

DOI: 10.11931/guihaia.gxzw201511022

引文格式: 袁志林, 陈海珊, 李子院, 等. pH 响应型蔗渣木质素水凝胶的制备及其对蛋白质的控释性能 [J]. 广西植物, 2017, 37(2):248-254
YUAN ZL, CHEN HS, LI ZY, et al. Synthesis of pH-responsive hydrogel based on bagasse lignin and controlled release of protein [J]. *Guihaia*, 2017, 37(2):248-254

pH 响应型蔗渣木质素水凝胶的制备及其对蛋白质的控释性能

袁志林¹, 陈海珊², 李子院¹, 李海云^{1*}

(1. 广西矿冶与环境科学实验中心, 桂林理工大学 化学与生物工程学院, 广西 桂林 541004; 2. 广西壮族自治区中国科学院 广西植物研究所, 广西植物功能物质研究与利用重点实验室, 广西 桂林 541006)

摘要: 该研究以蔗渣木质素和甲基丙烯酸为原料合成了 pH 敏感型蔗渣木质素/聚甲基丙烯酸水凝胶, 对其合成条件、pH 敏感性、溶胀-退溶胀性能以及对牛血清蛋白的控释等性质进行研究, 并采用红外光谱、扫描电镜等对凝胶进行表征。结果表明: (1) 对凝胶溶胀比影响的因素由大到小依次为甲基丙烯酸用量、交联剂用量、催化剂用量、反应的温度、木质素用量。当甲基丙烯酸单体浓度为 $1.75 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、木质素浓度为 $25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、交联剂浓度为 $3.25 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、引发剂浓度为 $1.25 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、反应温度为 $65 \text{ }^\circ\text{C}$ 时, 所得水凝胶在模拟肠液中的溶胀比最大 ($28.16 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$)。与不加木质素的聚甲基丙烯酸水凝胶相比, 蔗渣木质素/聚甲基丙烯酸水凝胶的溶胀比有所下降, 但其敏感 pH 由 4~5 碱移至 6~8。(2) 蔗渣木质素/聚甲基丙烯酸水凝胶的溶胀-退溶胀可逆性受组成的影响较大, 但相对于聚甲基丙烯酸水凝胶, 蔗渣木质素/聚甲基丙烯酸水凝胶对 pH 值的敏感响应性更强、响应速率更快, 同时能在更短时间内达到溶胀平衡。(3) 加入木质素可以提高水凝胶对牛血清蛋白的负载量, 所试验的蔗渣木质素/聚甲基丙烯酸水凝胶样品对牛血清蛋白的最大负载量可达 $577 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。(4) 牛血清蛋白在 12 h 后基本可达释放平衡; 在模拟胃液中, 牛血清蛋白的释放率仅 10%, 而在模拟肠液中释放率达 92%。pH 响应型蔗渣木质素/聚甲基丙烯酸水凝胶可以作为口服型蛋白类药物的潜在载体。

关键词: pH 响应型水凝胶, 蔗渣木质素, 聚甲基丙烯酸, 牛血清蛋白, 控释

中图分类号: Q946, O636.9, R945 文献标识码: A 文章编号: 1000-3142(2017)02-0248-07

Synthesis of pH-responsive hydrogel based on bagasse lignin and controlled release of protein

YUAN Zhi-Lin¹, CHEN Hai-Shan², LI Zi-Yuan¹, LI Hai-Yun^{1*}

(1. *Guangxi Scientific Experiment Center of Mining, Metallurgy and Environment, College of Chemistry and Bioengineering, Guilin University of Technology, Guilin 541004, Guangxi, China*; 2. *Guangxi Key Laboratory of Function Phytochemicals Research and Utilization, Guangxi Institute of Botany, Guangxi Zhuang Autonomous Region and Chinese Academy of Sciences, Guilin 541006, Guangxi, China*)

Abstract: pH-responsive hydrogels were synthesized using the bagasse lignin and methacrylic acid as raw materials. The synthesis conditions, pH-responsive activities, swelling-deswelling properties and the controlled release behaviour of bo-

收稿日期: 2016-03-18 修回日期: 2016-05-12

基金项目: 国家自然科学基金(31460409); 广西科学研究与技术开发计划项目重大专项(桂科重 14122003-5); 广西植物研究所基本业务费项目(桂植业 12003); 广西矿冶与环境科学实验中心资助项目(KH2013YB013) [Supported by the National Natural Science Foundation of China (31460409); Major Program of Science and Technology of Guangxi (14122003-5); Fundamental Research Funds of Guangxi Institute of Botany (12003); Funds of Guangxi Scientific Experiment Center of Mining, Metallurgy and Environment (KH2013YB013)].

作者简介: 袁志林(1990-), 男, 江西抚州人, 硕士研究生, 主要从事生物化工研究, (E-mail) 1976486528@qq.com。

*通信作者: 李海云, 副教授, 从事天然产物研究和开发, (E-mail) xglihaiyun@126.com。

vine serum albumin for the synthesized hydrogels were studied. The gels were also characterized by IR and SEM. The results were as follows: (1) Orthogonal test results for the synthesis conditions of the hydrogels showed that the factors affecting the swelling ratio of the hydrogels in decreasing order were the amount of methyl acrylic acid, the amount of crosslinking agent, the amount of catalyst, the temperature of reaction, and the amount of lignin. Under the conditions of $1.75 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ of methacrylic acid, $25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ of lignin, $3.25 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ of crosslinker, $1.25 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ of catalyst and $65 \text{ }^\circ\text{C}$ of reaction temperature, the synthesized hydrogel possessed a maximum swelling ratio of $28.16 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$ in simulated intestinal fluid. Compared with polymethacrylic acid hydrogels without of bagasse lignin, the swelling ratio of bagasse lignin/polymethacrylic acid hydrogels all were decreased moderately at different pH conditions. However, the addition of bagasse lignin made the sensitive pH of the hydrogels increased from pH 4–5 to pH 6–8. (2) Results of swelling-deswelling experiments showed that the addition of lignin made the swelling-deswelling reversibility of hydrogel vary by the components. However, compared to polymethacrylic acid hydrogels, bagasse lignin/polymethacrylic acid hydrogel showed more sensitive response to pH and reached equilibrium in a shorter period of time. (3) Results of adsorption tests showed that the addition of lignin to the hydrogel may increase the adsorption amount of bovine serum albumin. Among of the tested bagasse lignin/polymethacrylic acid hydrogel samples, the maximum loading capacity for bovine serum albumin was found to be $577 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$. (4) Results of controlled release tests showed that the release equilibrium for BSA could be reached after 12 h with a release rate of 10% in simulated gastric fluid and 92% in simulated intestinal fluid, respectively. As a natural and renewable resource, the utilization of bagasse lignin have been interested by researchers. Results of this study showed bagasse lignin/polymethacrylic acid hydrogels may be used as an potential polymer carrier for oral delivery of protein drugs and provided a possible way for the utilization of bagasse lignin.

Key words: pH-responsive hydrogel, bagasse lignin, poly-methacrylic acid, bovine serum albumin, controlled release

水凝胶是通过共价键、氢键、范德华力、物理缠绕等方式 (Vermonden et al, 2012) 连接的一种高分子材料, 具有吸水、保水、药物控释的功能 (史艳茹等, 2013), 且因其良好的生物相容性而广泛应用于生物学方面的研究 (尹大伟等, 2012)。目前研究最多的一种能对环境响应特性的水凝胶, 也可称为智能水凝胶。具体有温度敏感性水凝胶、pH 敏感性水凝胶、光敏感性水凝胶、压力敏感性水凝胶、磁性敏感性水凝胶等 (刘兴明等, 2005; Ankareddi & Brazel, 2007; Sakata et al, 2007; Satarkar & Hilt, 2008)。利用这些特点可以实现药物的定点、定时、定量的释放, 减少药物使用频率, 增加安全性 (刘永等, 2008)。为获得不同环境敏感性或不同机械性能的水凝胶, 将其他生物相容性较好的天然高分子材料通过物理交联或化学交联的方法引入水凝胶中是一种环保、节能的方式, 已成为国内外的研究热点。例如通过淀粉、纤维素、海藻酸钠、壳聚糖、木质素 (Giovanna et al, 2016; Leroy et al, 2012; Mahdavinia et al, 2004) 等合成的天然高分子水凝胶, 由于其良好的生物降解性及生物相容性, 已广泛应用于农业、食品、组织工程等领域 (李云开和刘洪禄, 2002; Manitha et al, 2015; Aider et al, 2010)。

口服制剂是人们普遍接受的一种给药方式, 但

对于治疗肠部疾病的一些药物, 诸如蛋白质类药物等, 口服经过胃部时易被蛋白酶消化、降解从而失去药效甚至引起副作用。因此, 近年来肠部口服制剂载体的研发得到了人们的关注 (吴庆喜和姚善涇, 2013)。木质素作为自然界中含量仅次于纤维素存在的天然高分子材料, 具有来源广, 低毒害, 生物降解性, 生物相容性好的特点, 由于木质素的这些内在的优势, 将木质素引入水凝胶中在国内外有大量的研究 (Park et al, 2015; Ciolacu et al, 2012)。本研究通过以蔗渣木质素和聚甲基丙烯酸为原料合成具有 pH 敏感性的水凝胶, 考察了水凝胶的合成条件及性能, 并考察了水凝胶对牛血清蛋白的控释性能, 进一步扩展了蔗渣木质素的应用。

1 材料与方 法

1.1 材料、仪器与试剂

HWS24 型电热恒温水浴锅 (上海一恒科技有限公司); Cary50 紫外分光光度计 (美国 VARIAN); Nicolet iS10 傅立叶变换红外光谱仪 (美国 Nicolet 仪器公司); S-4800 扫描电镜 (日本日立公司)。蔗渣木质素来源于广西壮族自治区中国科学院广西植物研究所。牛血清蛋白、亚硫酸氢钠、过硫酸铵、氢氧化钠

盐酸、二甲基亚砷、N,N-亚甲基双丙烯酰胺、无水乙醇、乙酸钙均为分析纯;实验用水为二次蒸馏水。

1.2 方法

1.2.1 BAL/PMAA 水凝胶的制备 称取一定量的单体甲基丙烯酸,交联剂 N,N'-亚甲基双丙烯酰胺,溶于蒸馏水中,水浴 40 °C 下,获得透明均匀的溶液 A。蔗渣木质素用二甲亚砷溶解,制成溶液 B。按一定比例分取溶液 A、B 搅拌使其混合均匀,加入引发剂过硫酸铵和亚硫酸氢钠水溶液适量,总体积为 10 mL。混匀后移至试管中密封,恒温下反应 24 h。反应结束后取出试样,并切成 2~3 mm 厚的圆薄片,在蒸馏水中浸泡 1 周,每天换水 1 次。干燥后备用。

为了较全面地考察各因素对 BAL/PMAA 水凝胶的合成及其对 pH 的溶胀响应性能的影响,在前期预试验的基础上设计五因素三水平正交试验,因素水平如表 1,反应总体积为 10 mL。

表 1 正交试验因素水平表

Table 1 Factor level of orthogonal experiment

| 水平 Level | 因素 A 单体浓度 Factor A Concentration of monomer (mol · L ⁻¹) | 因素 B 木质素浓度 Factor B Concentration of lignin (g · L ⁻¹) | 因素 C 交联剂 浓度 Factor C Concentration of crosslinking agent (mol · L ⁻¹) | 因素 D 引发剂浓度 Factor D Concentration of initiator (mol · L ⁻¹) | 因素 E 反应温度 Factor E Reaction temperature (°C) |
|-------------|---|---|--|--|---|
| 1 | 1.50 | 15 | 3.25×10^{-2} | 9.38×10^{-3} | 65 |
| 2 | 1.75 | 20 | 3.89×10^{-2} | 1.25×10^{-2} | 70 |
| 3 | 2.00 | 25 | 4.55×10^{-2} | 1.56×10^{-2} | 75 |

1.2.2 BAL/PMAA 水凝胶的溶胀性能测试

1.2.2.1 溶胀比的测定 将一定质量的水凝胶浸泡在缓冲液中,称量其溶胀平衡前后的质量,根据以下

公式计算溶胀比。溶胀比($g \cdot g^{-1}$) = $\frac{m_1 - m_0}{m_0}$

1.2.2.2 pH 响应性能 以醋酸-磷酸-硼酸为储备液,用 0.2 mol · mL⁻¹ NaOH 调节的储备液的 pH 值,测定水凝胶在不同 pH 缓冲液中的溶胀比。

1.2.2.3 溶胀和退溶胀的可逆性 取适量 BAL/PMAA 水凝胶首先浸泡于 pH7.24 的缓冲溶液中,每隔一段时间测定其溶胀比的大小,达溶胀平衡后取出,再将其浸泡于 pH1.98 的缓冲溶液中,每隔一段时间测定其溶胀比至平衡。重复上述步骤,进行多个循环测试凝胶的溶胀-退溶胀的可重复性。

1.2.3 BAL/PMAA 水凝胶的表征 样品经干燥后,

采用 KBr 压片法,在 Nicolet iS10 FT-IR 仪上测定各样品的红外吸收光谱,扫描波数为 400~4000 cm⁻¹。采用 S-4800 扫描电镜对其表面形态进行分析。

1.2.4 BAL/PMAA 水凝胶对牛血清蛋白的吸附和控释 称取适量的 BAL/PMAA 水凝胶作为药物载体浸泡于 20 mL 浓度为 5 mg · mL⁻¹ 的牛血清蛋白模拟肠液(pH7.24 的缓冲溶液),当 BAL/PMAA 水凝胶达到溶胀平衡后取出,冷冻干燥备用。采用紫外光度法测定剩余模拟肠液中 BSA 的浓度,根据对应的标准曲线方程计算其载药量(mg · g⁻¹),同时进行 PMAA 水凝胶的对照试验。

$$\text{载药量}(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}) = \frac{\text{吸附 BSA 的质量}(\text{mg})}{\text{凝胶干重}(\text{g})}$$

2 结果与分析

2.1 BAL/PMAA 水凝胶制备的正交试验结果分析

按 1.2.1 方法进行 BAL/PMAA 水凝胶合成的正交试验(表 2)。从表 2 可以看出,在所选择的因素、水平下,均可形成 BAL/PMAA 水凝胶,在 pH7.24 缓冲溶液中的溶胀比远高于 pH1.98 缓冲溶液。pH 为 7.24 时的极差分析结果表明,对凝胶溶胀比影响的因素从大到小依次为甲基丙烯酸用量、交联剂用量、催化剂用量、反应的温度、木质素用量。pH7.24 条件下溶胀性能最好的组合为 A₂B₃C₁D₂E₁,即表中的 16# 试验,溶胀比为 28.16 g · g⁻¹。为较全面地考察所制备的水凝胶性能,选择表 2 中 pH7.24 条件下溶胀比最大的五个样品(4#、10#、16#、19# 和 22#)进行后续试验。同时在相同条件下分别制备不加木质素的聚甲基丙烯酸(PMAA,4'#、10'#、16'#、19'# 和 22'#)水凝胶作为对照。

2.2 pH 对 BAL/PMAA 水凝胶溶胀性能的影响

按 1.2.2.2 方法考察 pH 对 BAL/PMAA 水凝胶及 PMAA 水凝胶溶胀比的影响(图 1,图 2)。图 1 和图 2 结果表明,在所研究的 pH 范围内,两种凝胶的溶胀比均随 pH 的增大而增大,在一定的 pH 范围内达稳定,然后随着 pH 的继续增大而略有减小。比较图 1 和图 2 可知,在 PMAA 水凝胶中加入木质素后,可使其最大响应 pH 由 4~5 碱移至 6~8,接近人体肠部的酸碱度,这使得 BAL/PMAA 水凝胶作为小肠或结肠部位给药载体成为可能。

2.3 BAL/PMAA 水凝胶的溶胀和退溶胀可逆性

按照 1.2.2.3 的方法在相同的条件下测定了 BAL/

表 2 正交试验结果分析表

Table 2 Results of the orthogonal experiment

| 实验序号 Experiment serial number | A | B | C | D | E | 溶胀比 Swelling ratio | |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------|--------|
| | | | | | | pH1.98 | pH7.24 |
| | | | | | | 1 | 1 |
| 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2.95 | 18.15 |
| 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3.49 | 17.13 |
| 4 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 3.40 | 27.29 |
| 5 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2.99 | 21.99 |
| 6 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2.35 | 19.78 |
| 7 | 1 | 3 | 3 | 3 | 1 | 2.38 | 22.60 |
| 8 | 1 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1.55 | 20.77 |
| 9 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2.18 | 20.21 |
| 10 | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 3.52 | 27.67 |
| 11 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2.56 | 22.80 |
| 12 | 2 | 1 | 2 | 3 | 3 | 2.32 | 20.91 |
| 13 | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 2.18 | 17.50 |
| 14 | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 | 5.69 | 14.88 |
| 15 | 2 | 2 | 3 | 1 | 3 | 3.37 | 15.35 |
| 16 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 3.69 | 28.16 |
| 17 | 2 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2.87 | 24.57 |
| 18 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 3.96 | 24.69 |
| 19 | 3 | 1 | 3 | 1 | 3 | 3.33 | 26.49 |
| 20 | 3 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2.77 | 12.69 |
| 21 | 3 | 1 | 3 | 3 | 2 | 2.75 | 14.11 |
| 22 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3.35 | 25.66 |
| 23 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3.84 | 14.88 |
| 24 | 3 | 2 | 1 | 3 | 2 | 3.11 | 15.36 |
| 25 | 3 | 3 | 2 | 1 | 3 | 3.47 | 12.12 |
| 26 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 3.22 | 15.18 |
| 27 | 3 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3.48 | 15.75 |
| K ₁ (pH1.98) | 2.83 | 3.09 | 3.49 | 3.55 | 3.24 | | |
| K ₂ (pH1.98) | 3.35 | 3.36 | 3.03 | 3.23 | 3.10 | | |
| K ₃ (pH1.98) | 3.26 | 2.98 | 2.91 | 2.65 | 3.09 | | |
| R(pH1.98) | 0.52 | 0.38 | 0.58 | 0.90 | 0.15 | | |
| K ₁ (pH7.24) | 20.82 | 19.93 | 20.89 | 18.53 | 20.60 | | |
| K ₂ (pH7.24) | 21.84 | 19.19 | 20.39 | 21.03 | 18.71 | | |
| K ₃ (pH7.24) | 16.92 | 20.45 | 18.29 | 20.02 | 20.26 | | |
| R(pH7.24) | 4.92 | 1.26 | 2.60 | 2.50 | 1.89 | | |

注: K. 均值, R. 极差。

Note: K. Mean value, R. Range.

PMAA 水凝胶和 PMAA 水凝胶在 pH7.24 和 pH1.98 缓冲液中的溶胀与退溶胀可逆性(图 3,图 4)。图 3 显示, BAL/PMAA 水凝胶溶胀与退溶胀重复过程

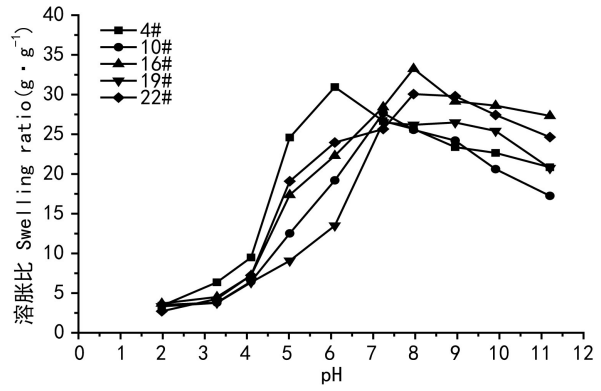


图 1 pH 值对 BAL/PMAA 水凝胶溶胀比的影响
Fig.1 Effects of pH on the swelling ratio of BAL/PMAA hydrogels

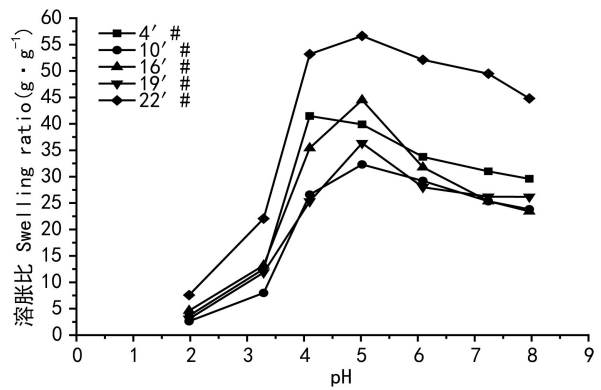


图 2 pH 值对 PMAA 水凝胶溶胀比的影响
Fig. 2 Effects of pH on the swelling ratio of PMAA hydrogels

中, BAL/PMAA 水凝胶在 pH7.24 的缓冲溶液中 12 h 内溶胀比上升迅速, 24 h 内基本能达到溶胀平衡; 转移至 pH1.98 缓冲溶液后, BAL/PMAA 水凝胶在 1~2 h 内基本可达退溶胀平衡。其中, 4#、10#、16# 样品具有较好的溶胀与退溶胀可逆性能, 在本研究中经过 3 次溶胀—退溶胀后, 凝胶还能保持较好的性能。而 19#、22# 样品在进行第 2 次溶胀时就出现破裂现象, 不能继续进行下一步实验。这可能是由于 19#、22# BAL/PMAA 水凝胶中其甲基丙烯酸单体和木质素的总量与另 3 个 BAL/PMAA 水凝胶相比偏大, 当 BAL/PMAA 水凝胶在 pH7.24 的缓冲溶液浸泡时溶胀比超出其网络孔状结构所能承受的临界值, 物理构性变得不稳定。

相同条件下, PMAA 水凝胶在 pH7.24 缓冲溶液浸泡 24 h 后, 溶胀比仍有增大的趋势(图 4)。PMAA 水凝胶在 24 h 的溶胀比与 2.2 中结果相比,

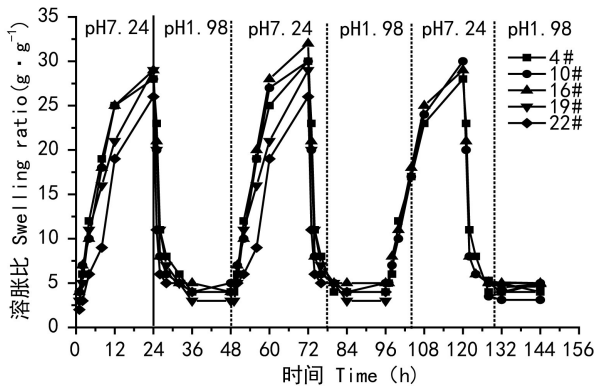


图3 BAL/PMMA水凝胶的溶胀与退溶胀性能
Fig. 3 Swelling-deswelling properties of BAL/PMMA hydrogels

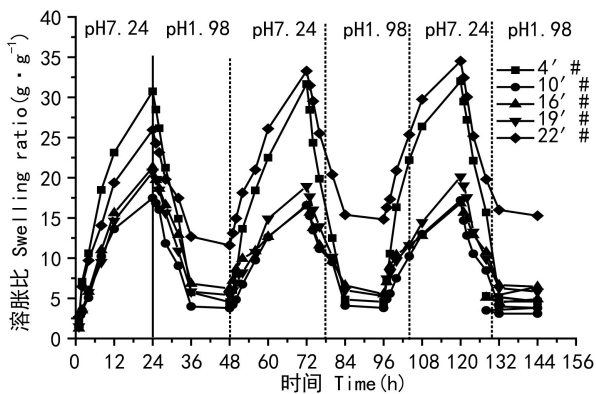


图4 PMAA水凝胶的溶胀与退溶胀性能
Fig. 4 Swelling-deswelling properties of PMAA hydrogels

也说明了在24 h内,PMAA水凝胶的溶胀未能达平衡。将其转移至pH1.98缓冲溶液后,溶胀比迅速下降,但需要经过8~12 h才能基本达到退溶胀平衡,但其溶胀-退溶胀可逆性能较好,在3次循环中均能保持原有的性状。

上述结果表明,BAL/PMMA水凝胶能够在更短的时间内达到溶胀平衡,对pH值的敏感响应性更强,响应速率更快。

2.4 BAL/PMMA水凝胶的表征

以正交表中16#试验对应的BAL/PMMA和PMAA为水凝胶样品代表,进行红外光谱分析和扫描电镜分析(图5,图6)。图5结果表明,BAL/PMMA的红外光谱中,1596 cm^{-1} 和1508 cm^{-1} 处的峰是由木质素分子中芳香环骨架振动引起,1128 cm^{-1} 处的峰是由紫丁香环的伸缩振动引起,表明木

质素已成功引入到PMAA水凝胶中。图6结果表明,加入蔗渣木质素后,BAL/PMMA水凝胶与PMAA水凝胶的表面形态具有明显的差别,PMAA水凝胶的表面光滑平整,而BAL/PMMA水凝胶则表现出更为清晰的网状结构,这样的结构增大了水凝胶的比表面积,更有利于在药物控释方面的应用。

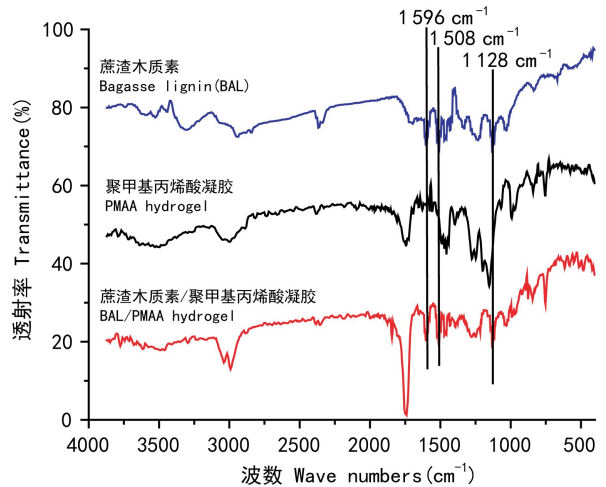


图5 BAL、PMAA和BAL/PMMA的红外光谱图
Fig. 5 IR spectra of BAL, PMAA and BAL/PMMA

2.5 BAL/PMMA水凝胶对牛血清蛋白的负载和控释

2.5.1 BAL/PMMA水凝胶对牛血清蛋白的负载 按照1.2.4的方法进行BAL/PMMA水凝胶和PMAA水凝胶对牛血清蛋白(BSA)的负载试验,各凝胶样品对牛血清蛋白的负载量如图7所示。图7显示,未加木质素的PMAA水凝胶对牛血清蛋白的负载量在180~240 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 之间,而加有木质素的BAL/PMMA水凝胶对牛血清蛋白的负载量在290~580 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 之间,其中16# BAL/PMMA水凝胶载药量最大,达577 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

2.5.2 BAL/PMMA水凝胶对牛血清蛋白的释放 按1.2.4方法试验负载牛血清蛋白后的BAL/PMMA、PMAA水凝胶在模拟胃液(simulated gastric fluid, SGF)和模拟肠液(simulated intestinal fluid, SIF)的释放情况,结果分别如图8、图9所示。比较图8、图9可知,在模拟胃液条件下,两种凝胶中BSA的释放率较小,均在10%左右,BAL/PMMA略低于PMAA;而在模拟肠液条件下,BAL/PMMA中BSA的释放率远高于PMAA中BSA的释放率,达释放平衡时间也由PMAA的8 h(图9: B)提高至12 h(图8: B),BAL/PMMA显示了更优的控释性能。在所试验的

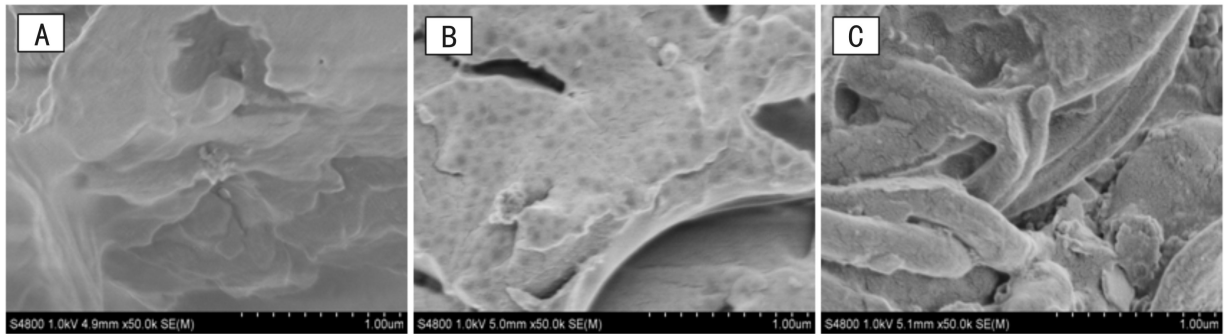


图 6 BAL、PMAA 水凝胶及 BAL/PMAA 水凝胶的扫描电镜图 A. 蔗渣木质素; B. 聚甲基丙烯酸凝胶; C. 蔗渣木质素/聚甲基丙烯酸凝胶。
Fig. 6 SEM micrograph of BAL, PMAA and BAL/PMAA A. Bagasse; B. Polymethacrylic acid hydrogel; C. Bagasse /polymethacrylic acid hydrogel.

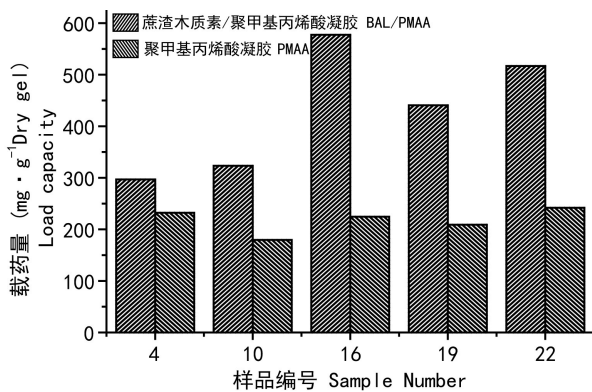


图 7 BSA 在 BAL/PMAA 和 PMAA 水凝胶中的负载
Fig. 7 BSA-loading of BAL/PMAA and PMAA hydrogels

BAL/PMAA 五个样品中,16# BAL/PMAA 水凝胶经 24 h,BSA 的释放率可达 92%(图 8:B)。

3 讨论

本研究以蔗渣木质素(BAL)和甲基丙烯酸(PMAA)为原料合成 pH 敏感型水凝胶 BAL/PMAA。与不加蔗渣木质素的水凝胶相比,加入木质素后,凝胶的溶胀比都有不同程度下降,这是由于木质素分子中含有大量羟基,可与甲基丙烯酸中的羧基形成酯键或氢键,使凝胶内部结构变得更为紧密,而且木质素中的苯环结构也会降低其溶胀性能。而从两种水凝胶对 pH 的响应情况来看,加入木质素后,木质素分子中的羟基会与甲基丙烯酸中的羧基发生反应,减少了凝胶中羧基的含量,导致水凝胶的溶胀敏感 pH 响应区间发生碱移,在实际应用时可以根据需要调整木质素的加入量来调节其敏感 pH。

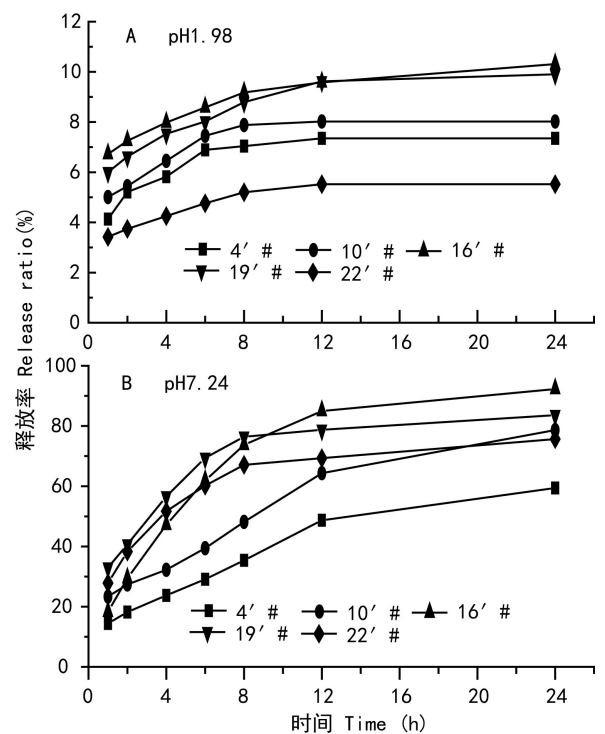


图 8 BAL/PMAA 凝胶负载牛血清蛋白在模拟胃液(A)和模拟肠液(B)中的释放曲线

Fig. 8 Releasing curves of BSA adsorbed by BAL/PMAA in SGF (A) and SIF (B)

在牛血清蛋白的负载性能方面,BAL/PMAA 水凝胶对牛血清蛋白的负载量高于对应的 PMAA 水凝胶的原因可能在于木质素分子中既有苯环、烷基等疏水性基团,又有羟基等亲水性基团,从而使水凝胶与牛血清蛋白的作用强于未加木质素的凝胶。在牛血清蛋白的释放性能方面,BAL/PMAA 水凝胶在模拟肠液中的释放率远远大于模拟胃液,充分体现出 BAL/PMAA 水凝胶 pH 敏感响应性,在低 pH 值

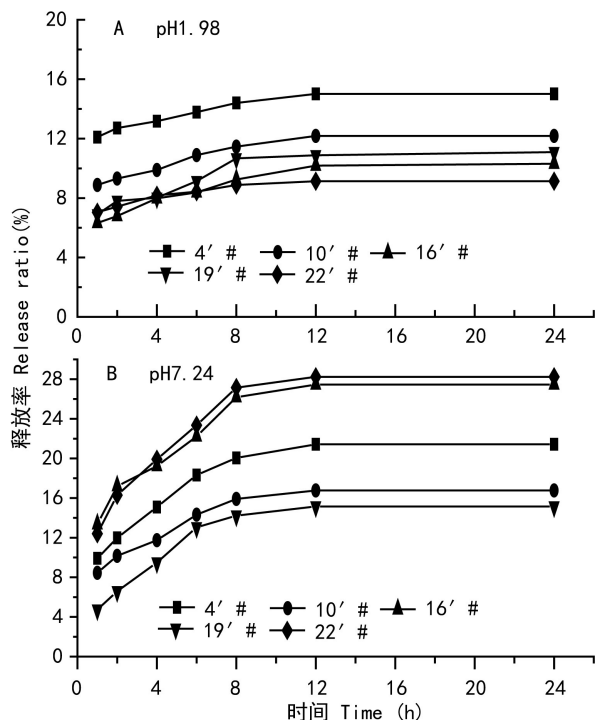


图 9 PMAA 凝胶负载牛血清蛋白在模拟胃液(A)和模拟肠液(B)中的释放曲线

Fig. 9 Releasing curves of BSA adsorbed by PMAA in SGF (A) and SIF (B)

时, BAL/PMAA 水凝胶的内部孔网状结构十分稳定, pH 上升至中性或弱碱性时, BAL/PMAA 水凝胶的内部孔网状的结构发生扩张, 释放出吸附的 BSA。由 BAL/PMAA 水凝胶在模拟胃液中的释放率与 PMAA 水凝胶相比较, 说明 BAL/PMAA 水凝胶对 BSA 的装载不是凝胶表面层次的吸附, 大多 BSA 分子吸附在 BAL/PMAA 水凝胶内部的孔网状结构上, 其释放依赖于 BAL/PMAA 水凝胶内部结构的改变。综上所述, 由于 BAL/PMAA 水凝胶对于 BSA 具有较好的载药性能和控释性能, 可作为一种口服肠部靶向高分子药物尤其是蛋白类药物较好的潜在载体。

参考文献:

AIDER M, 2010. Chitosan application for active bio-based films production and potential in the food industry: Review [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 43(6): 837-842.

ANKAREDDI I, BRAZEL CS, 2007. Synthesis and characterization of grafted thermosensitive hydrogels for heating activated controlled release [J]. *Int J Pharm*, 336(2): 241-247.

CIOLACU D, OPREA AM, ANGHEN N, et al, 2012. New cellulose-lignin hydrogels and their application in controlled release of poly-

phenols [J]. *Mat Sci Eng C-Mater*, 32(3): 452-463.

GIOVANNA R, ANDREA S, ELENA PIERA P, et al, 2016. Composite chitosan/alginate hydrogel for controlled release of deferoxamine: A system to potentially treat iron dysregulation diseases [J]. *Carbohydr Polym*, 136:1338-1347.

LEROY E, JACQUET P, COATIVY G, et al, 2012. Compatibilization of starch-zein melt processed blends by an ionic liquid used as plasticizer [J]. *Carbohydr Polym*, 89(3): 955-963.

LI YK, LIU HL, 2012. Review on super absorbent polymers application in agriculture and its effects [J]. *Trans Chin Soc Agric Eng*, 18(2):182-187. [李云开, 刘洪禄, 2012. 保水剂农业应用及其效应研究进展 [J]. *农业工程学报*, 18(2):182-187.]

LIN Y, CHEN Q, LUO H, 2007. Preparation and characterization of N-(2-carboxybenzyl) chitosan as a potential pH-sensitive hydrogel for drug delivery [J]. *Carbohydr Res*, 342(1): 87-95.

LIU XM, YAN GB, WANG YL, et al, 2005. New nanoscale pulsatile drug delivery system [J]. *Chem Mater*, 17(11): 2792-2795.

LIU Y, CUI YD, YIN GQ, et al, 2008. Intelligent hydrogels for controlled release of drug [J]. *Chem Ind Eng Prog*, 27(10): 1593-1596. [刘永, 崔英德, 尹国强, 等, 2008. 药物控释用智能水凝胶研究进展 [J]. *化工进展*, 27(10): 1593-1596.]

MAHDAVINIA GR, POURJAVADI A, HOSSEINZADEH H, et al, 2004. Modified chitosan 4. Superabsorbent hydrogels from poly (acrylic acid-co-acrylamide) grafted chitosan with salt-and pH-responsiveness properties [J]. *Eur Polym J*, 40(7): 1399-1407.

NAIR MB, BARANWAL G, VIJAYAN P, et al, 2015. Composite hydrogel of chitosan-poly (hydroxybutyrate-co-valerate) with chondroitin sulfate nanoparticles for nucleus pulposus tissue engineering [J]. *Colloid Surface B*, 136: 84-92.

PARK S, KIM SH, KIM JH, et al, 2015. Application of cellulose/lignin hydrogel beads as novel supports for immobilizing lipase [J]. *J Mol Catal B-Enzym*, 119: 33-39.

RASCHIP IE, HITRUC EG, OPREA AM, et al, 2011. *In vitro* evaluation of the mixed xanthan/lignin hydrogels as vanillin carriers [J]. *J Mol Struct*, 1003(1): 67-74.

SAKATA S, UCHIDA K, KAETSU I, et al, 2007. Programming control of intelligent drug releases in response to single and binary environmental stimulation signals using sensor and electro-responsive hydrogel [J]. *Rad Phys Chem*, 76(4): 733-737.

SATARKAR NS, HILT JZ, 2008. Hydrogel nanocomposites as remote-controlled biomaterials [J]. *ACTA Biomater*, 4(1): 11-16.

SHI YR, XUE ZH, WANG XM, et al, 2013. Preparation of lignocellulose-g-acrylic acid/montmorillonite hydrogels and its adsorption [J]. *J Funct Mater*, 44(4): 502-506. [史艳茹, 薛振华, 王喜明, 等, 2013. 木质纤维素-g-丙烯酸/蒙脱土水凝胶制备及吸附性能研究 [J]. *功能材料*, 44(4): 502-506.]

VERMONDEN T, CENSI R, HENNINK WE, 2012. Hydrogels for protein delivery [J]. *Chem Rev*, 112(5): 2853-2888.

WU QX, YAO SJ, 2013. Oral colon-specific drug delivery system and its preparation [J]. *J Chem Ind Eng*, 64(1): 210-222. [吴庆喜, 姚善涇, 2013. 口服结肠靶向给药系统和制备方法研究进展 [J]. *化工学报*, 64(1): 210-222.]

YIN DW, ZHOU Y, LIU YT, et al, 2012. The latest progress in the hydrogel [J]. *New Chem Mater*, 40(2): 21-23. [尹大伟, 周英, 刘玉婷, 等, 2012. 水凝胶的最新研究进展 [J]. *化工新型材料*, 40(2): 21-23.]