoparticles formed from palladium-containing block copolymers [J]. *ACS Macro Letters*, 2017, 6(4): 458-462.
- [64] HENTHORN H A, PLUTH M D. Mechanistic insights into the H<sub>2</sub>S-mediated reduction of aryl azides commonly used in H<sub>2</sub>S detection [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137(48): 15330-15336.
- [65] BAILEY T S, PLUTH M D. Chemiluminescent detection of enzymatically produced hydrogen sulfide: Substrate hydrogen bonding influences selectivity for H<sub>2</sub>S over biological thiols [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(44): 16697-16704.
- [66] YAN Q, SANG W. H<sub>2</sub>S gasotransmitter-responsive polymer vesicles [J]. *Chemical Science*, 2016, 7(3): 2100-2105.
- [67] ZHANG H T, KONG X Q, TANG Y H, *et al.* Hydrogen sulfide triggered charge-reversal micelles for cancer-targeted drug delivery and imaging [J]. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2016, 8(25): 16227-16239.
- [68] YAO Q Y, HUANG Y Q, LIU A D, *et al.* The vasodilatory effect of sulfur dioxide via SGC/CGMP/PKG pathway in association with sulfhydryl-dependent dimerization [J]. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 2016, 310(11): R1073-R1080.
- [69] ZHU M X, WU Y, GE C L, *et al.* SO<sub>2</sub>-induced solution phase transition of water-soluble and alpha-helical polypeptides [J]. *Macromolecules*, 2016, 49(9): 3542-3549.
- [70] LI H, ZHANG D L, GAO M N, *et al.* Highly specific C—C bond cleavage induced fret fluorescence for *in vivo* biological nitric oxide imaging [J]. *Chemical Science*, 2017, 8(3): 2199-2203.
- [71] FENG W Y, LIU D D, FENG S M, *et al.* Readily available fluorescent probe for carbon monoxide imaging in living cells [J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(21): 10648-10653.
- [72] DHARA K, LOHAR S, PATRA A, *et al.* A new lysosome-targetable turn-on fluorogenic probe for carbon monoxide imaging in living cells [J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(4): 2933-2938.
- [73] GUO R R, TIAN Y, WANG Y J, *et al.* Near-infrared laser-triggered nitric oxide nanogenerators for the reversal of multidrug resistance in cancer [J]. *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(13): 1606398.
- [74] PARDESHI K A, RAVIKUMAR G, CHAKRAPANI H. Esterase sensitive self-immolative sulfur dioxide donors [J]. *Organic Letters*, 2018, 20(1): 4-7.
- [75] YU S H, HU J M, ERCOLE F, *et al.* Transformation of RAFT polymer end groups into nitric oxide donor moieties: En route to biochemically active nanostructures [J]. *ACS Macro Letters*, 2015, 4(11): 1278-1282.



胡进明, 中国科学技术大学高分子科学与工程系特任教授。主要从事响应性高分子的设计合成、超分子自组装及其功能应用研究。迄今已在 SCI 期刊发表论文 70 余篇, 以第一作者或通信联系人在 *Chem Soc Rev*, *Prog Polym Sci*, *Acc Chem Res*, *J Am Chem Soc*, *Angew Chem Int Ed*, *Macromolecules* 等发表论文 30 余篇。论文被他人引用 3 500 余次, H 因子为 33。2016 年入选中组部“青年千人计划”; 目前承担国家自然科学基金委优秀青年基金和面上项目各一项, 参与重大项目一项。担任《Polymers》编委和《功能高分子学报》青年编委。