

· 综述 ·

## 高分子囊泡和空心球的制备和几个研究亮点\*

刘晓霞 江明\*\*

(聚合物分子工程教育部重点实验室 复旦大学高分子科学系 上海 200433)

**摘要** 聚合物囊泡和空心球是具有重要理论研究价值和在很多领域特别是在生物医药方面具有潜在应用的大分子组装体. 本文综述了高分子囊泡及空心球的制备方法及其某些新发展. 其传统的制备方法主要包括嵌段共聚物自组装法和聚合物胶束去核法以及模板上合成. 着重讨论了近年来新发展起来的非共价键合自组装法(NCCM)以及通过化学反应一步从单体获得聚合物空心球法等. 这些新方法可以克服传统方法需要预组织结构及去核等的繁琐步骤. 还对近年来囊泡功能化方面的几个典型研究如胶束-囊泡转变、呼吸囊泡和囊泡崩解及囊泡表面的修饰进行了评述.

**关键词** 聚合物囊泡, 空心球, 制备方法, 功能化

在化学领域,“囊泡”一词最先用于胶体化学. 天然的磷脂或合成的表面活性剂,分散于水中时自发形成一类具有封闭薄球壳结构的分子有序组合体,称为囊泡(vesicle). 由磷脂等构成的囊泡也称为脂质体(liposome). 由双亲性高分子构成的此类结构就是高分子囊泡,有时也从 liposome 的名称推演过来,称为 polymersome. 其基本结构如图 1 所示<sup>[1]</sup>. 这里两个嵌段共聚物分子成对地规则排列,故称其为双(分子)层结构. 囊泡壁由疏水链呈规则聚集,且为分别向壁内和壁外伸展的亲水链所稳定. 即疏水壁夹于内外两亲水层之间,故可视其为具有“三明治”结构.

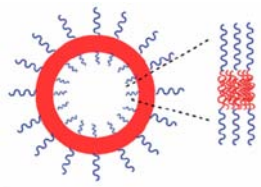


Fig. 1 Schematic representation of a polymer vesicle, hydrophobic chains forming the compact vesicle membrane while hydrophilic chains forming solvated vesicle coronas<sup>[1]</sup>

相对于低分子量的脂质体,聚合物囊泡显示了高度的稳定性,可设计的通透性和可进一步功能化修饰,具有非常广泛的应用,如药物包埋、药

物传输、生物矿化模板、纳米反应器等,因而受到了众多学者的关注,成为当今十分活跃的研究领域. 对聚合物来说,基于不同的制备途径,除上述典型的“三明治”结构的囊泡,人们还可能得到多种空心球结构,其分子链大多并不具有如图 1 所示那样的组装结构,但其行为与囊泡有很多相似之处. 在本文中除特别有必要说明时,我们会对聚合物囊泡和空心球一并进行讨论,而不将其严格区分.

自 20 世纪 70 年代起,高分子化学家就开始研究嵌段共聚物在选择性溶剂中的胶束化问题. 但在很长时间里,所研究的对象多为球形核壳胶束,且多是成核链较短,成壳链较长的“星形胶束”. 1995 年张立峰和 Eisenberg 报道了二嵌段共聚物聚苯乙烯-*b*-聚丙烯酸(PS-*b*-PAA),当固定其中 PS 链段而改变 PAA 链段长时,可得到包括球、棒、囊泡和大复合胶束的一系列不同形态的组装体. 这项工作对嵌段共聚物溶液中自组装的研究中可称为里程碑式的成果<sup>[2]</sup>. 其后的系统研究表明,通过疏水-亲水相对链长的变化或是溶剂极性(水含量)的变化等,可以实现多种形态之间的可逆转化. 特别是对于由成核疏水的长嵌段和成壳亲水短嵌段形成的“crew cut”(短平头)胶束,当混合介质中的水含量增加时,球转化为棒,继而转化为囊泡. 故在很宽的高水含量区域,包括经透析

\* 庆祝沈家骢院士 80 华诞专稿; 2011-05-17 收稿, 2011-06-20 修稿; 国家自然科学基金(基金号 50333010, 20834004, 20774021)资助项目; \*\* 通讯联系人, E-mail: mjiang@fudan.edu.cn

到达纯水区域时,都得到稳定的囊泡结构<sup>[3]</sup>.这一研究结果推动了后继的大量研究,各种双亲性嵌段共聚物通过合适的化学结构的设计和链长比的调整即疏水-亲水平衡的调节,都可以获得稳定的自组装囊泡,这可以说是获得聚合物囊泡的基本路线.

聚合物囊泡近年来有多方面的十分活跃的研究,已有多篇评述发表<sup>[1,4,5]</sup>,在本文中我们不可能对相关研究再做全面的总结.由于囊泡和空心球的制备是这方面研究的基础,近年来还在不断发展中,我们将就此做较仔细的讨论,同时还将就几个亮点问题如囊泡的表面修饰,囊泡的环境诱导的特殊的响应行为和胶束-囊泡转变等举例阐述.

韩国学者 Kim 等近年来在基于葫芦脲的分子组装及聚合物空心球方面有很出色的研究<sup>[6]</sup>.但他们在近期论文<sup>[7]</sup>的引言中,在总结制备各种聚合物空心球的方法(指模板法,自组装法,乳液法等)时说“尽管这些方法都各有优缺点,但都需要或是预组织结构或模板以形成核-壳结构并进一步耗时和繁重的去核或去模板,反复离心或经过过滤等”,由此突出了他们由葫芦脲为基础合成聚合物空心球的工作无需模板和核去除的过程的意义.然而这样的论述是有失偏颇的,正如我们下面详细讨论的,近年来直接制备聚合物空心球的方法有大量报道.鉴于由嵌段共聚物自组装和模板法获得空心球的方法发展得较早也比较成熟,我们不妨称其为“传统方法”,下面我们先对其做一简单的概述,再讨论有关制备方法的发展.

## 1 形成囊泡和空心球的传统方法和非共价键合胶束(NCCM)法

### 1.1 嵌段共聚物自组装法和去核法

如上所述,嵌段共聚物有可能直接自组装为囊泡,但这是当组装单元有特定的结构、一定的疏水-亲水链长比和在特定的溶剂体系中才能实现.在更多的情况下嵌段共聚物形成核-壳胶束,可以进一步在壳交联后将核降解获得空心球.这一途径加拿大的刘国军和美国的 Wooley 是主要开拓者.

刘国军等在嵌段共聚物的自组装及组装体的化学修饰方面有系统性的创新研究<sup>[3]</sup>.其基本思想是,利用嵌段共聚物在溶液或本体中的自组装体为基础进行化学修饰和加工,获得了一系列新

颖的纳米结构,如纳米纤维、纳米管、纳米球和纳米空心球.现举一获得纳米空心球的例子如图 2 所示<sup>[8]</sup>.这里的构筑单元是三嵌段聚合物,其中含有可光交联嵌段—聚甲基丙烯酸肉桂酸乙酯(PCEMA)和可臭氧降解的嵌段—聚异戊二烯(PI)以及聚丙烯酸特丁酯嵌段(PI-*b*-PCEMA-*b*-PtBA).在四氢呋喃/甲醇混合溶剂中该聚合物组装为以 PI 为核 PCEMA 为壳 PtBA 为冠的球形胶束.通过紫外光解和交联 PCEMA 部分,使胶束结构固定.再通入臭氧使 PI 降解,就可得到中空的纳米粒子.这空心球含有 PCEMA 和 PtBA 两层,故这样得到的空心球并不具有如囊泡那样的“三明治”结构.差不多与此同时, Wooley 等也报道了从嵌段共聚物胶束移去内核获得空心球的方法<sup>[9]</sup>.如采用 PI 和 PAA 的二嵌段共聚物为构筑单元,在水中组装为胶束.将 PAA 进行化学交联后,进而臭氧降解 PI,便得到空心球.这里球壳是由交联 PAA 的网络构成的,故又称纳米笼(nanocage).随后 Wooley 又对臭氧降解过程及笼结构及性质进行了系统研究<sup>[10]</sup>.总体说来这种基于嵌段共聚物胶束化发展起来的空心球制备方法的设计思想是巧妙的,但在实施中受到诸多限制,即至少一个嵌段必须是可降解的,而另一嵌段必须是可交联的.然而能满足这一条件且制备又相对简单的嵌段共聚物的品种是有限的.

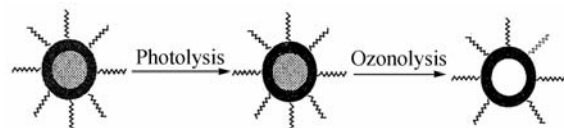


Fig. 2 Preparation of hollow nanospheres: photolysis cross-links PCEMA shell; ozonolysis decomposes the PI core<sup>[8]</sup>

### 1.2 模板法

以无机或有机胶体粒子为模板,在水中将分别带有正负电荷的两聚电解质溶液交替沉积到胶粒的表面上,便形成模板为核,两聚电解质交替叠加的复合结构;再将模板内核溶解便得到两聚电解质组成的空心球,球的尺寸主要由模板决定,通常较上述自组装法所得的要大得多,5~10 μm 是很常见的.这个方法又称层层组装(LBL)法,是德国马普胶体和界面研究所的 Mohwald、Caruso 和 Donath 等发展起来的<sup>[11-13]</sup>,举一例如下<sup>[13]</sup>:以可溶于酸性介质中的单分散弱交联胶体粒子为模板,交替沉积聚苯乙烯磺酸钠(poly(sodium

styrenesulfonate), PSS) 和聚(氯化烯丙基铵) (poly(allylaminehydrochloride), PAH), 模板经酸溶出, 便得到聚合物空心球. 由于这里可对模板的尺寸形状、聚电解质种类及沉淀层数等进行选择和调节, 所得空心球的形状、大小、层厚、化学结构等都可得到有效控制, 因此过去十多年中形成了研究热潮, 我国学者对此有很多贡献. 近来还特别注意此类复合微球或空心球的生物学应用, 在这方面高长有等已发表了评述<sup>[14,15]</sup>.

有机或无机的微粒是最常见的制备空心球的模板, 但不限于此. Meier 等以双层结构的囊泡(磷脂膜或表面活性剂形成的囊泡)作为模板构筑聚合物空心球<sup>[16]</sup>. 磷脂层可以溶解带有可聚合基团的疏水单体, 进而通过聚合反应可使聚合物链在磷脂层形成. 再除去磷脂便得到聚合物空心

球. Meier 在 2000 年发表的综述中指出此方法的特点是聚合物的尺寸和形状由模板磷脂分子决定, 磷脂分子可从天然获得而无需修饰, 用这种方法还可得到结构有趣的杂化囊泡<sup>[17]</sup>.

### 1.3 获得大分子囊泡和空心球的 NCCM 法

Du 和 O'Reilly 在其最新的评论文章中<sup>[1]</sup>将本课题组发展的获得大分子囊泡和空心球的一系列新途径称之为“NCCM 方法”, 这是很恰当的概括. 所谓 NCCM 即非共价键合胶束 (Non-covalently connected micelles) 的缩写<sup>[18,19]</sup>. 在过去十多年中, 我们发展了大分子胶束的非嵌段共聚物路线. 其核心内容是借助于大分子间的特殊相互作用, 将均聚物、无规共聚物、齐聚物、树枝状聚合物等用作构筑单元, 构建 NCCM. 在这方面最初的也是最简单的路线如图 3 所示<sup>[3,19]</sup>.

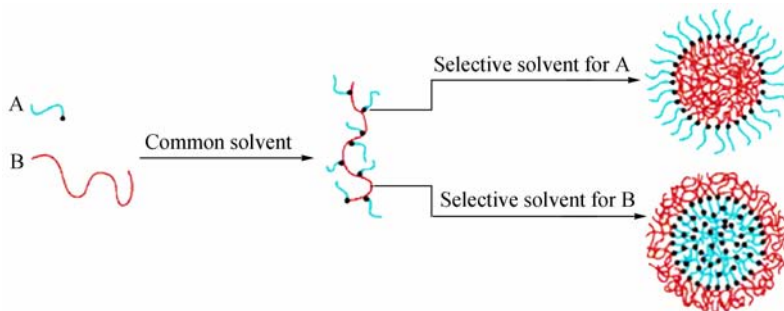


Fig. 3 Formation of “the hydrogen bond grafted copolymer” and the micellization<sup>[19]</sup>

这里质子给体单元限制在聚合物(A链)的端基上, 这样当它与质子受体聚合物(B链, 其质子受体单元可在链上无规分布)溶解在共同溶剂中时, 就有可能通过 A 链质子给体端基和 B 链质子受体单元的相互作用形成“氢键接枝共聚物”. 当 A-B 的介质由共同溶剂切换为选择性溶剂时, 便有可能得到胶束结构. 这里胶束的核壳间由非共价键连接, 故称之为 NCCM. 我们早期通过这一途径获得胶束的组装单元都是柔性高分子. 1998 年, Jenekhe 等在 Science 上发表文章, 报道了柔性-刚性嵌段共聚物在选择性溶剂中的组装<sup>[20]</sup>. 他们所用的研究体系为聚苯乙烯-*b*-聚苯基喹啉(PPQ), PPQ 的主链完全由芳环连接而成, 是典型的刚性嵌段. 他们发现这一柔性-刚性嵌段共聚物可以分别在两种嵌段的选择性溶剂中胶束化, 这是可以理解的. 但重要的是, 其组装的结果与一般的柔性-柔性嵌段共聚物完全不同, 得到了巨型空心球, 尺寸达到微米量级. 这种含刚性嵌段的共聚物的特异的组装行为引起了我们很大的兴趣. 我

们首先想到的是, 可否利用柔性均聚物与刚性均聚物来构建 NCCM. 为此 Duan 等<sup>[21]</sup>采用一种相对刚性的含端羧基的低分子量聚酰亚胺(PI)和柔性的聚 4-乙烯基吡啶(P4VP)为组装单元, 期望这两种聚合物在它们的共同溶剂中能够通过 PI 的羧基与 P4VP 的吡啶基形成氢键, 生成“接枝共聚物”, 然后再引入选择性溶剂, 便能够得到 NCCM. 然而, 当混合 PI 和 P4VP 氯仿溶液时, 立即观察到溶液呈现出淡蓝色的乳光, 这意味着它们在其共同溶剂中已生成了聚集体. 光散射的研究表明组装体尺寸在 238 ~ 384 nm 之间, 且分布很窄, 其粒子的表观相对分子质量达到  $6.1 \times 10^7 \sim 20 \times 10^7$ , 由此推算表观密度也很低, 在  $1.3 \times 10^{-3} \sim 1.8 \times 10^{-3} \text{ g/mL}$ .  $\langle R_g \rangle / \langle R_h \rangle$  值在 0.92 ~ 1.15 之间. 这些数据表明 PI 和 P4VP 在共同溶剂中直接组装为空心球. 为什么刚性-柔性均聚物能够在共同溶剂中形成空心球呢? 在我们所用的实验条件下, PI 对 P4VP 的质量比在 3 ~ 20 之间. 这样通过 PI 的端羧基和 P4VP 的吡啶基的氢键

相互作用,每个 P4VP 链段可接上多达  $10^2 \sim 10^3$  个的刚性 PI 链段. 因此,围绕在 P4VP 链局部的 PI 浓度要比平均浓度高得多. 高密度的刚性链通常具有规则的相互接近且平行排列的倾向,这为形成大空心球提供了驱动力(图 4). 然而由 PI 和 P4VP 形成的空心球不够稳定,在电镜试样制备的干燥过程中球便坍塌了. 为了固定这种组装结构,需要采用一种可交联的刚性聚合物用作组装单元. 为此, Kuang 等<sup>[22]</sup> 设计和合成了带有丙烯酸酯侧基的端羧基聚氨酯(PAE)来取代 PI. 将 PAE 和 P4VP 在其共同溶剂 THF 中混合,立刻便形成窄分布的流体力学半径为 100 nm 的聚集体,继而后用 UV 辐照引发丙烯酸基的自由基聚合,使其结构固定. 所得的空心结构可清楚的通过 SEM 进行观察(图 5).

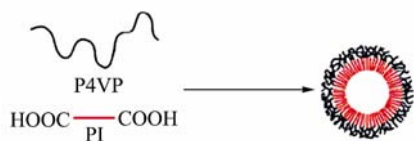


Fig. 4 A schematic illustration of the formation of the hollow spheres for PI and P4VP<sup>[21]</sup>

上述研究使我们认识到两组装单元之间链构象方面的巨大差异可能是促使它们在溶液中微相分离形成独特组装体的重要因素. 因此,我们将 NCCM 的研究发展到含扇形分子(dendron)的研究中(图 6),即将扇形大分子通过氢键作用“接枝”于线形分子上,研究其在共同溶剂中的自组装行为. 为此,本课题组 Xie 等<sup>[23]</sup> 合成了焦点具有一个羧基的 Frechet 苯醚型扇形树枝状大分子. 研究表明,它们能和线形聚 4 乙烯基吡啶(P4VP)在共同溶剂中通过氢键首先形成“接枝共聚物”.

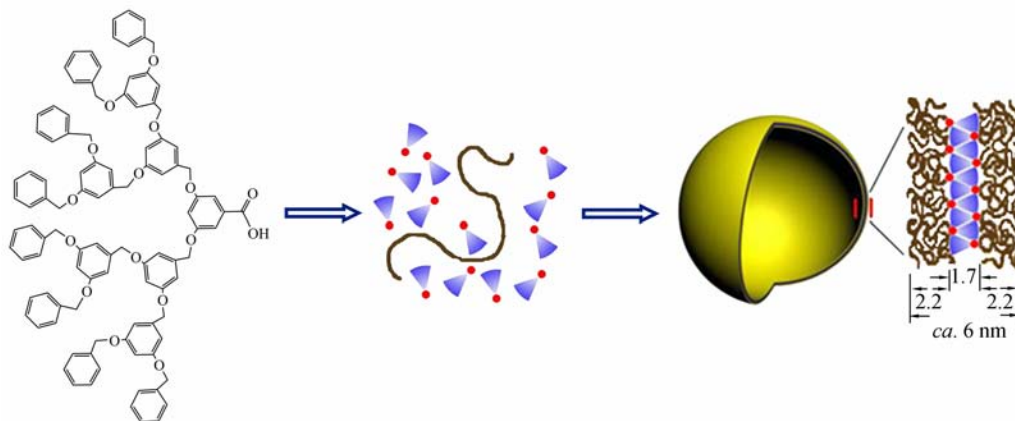


Fig. 6 Schematic illustration for the formation of the soft vesicle with the calculated membrane thickness<sup>[23]</sup>

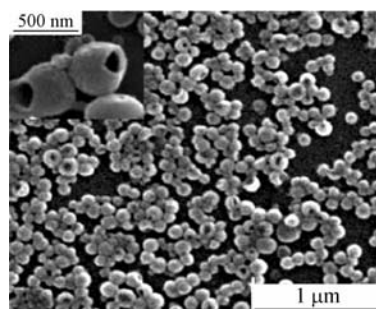


Fig. 5 Morphologies of discrete cross-linked hollow spheres of PAE/PVPy observed by SEM the inset for the hollow spheres before cross-linking<sup>[22]</sup> (Reprinted with permission from Ref. [22]; Copyright 2004 American Chemical Society)

在超声作用下,扇形分子不断调整其在 P4VP 链上氢键接枝的位点,两者形成壁层均一的空心球囊泡. 同时由于扇形分子自身的  $\pi$ - $\pi$  堆砌及其与线形高分子在囊泡的壁内的微相分离而形成层状结构. 囊泡的尺寸和壁厚决定于扇形分子和 P4VP 的相对比例,当扇形分子含量低时,囊泡壁软且很薄,故很易坍塌,此时在 TEM 下不能看到囊泡特有的黑色环状结构. 为此,我们对囊泡的 P4VP 链进行了交联固化,这样从 TEM 图就清晰地看到了内部和外层的反差. 而增加扇形分子含量时,它的强度较高,可不经交联用 TEM 直接观察到囊泡的黑色环状结构,即形成的交替多层厚壁囊泡. 此外,在所研究的从一代至四代(G1-G4)扇形分子中,仅 G2 和 G3 能实现与 P4VP 的自组装,而 G1 和 G4 则不能,原因在于 G1 太小,没有足够的  $\pi$ - $\pi$  作用,而 G4 则又太大,其焦点的羧基没有足够的作用力使其接枝到 P4VP 链上.

最近本课题组 Zou 等<sup>[24]</sup> 报道了利用主客体包络络合作用驱动的光响应囊泡的形成. 这里的



组装单元是 Frechet 苄醚型疏水扇状分子(顶端为偶氮基)和亲水的聚 *N*-异丙基丙烯酰胺 (PNIPAM) 链, 此链端基上带有  $\beta$ -环糊精 ( $\beta$ -CD). 两者在水中首先通过偶氮基和  $\beta$ -CD 的包络络合形成非共价键合双亲化物 (non-covalently connected amphiphile, NCCA), 它们迅速直接组装

为囊泡. 其中心层为疏水扇形分子的聚集相, 它为内外两亲水 PNIPAM 层所稳定. 囊泡尺寸在 100 ~ 200 nm, 如图 7 所示. 特别有趣的是, 此囊泡在紫外辐照下, 由于反式偶氮苯转化为顺式, 失去了包络络合能力, 囊泡解体; 再经可见光辐照, 反式回到顺式, 囊泡复又形成.

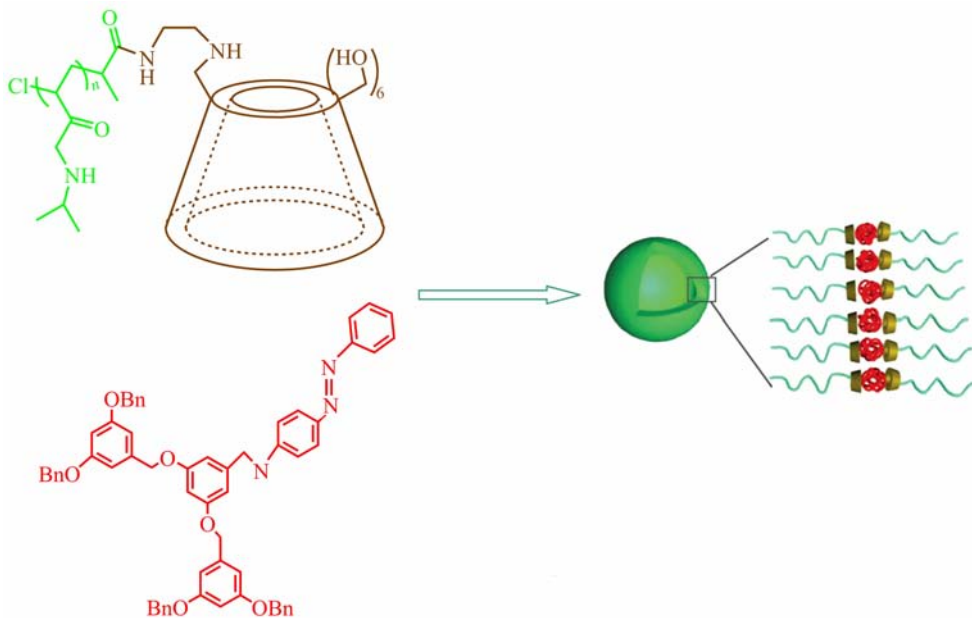


Fig. 7 Schematic illustration of the vesicle formation from NCCAs<sup>[24]</sup>

以上所述 NCCM 路线都是由两种高分子组装单元在溶液中直接构成囊泡和空心球. 实际上构成核-壳结构的 NCCM 的途径很多, 因此我们可以通过 NCCM 的壳交联再去核的方法由此获得空心球. 下面对此选择主要的途径做些介绍.

本课题组<sup>[25]</sup>通过 NCCM 获得的第一个空心球来自于由将质子给体聚合物(羟基修饰聚苯乙烯-PS(OH))为核和质子受体 P4VP 为壳的 NCCM, 溶剂为硝基甲烷. P4VP 壳交联后, 将介质由 PS(OH) 的沉淀剂硝基甲烷改换为 DMF, 它是 PS(OH) 和 P4VP 的共同溶剂. 在 DMF 中两者之间的氢键作用大大减弱, 故而交联的 P4VP 壳会充分溶胀, 而核中的 PS(OH) 由于和壳没有化学键连接, 就逐步溶解并扩散出来, 最后得到以 P4VP 交联网构成的空心球, 又称纳米笼. 不难看出, 通过更换溶剂来实现空心化比之于嵌段共聚物胶束必须进行化学降解的步骤, 条件要温和方便很多. 这种方法也具有普适性, 我们已在多个体系中实施过, 其中通过溶解或降解法去除内核的步骤可以用光散射跟踪. 如图 8 所示<sup>[26]</sup>. 在刘晓亚等以 PCL 为核和一交联聚丙烯酸酯类聚合物

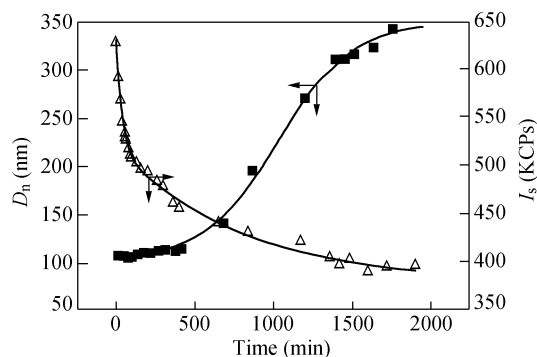


Fig. 8 Average hydrodynamic diameter ( $\langle D_h \rangle$ ) and scattering light intensity ( $I_s$ , kilo-counts per second) of the micelles MAF/PCL (1:1, W/W) at 25°C as a function of degradation time<sup>[26]</sup>

(MAF)为壳的 NCCM 中, 加入酶后, 散射光强  $I_s$  快速降低, 表明 NCCM 粒子重量降低, PCL 核逐步降解. 然而, 在这一过程中粒子尺寸没有降低反而升高了, 由 100 nm 升至 300 nm, 这是交联的外壳在内核去除过程中不断溶胀的结果.

在制备 NCCM 的多种途径中, 本课题组 Zhang 等<sup>[27]</sup>发展的原位聚合方法很有特色, 如图

9 所示,将含引发剂 AIBN 的聚( $\epsilon$ -己内酯)(PCL)的 DMF 溶液逐滴滴加到水中,使之形成纳米分散液.然后将水溶性单体 *N*-异丙烯酰胺(NIPAM)和交联剂 *N,N'*-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBA)加入,由于引发剂疏水,存在于 PCL 粒子中,而单体和交联剂存在于水相中,因此升温后聚合反应仅发

生于 PCL 粒子的表面,生成的交联 PNIPAM 因其在高温时疏水而塌陷附着在 PCL 粒子上.随着反应的进行,PNIPAM 壳层继续增长,这样就得到“就地聚合”生成的 NCCM.将 PCL 核酶解或改变溶剂溶解后得到空心球.

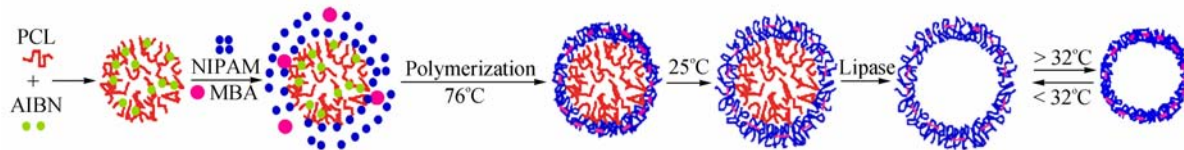


Fig. 9 Schematic illustration of the preparation route to thermosensitive hollow spheres of crosslinked PANIPAM<sup>[27]</sup>

后来的工作表明这一方法具有普适性,即对于低温下可溶于水,其聚合物在聚合温度下不溶于水的单体都可通过“就地聚合”制备空心球<sup>[28-30]</sup>.最近台湾 Chang 和 Kuo 等<sup>[31]</sup>基于这一方法制备了含量子点 ZnS 的 PNIPAM 杂化空心球.他们同样用含引发剂 AIBN 的 PCL 纳米粒子,在加入 NIPAM 和 MBA 的同时加入 ZnS.就地引发 NIPAM 聚合后,用酶降解 PCL 得到 ZnS/PNIPAM 空心球.所得到的量子点杂化的空心球在传感器等方面具有潜在的应用价值.

构建 NCCM 的驱动力不限于氢键相互作用.本课题组 Wang 等<sup>[32]</sup>将主客体包结络合作用用于构建 NCCM.为此制备了侧基含金刚烷的疏水高分子和侧基含环糊精的亲水高分子.在水中,在主体分子环糊精和客体分子金刚烷间的包结络合作用的驱动下,得到 NCCM.胶束壳交联后改变溶剂至 DMF 除去内核,便得到空心球.由于空心球

外壳含有很多环糊精,可进一步用于囊泡内外表面的修饰,我们后面还将对这一问题进行讨论.

在本课题组致力于基于氢键作用构建 NCCM 工作的同时,欧洲有几个研究小组<sup>[33-35]</sup>发展了利用金属-配体相互作用构建“非共价键合的嵌段共聚物”,并进一步在选择性溶剂中构建 NCCM.这种相互作用具有如下特点:可选配体范围广;通过调节金属离子可调节配键相对强度<sup>[36]</sup>.英国的 O'Reilly 等<sup>[37]</sup>报道了由 PAA 和 PS 通过金属-配体作用形成的超分子嵌段共聚物. PAA 嵌段的端基配体与 Pd(II)的配位能力很强,而 PS 嵌段的吡啶基配体与 Pd(II)的配位能力相对较弱.这一作用力不对称的超分子嵌段共聚物在水中可组装为 PS 为核 PAA 为壳的 NCCM.交联 PAA 后当 pH 值为 5 时,由于吡啶的质子化,失去与 Pd(II)的配位能力,PS 嵌段通过透析分离出来(1:4 THF/H<sub>2</sub>O),可得到纳米笼(图 10).

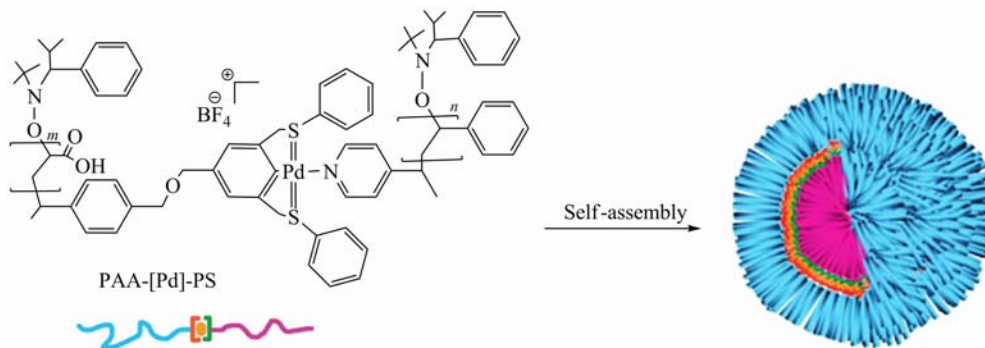


Fig. 10 Chemical structure and self-assembly of PAA-[Pd]-PS<sup>[37]</sup>

#### 1.4 其它重要方法

近年来韩国学者 Kim 对葫芦脲作为主体分子的主客体化学及其自组装有系统的研究,发展

了一种新的合成聚合物纳米囊泡的方法<sup>[6-7,38]</sup>.他们采用的构筑单元如图 11 所示,其一为葫芦脲,此分子外缘(periphery)带有 12 个烯丙氧基,

其二为二硫醇化合物 (HS-L-SH). 在紫外光照射下, 由于发生硫醇-乙烯基光聚合和硫醇的自聚, 盘状葫芦脲便相互连接, 先形成二维聚集体并逐渐形成囊泡. 生成囊泡的尺寸随反应介质不同而异. 在乙腈和氯仿中得到的囊泡的平均尺寸分别约为 150 nm 和 600 nm. 同时囊泡的尺寸与二硫醇分子的长度有关. 在同一条件下, 长的二硫醇分子得到大的囊泡, 短的二硫醇分子得到小的囊泡. 作者强调了这一囊泡的制备途径的普适性, 即对

于任何经可聚合官能团修饰的盘状分子经与其它小分子聚合连接均可能形成纳米囊泡, 例如利用将带端氨基修饰的葫芦脲和二羧酸化合物之间的成酰胺基的反应便可获得纳米囊泡. 对于这条路线的亮点, Kim 强调了它是无需去除模板的“一步法”. 而正如我们前面所论述的, 事实上一步法获得囊泡已很普遍. 我们认为这一方法的特色在于这里空心球的形成是和聚合反应同时发生的, 可视为“原位组装”, 这是很少报道的<sup>[7,38]</sup>.

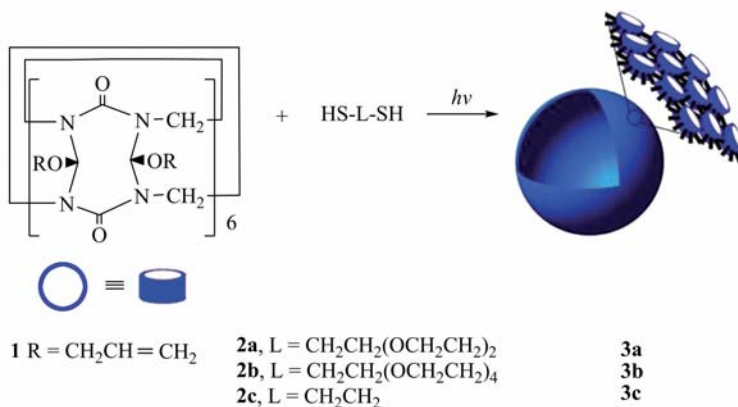


Fig. 11 Synthesis of polymer nanocapsules 3

Disulfide loops protruding from the surface of polymer nanocapsules are omitted for clarity<sup>[38]</sup>

他们还注意到谷胱甘肽、二硫苏糖醇 (DTT) 等可以还原二硫键, 这将使形成的囊泡在生物医药方面有应用价值. 由于二硫键在光照下很易分解为巯基自由基 (thiyl radicals), 他们进一步采用对称的二硫键分子以酰胺键的形式将葫芦脲连接并聚集成囊泡<sup>[39]</sup>. 为了观察该囊泡对还原剂不稳定性即对包藏物的释放, 他们在形成囊泡的同时包覆羧基荧光素 (CF), 然后用 DTT 处理该囊泡, 这时会观察到 CF 发射强度的增加, 表明二硫键被破坏, 囊泡崩解, 荧光物质释放出来.

本课题组 Wang 等<sup>[40]</sup>用端羧基修饰的半刚性链在水中直接形成囊泡的研究可能是获得聚合物囊泡最简单的方法. 我们课题组很早就报道过轻度羧化、磺化和端羧基化的聚苯乙烯或聚苯乙烯-*b*-聚(乙烯-*co*-丁烯)-*b*-聚苯乙烯 (SEBS) 的四氢呋喃或二甲基甲酰胺溶液滴在大量水中可以得到稳定的纳米粒子, 这一过程称为“微相反转”<sup>[3]</sup>. 考虑到刚性链具有强的平行排列倾向, 我们将上述结果发展到端羧基化的聚酰亚胺 (CPI) 体系, 如图 12 所示, 把高 pH 值 (12.37) 的水在超

声下逐滴加入到 CPI 的二甲基甲酰胺溶液中 (体积比 9:1), 立即得到聚合物囊泡, 囊泡尺寸在 80 ~ 100 nm, 壁厚大约在 15 nm 左右, 这与计算得到的分子量为 4000 的聚酰亚胺 (CPI) 伸直链的长度相当. 因此其结构模型如图 12 所示. 这种结构可以说是单分子层囊泡, 这里疏水刚性链为充分离解的端羧基所稳定, 完全不同于由嵌段共聚物形成的双分子层囊泡. 在高的 pH 值下, CPI 的羧基将完全电离, 端基的强亲水性也有效阻止了 CPI 链的快速聚集, 使它们有足够的时间进行链的平行排列, 导致囊泡的形成.

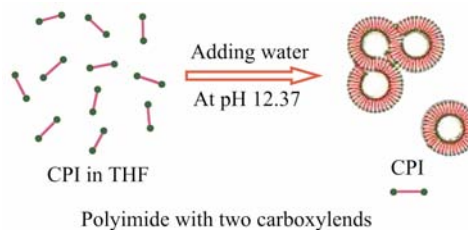


Fig. 12 A schematic illustration of the formation of vesicles from carboxyl-end polyimide<sup>[40]</sup>

## 2 聚合物囊泡和空心球研究的几个亮点

聚合物囊泡是在生物医药领域最可能获得有效应用的大分子组装体,而这一应用的实现有赖于按应用目的要求实现囊泡的环境响应功能和多重功能化. 这些方面的研究近年来十分活跃. Du 和 O' Reilly 的评述<sup>[1]</sup>对此有较详尽的讨论. 我们只准备在这些活跃的研究领域中对几个典型的亮点事例做出评述.

### 2.1 胶束-囊泡转变

聚合物囊泡的形态转变研究主要是指球状核-壳胶束和囊泡或空心球间的环境刺激下的可逆转变. 如前所述 Eisenberg 等很早就报道了“crew cut”胶束所表现的球、棒、囊泡和复合囊泡等形态的转变. 本课题组 Dou 等<sup>[41]</sup>较早研究了胶束-空心球的可逆转变(图 13). 研究对象为羟乙

基纤维素(HEC)为主链,聚丙烯酸 PAA 为支链的低接枝度的接枝共聚物(HEC-*g*-PAA). 当溶液的 pH 值由碱性降至中性直到微酸性时,接枝共聚物均保持分子溶解状态,但 pH 值降到 3 以下时,由于 PAA 和 HEC 的氢键络合作用,失去溶胀能力成核,而接枝很少甚至不带支链的 HEC 仍保持溶解,故能稳定此核形成核壳胶束. 将胶束中 PAA 适度交联后,再增加介质的 pH,这时 PAA 壳充分溶解失去了与 HEC 的络合能力,胶束核解离,同时交联的接枝共聚物大幅度溶胀,便得到空心球. 即实现了胶束-空心球的 pH 控制转化. 这一转化是可逆的. TEM 和光散射研究揭示了胶束和空心球的结构转化过程. 特别要强调的是,这里无论是胶束化或是胶束-空心球转变,其过程的本质均是 pH 控制的 HEC 和 PAA 间络合和解络合作用. 这与文献中研究的胶束-空心球转变的机理是不同的.

Fig. 13 TEM image for (a) the micelles of HEC-*g*-PAA formed at pH 1.3, and (b) the hollow spheres obtained after cross-linking and dialysis, and (c) the micelles obtained by adjusting the acidity of the cross-linked and dialyzed solution to pH 1.3<sup>[41]</sup>

近年来,三嵌段共聚物在水中胶束-空心球的可逆转变特别是其转变速度的问题受到关注. Grubbs<sup>[42]</sup>报道了三嵌段共聚物 PEO-*b*-PNIPAM-*b*-PI 在水中的自组装行为. 室温下形成了直径为 24 nm 的核-壳胶束,短的疏水链聚丁二烯成为胶束核,而亲水的 PNIPAM 为壳,聚氧化乙烯(PEO)为冠. 这里两个亲水链部分占了绝大部分体积. 溶液升温后,PNIPAM 由亲水链转变为疏水链,共聚物的亲水/疏水体积比下降,导致组装体曲率变小,最终在 60°C 下转变为直径 128 nm 的双分子层囊泡. 这一转变的热力学本质虽然清楚,但其转变过程却很缓慢,耗时 3 周才完成. 这样的缓慢转变无

论对开展相应的基础研究和胶束的实际应用都是很不利. 然而我们知道 PNIPAM 链在溶液升温到其 LCST 以上时,线团-球转变在几分钟里就能实现. 因此这里的转变速度主要不是由 PNIPAM 链的上述转变决定的. 这里作者选择了低玻璃化转变温度  $T_g$  的 PI 为疏水链就是为了有利于这一重组. 如疏水链的  $T_g$  很高,可能完全不能实现这一转变. 此后, O' Reilly 等<sup>[43]</sup>又报道了二嵌段共聚物 PtBA-*b*-PNIPAM, 分子量仅为 6000, 这里 PNIPAM 链连有季铵盐端基以保证组装体在水中的稳定. 在室温下水中共聚物组装为疏水聚丙烯酸叔丁酯 PtBA 为核, PNIPAM 为壳的胶束,直径



为 22 nm. 升温至 60℃, 远高于 PNIPAM 的 LCST 和 PtBA 的  $T_g$  以上, 6 天内均未见变化, 到第 7 天才看到直径增至 147 nm 且以后不再变化, 确定为囊泡结构. 同样考虑到 PNIPAM 由亲水转变为疏水时, 极大降低了亲水/疏水比, 因而导致组装体曲率变小即半径增大是可以预期的. 然而这里的形态转变耗时 7 天仍是个待解决的问题. 同时, 这一体系在降低温度至 25℃ 时, 不能完全实现囊泡回到核壳胶束的转变. 作者认为此温度下疏水段 PtBA 处于玻璃态有关. 总之这一由于 PNIPAM 链升温聚集导致的胶束-囊泡转变的动力学过程使人迷惑不解. Grubbs 怀疑缓慢的转变是由于 PNIPAM 分子链间的氢键, 因而其  $T_g$  (145℃) 较高有关. 为证实这一想法, 他们最近又研究了三个嵌段共聚物 PEO-EOBO-PI<sup>[44]</sup>, 与所研究的体系两个端嵌段即 PEO 和 PI 是相同的, 但中央嵌段用了氧化乙烯和氧化丁烯的无规共聚物 (EOBO), 它的  $T_g$  很低. Grubbs 发现该共聚物室温下形成胶束, 直径约 25 nm, 当升温至 65℃, 仅增至 24 nm, 但进一步升温至 70℃ 2 h 后才见增加到 43 nm, 成为囊泡但分布很宽且不稳定, 且在以后的十余周的时间里继续变化. 这就是说, 与 PNIPAM 相比, 以  $T_g$  很低的 EOBO 为中间嵌段的共聚物在升温时仅出现较快的初始变化, 但要达到稳定的囊泡结构, 仍需要很长的时间. 因此作者这里没有能从实验上证实中央嵌段的  $T_g$  是胶束-囊泡转变动力学的关键因素这一假设. 关于这一具有重要理论和实际价值的胶束-囊泡转变的研究还值得深入进行下去.

## 2.2 呼吸囊泡和囊泡崩解

在为数众多的有关囊泡尺寸的环境响应特性的研究中, Yu 和 Eisenberg<sup>[45]</sup> 近期发表的名为“呼吸囊泡”的论文是特别引人注目的. 其研究对象是三嵌段共聚物 PEO<sub>45</sub>-*b*-PS<sub>130</sub>-*b*-PDEA<sub>120</sub>, 其中 PDEA 是聚甲基丙烯酸-2-二乙基氨基乙酯. 在高 pH (10.4) 时, 形成了粒径约在 250 nm 的囊泡. 在介质调至低 pH (3.4) 时, 半径升至约 480 nm. 这一尺寸的变化随 pH 是完全可逆的. PDEA 链由于含叔胺侧基, 其链随 pH 降低由收缩状变为扩展, 因此上述囊泡尺寸的变化是可以理解的. 但这篇论文之所以精彩就在于有其特点, 它不局限于对实验事实和可能机理的简单叙述, 而是通过大量的多方面的实验事实的深入和详尽分析, 对环境响应的机理作出了有说服力的结论. 该文的特征

之一是, 有着巧妙的分子设计, PEO<sub>45</sub>-*b*-PS<sub>130</sub>-*b*-PDEA<sub>120</sub> 在 pH 10.4 的水中形成囊泡时, 由于 PS 和 PDEA 都是疏水的且互不相容, 它们就形成了 PS-PDEA-PS 三明治式三层囊泡壁结构. 当 pH 降低时, PDEA 逐渐由疏水链转变为亲水链. 但由于 PDEA 相两侧均为疏水性强, 不易解体的 PS 相所固定住, PDEA 链并不能整体接触水相而根本上改变形态, 这时发生的是 PDEA 相的扩展和囊泡尺寸的增大. 该文另一特色是利用 Cryo-TEM 技术对这个过程中 PDEA、PS 两相及囊泡尺寸随 pH 的变化作出了定量的观察, 依据这样的数据, 作者描述了囊泡尺寸随 pH 变化的全过程, 是令人信服的 (图 14). 从图中还可看到, 在 pH 降至 5.65 以下时, 充分水溶的 PDEA 链冲破了 PS 的围拱, 伸展于水相中, 这一生动描述是以 Cryo-TEM 图中观察到的 PS 相的破损为依据的. 再有, 该文还半定量的测定了在囊泡尺寸变化中内容物 (水, H<sup>+</sup>) 和水相的扩散交换过程.

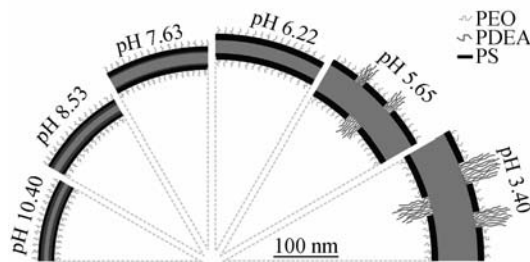


Fig. 14 Schematic illustrations of the vesicle structures at corresponding pH values<sup>[45]</sup> (Reprinted with permission from Ref. [45]; Copyright 2009 American Chemical Society)

Li 等<sup>[46]</sup> 报道了聚合物囊泡的崩解 (bursting), 即囊泡的瞬间破裂现象. 过去报道的崩解现象发生于囊泡铺展于固体表面, 以微毛细管吹胀囊泡或对囊泡施加强电场时, 这里囊泡的崩解可归结于膜张力的增加. Li 等研究的是一类“不对称囊泡”, 即囊泡的内外分子层分别由两种嵌段共聚物构成, 其一是“惰性”的 PEG-*b*-PBD, PEG 为聚氧化乙烯, PBD 为聚丁二烯, 另一为 PEG-*b*-PMAzo, 这里 PMAzo 是侧基含偶氮苯的液晶分子. 他们利用 Weitz 等提出的基于双亲性嵌段共聚物在油-水界面富集的途径<sup>[47]</sup>, 构建了在水中稳定的不对称囊泡. 为便于用光学显微镜直接观察, 囊泡直径控制在近 20 μm 左右. 如图 15 所示, 囊泡的内分子层由 PEG-*b*-PBD 构成, 而外分子层是 PEG-*b*-PMAzo, 也就是说囊泡的疏水壁

含有 PBD 和 PMAzo 两个片层,故称为“不对称囊泡”.此囊泡壁为两侧的水溶性 PEG 所稳定,这里 PEG-*b*-PMAzo 是具有光响应性的.通常偶氮侧基处于反式,构成向列相液晶.当囊泡溶液施以 UV 光辐照时,偶氮基团由反式转变为顺式,液晶转变为无定形相,这伴随着体积的扩张,即囊泡壁的外片层胀大,而此时内片层体积不变,这就造成了囊泡壁有很强的向内卷曲的动力,进而导致囊泡的破裂.显微镜下的观察证实囊泡在光照后的 30 s

内无变化,然后在 300 ms 内瞬间崩解.作者对这一有趣的物理现象做出了很详尽的理论分析,同时也做出了很直观的说明,当一小薄片描图纸小心放置于水面上时,接近水面的一侧迅速溶胀,于是会观察到描图纸片从两端向内逐渐卷起.这和囊泡的崩解道理是一样的.此类囊泡崩解可能对需要迅速释放催化剂或药物的某些特别的应用场合有重要价值.

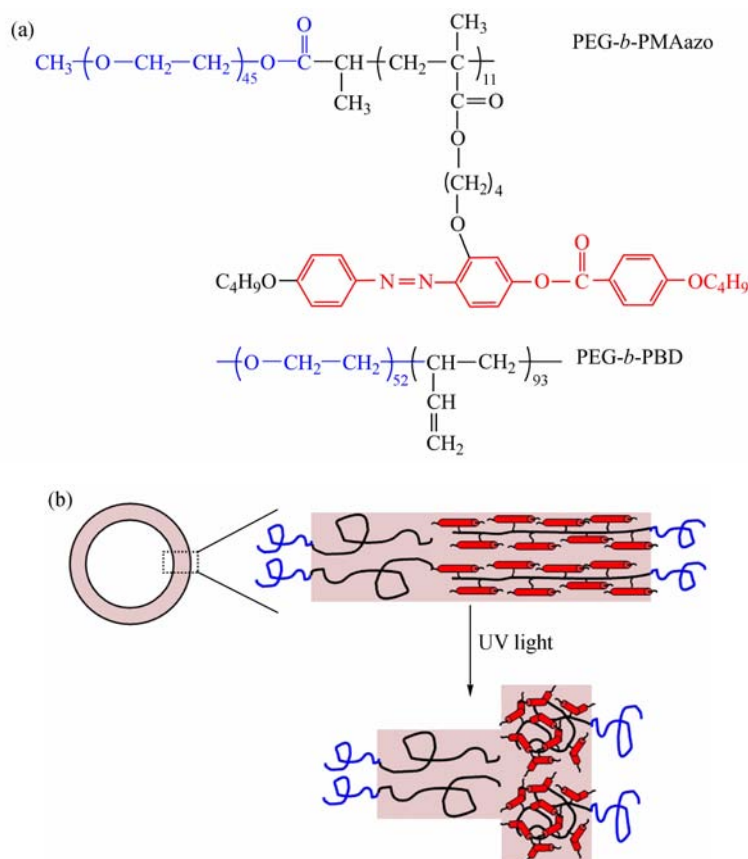


Fig. 15 (a) Chemical structures of the PEG-*b*-PBD and PEG-*b*-PMAzo copolymers; (b) The conformation of both copolymers within the bilayer of the vesicle before and after UV irradiation<sup>[46]</sup>

### 2.3 囊泡的表面修饰

聚合物囊泡的表面修饰是使其实现功能化以适应各种需求的重要步骤.迄今文献报道的表面修饰大都是通过囊泡表面化学反应而实现的.如近期 Gillie 等报道在囊泡表面上实行点击化学反应连接上带有多重生物功能的扇形分子<sup>[48]</sup>.本课题组 Guo 等<sup>[49]</sup>实现了基于囊泡表面的主-客体作用的表面修饰,表面修饰在很温和的条件下实现.这里囊泡的构筑单元类似于前述的双端羧基聚酰亚胺,但以  $\beta$ -环糊精代替端羧基即 CD-PI-CD(图

16).带环糊精的 PI 是双亲性的,在水中很容易自组装为囊泡结构.该囊泡的内外壁含有大量  $\beta$ -环糊精基团,它可以进一步包络结合各种客体分子基团.当囊泡溶液与金刚烷端基的 PEG 混合时,在包络结合作用驱动下,PEG 便结合于囊泡的内外表面.经仔细的等温滴定微量热(ITC)测定表明,对分子量为  $1 \times 10^3$  和  $2 \times 10^3$  的 PEG,它几乎与囊泡上的环糊精定量的结合了,即囊泡的内外表面的环糊精全部结合上了 PEG.而当 PEG 的分子量增大至  $5 \times 10^3$  时,空心球的外壁可被充分修

饰,内壁仅能被部分修饰.同时 ITC 和光散射的研究表明,对分子量为  $2 \times 10^3$  的 PEG 来说,修饰过程明显的可分为二步,第一步在 20 ~ 30 min 内完成,这对应于外表面的修饰;而第二步则延续数小时后才完成,这对应于内表面的修饰,因为这一过程包含着 PEG 链穿透 PI 膜这一步骤.如果考虑到 PI 的强的疏水性,亲水 PEG 链( $1 \times 10^3$  或  $2 \times 10^3$ )能顺利穿透此囊泡,这多少会令人感到意外.同时,Guo 等还发现如当第一步表面修饰完成

后(10 min),立即向溶液中加入 1-胺基金刚烷,则囊泡内壁的环糊精空腔便迅速为金刚烷所占据,这样我们就得到了外壁为 PEG 修饰而内壁为金刚烷修饰的内外不对称修饰囊泡.这项工作的意义在于我们通过超分子化学的作用,实现了用传统的化学反应手段难以实现的空心球内外壁修饰.再考虑到这种超分子主-客体相互作用具有环境响应性,我们还可进一步实现环境控制的可逆的囊泡表面修饰,这方面的研究很值得深入下去.

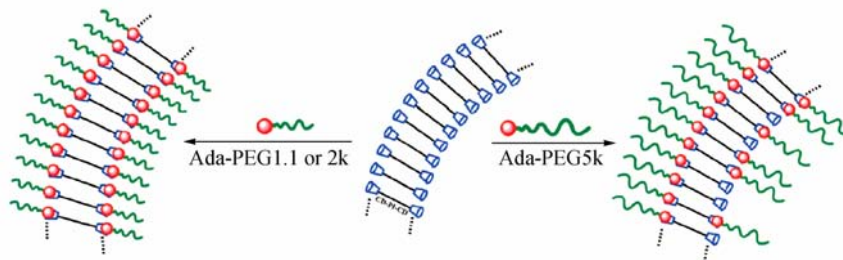


Fig. 16 Schematic representation of the surface modification process of the vesicles of CD-PI-CD with PEG<sup>[49]</sup>

### 3 结语

基于聚合物囊泡的重要的理论研究价值和其对环境敏感的特性及良好的应用前景,在聚合物自组装体系中,近年来聚合物囊泡的研究表现得极为活跃.当然囊泡研究最为吸引人的目标就是其在生物医药方面的广泛应用,包括药物和基因的传递、生物组织显像、生物体内的微反应器等.如果说发展更多的囊泡制备途径,囊泡功能化修饰、多重环境响应特性囊泡等等还主要是高分子化学家的任务,要实现聚合物囊泡在生物医药方面的实际应用,必然是高分子化学家和药物学家乃至临床医学专家通力协作的成果.近年来,在

囊泡研究方面我国许多研究组表现的十分活跃. Yan 等有关超支化聚合物囊泡自组装、囊泡融合和载药行为等等的研究很有特色<sup>[50]</sup>.就理论工作来说, Jiang 等<sup>[51,52]</sup>有关高分子胶束的亚稳态结构和调控的研究引人注目.他们通过亚稳态理论分析的计算机模拟,对囊泡结构的多样性与亚稳态的关系、退火条件和囊泡形成过程作了深入研究,其模拟结果与实验观察达到令人惊奇的一致.这仅是具有相关杰出成就的一些研究小组的二个例子.我们有信心认为,在聚合物囊泡和空心球这一蓬勃发展的新领域,我国科学家会走向前沿,引领研究并在应用方面有所突破.

### REFERENCES

- 1 Du J Z, O'Reilly R K. *Soft Matter*, 2009, 5: 3544 ~ 3561
- 2 Zhang L F, Eisenberg A. *Science*, 1995, 268: 1728 ~ 1731
- 3 Jiang Ming (江明). Eisenberg Adi. Liu Guojun (刘国军). Zhang Xi (张希). *Macromolecular Self-Assembly (大分子自组装)*. 1<sup>st</sup> ed (第一版). Beijing (北京): Science Press (科学出版社), 2006. 1 ~ 29, 108 ~ 136, 71 ~ 107, 311 ~ 333
- 4 Meng F M, Zhong Z Y, Feijen J. *Biomacro Molecules*, 2009, 10: 197 ~ 209
- 5 Blanz A, Armes S P, Ryan A. *Macromol Rapid Commun*, 2009, 30: 267 ~ 277
- 6 Kim K, Selvapalam N., Ho Ko Y, Min Park K, Kim D, Kim J. *Chem Soc Rev*, 2007, 36: 267 ~ 279
- 7 Kim D, Kim E, Lee J, Hong S., Sung W, Lim N, Park C G, Kim K. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 9908 ~ 9919
- 8 Stewart S, Liu G J. *Chem Mater*, 1999, 11: 1048 ~ 1054
- 9 Huang H Y, Remsen E E, Kowalewski T, Wooley L K. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 3805 ~ 3806
- 10 Turner L J, Wooley L K. *Nano letters*, 2004, 4: 683 ~ 688
- 11 Caruso F, Lichtenfeld H, Giersig M, Mohwald H. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 8523 ~ 8524

- 12 Caruso F, Caruso A R, Mohwald H. *Science*, 282:1111 ~ 1114
- 13 Donath E, Sukhorukov G B, Caruso F, Davis S A, Mohwald H. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37:2202 ~ 2205
- 14 Tong Weijun( 仝维军 ), Gao Changyou( 高长有 ). *Chemical Journal Of Chinese Universities-Chinese( 高等学校化学学报 )*, 2008, 29:1285 ~ 1298
- 15 Tong W J, Gao C Y. *J Mater Chem*, 2008, 18:3799 ~ 3812
- 16 Hotz J, Meier W. *Langmuir*, 1998, 14:1031 ~ 1036
- 17 Meier W. *Chem Soc Rev*, 2000, 29:295 ~ 303
- 18 Guo M Y, Jiang M. *Soft Matter*, 2009, 5:495 ~ 500
- 19 Chen D Y, Jiang M. *Acc Chem Res*, 2005, 38:499 ~ 502
- 20 Jenekhe S A, Chen X L. *Science*, 1998, 279:1903 ~ 1907
- 21 Duan H W, Chen D Y, Jiang M, Gan W J, Li S J, Wang M, Gong J. *J Am Chem Soc*, 2001, 123:12097 ~ 12098
- 22 Kuang M, Duan H W, Wang J, Jiang M. *J Phys Chem B*, 2004, 108:16023 ~ 16029
- 23 Xie D, Jiang M. *Chem Eur J*, 2007, 13:3346 ~ 3353
- 24 Zou J, Tao F G, Jiang M. *Langmuir*, 2007, 23:12791 ~ 12794
- 25 Wang M, Jiang M, Ning F L, Chen D Y, Liu S Y, Duan H W. *Macromolecules*, 2002, 35:5980 ~ 5989
- 26 Liu X Y, Jiang M, Yang S, Chen M Q, Chen D Y, Yang C, Wu K. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41:2950 ~ 2953
- 27 Zhang Y W, Jiang M, Zhao J X, Ren X W, Chen D Y, Zhang G Z. *Adv Funct Mater*, 2005, 15:695 ~ 699
- 28 Ren Xianwen( 任现文 ), Jiang Ming( 江明 ). *Chemical Journal of Chinese Universities-Chinese( 高等学校化学学报 )*, 2006, 11:2204 ~ 2208
- 29 Ren Xianwen( 任现文 ), Jiang Ming( 江明 ). *Chemical Journal of Chinese Universities-Chinese( 高等学校化学学报 )*, 2006, 12:2422 ~ 2425
- 30 Zhang Youwei( 张幼维 ), Jiang Ming( 江明 ). *Acta Polymerica Sinica( 高分子学报 )*, 2005, ( 5 ):650 ~ 654
- 31 Fu H K, Kuo S W, Huang C F, Chang F C, Lin H C. *Polymer*, 2009, 50:1246 ~ 1250
- 32 Wang J, Jiang, M. *J Am Chem Soc*, 2006, 128:3703 ~ 3708
- 33 Fustin C A, Guillet P, Schubert U S, Gohy J F. *Adv Mater*, 2007, 19:1665 ~ 1673
- 34 Gohy J F, Lohmeijer B G G, Schubert U S. *Chem Eur J*, 2003, 9:3472 ~ 3479
- 35 Gohy J F, Lohmeijer B G G, Schubert U S. *Macromol Rapid Commun*, 2002, 23:555 ~ 560
- 36 Kurth D G, Higuchi M. *Soft Matter*, 2006, 2:915 ~ 927
- 37 Moughton A O, O'Reilly R K. *J Am Chem Soc*, 2008, 130:8714 ~ 8725
- 38 Kim D, Kim E, Kim J, Park K M, Baek K, Jung M, Ko Y H, Sung W, Kim H S, Suh J H, Park C G, Na O S, Lee D, Lee K E, Han S S, Kim K. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46:3471 ~ 3474
- 39 Kim E, Kim D, Jung H, Lee J, Paul S, Selvapalam N, Yang Y, Lim N, Park C G, Kim K. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49:4405 ~ 4408
- 40 Wang J, Kuang M, Duan H W, Chen D Y, Jiang M. *Eur Phys J E*, 2004, 15:211 ~ 215
- 41 Dou H J, Jiang M, Peng H S, Chen D Y, Hong Y. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42:1516 ~ 1519
- 42 Sundararaman A, Stephan T, Grubbs R B. *J Am Chem Soc*, 2008, 130:12264 ~ 12265
- 43 Moughton A O, O'Reilly R K. *Chem Commun*, 2010, 46:1091 ~ 1093
- 44 Cai Y, Aubrecht K B, Grubbs R B. *J Am Chem Soc*, 2011, 133:11058 ~ 1065
- 45 Yu S Y, Azzam T, Rouiller I, Eisenberg A. *J Am Chem Soc*, 2009, 131:10557 ~ 10566
- 46 Mabrouk E, Cuvelier D, Brochard-Wyart F, Nassoy P, Li M H. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 2009, 106:7294 ~ 7298
- 47 Pautot S, Frisken B J, Weitz D A. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 2003, 100:10718 ~ 10721
- 48 Li B, Martin A L, Gillies E R. *Chem Commun*, 2007, 5217 ~ 5219
- 49 Guo M Y, Jiang M, Zhang G Z. *Langmuir*, 2008, 24:10583 ~ 10586
- 50 Zhou Y F, Huang W, Liu J Y, Zhu X Y, Yan D Y. *Adv Mater*, 2010, 22:4567 ~ 4590
- 51 Han Y Y, Yu H Z, Du H B, Jiang W. *J Am Chem Soc*, 2009, 132:1144 ~ 1150
- 52 Yu H Z, Jiang W. *Macromolecules*, 2009, 42:3399 ~ 3404



## PREPARATION AND SOME RESEARCH HIGHLIGHTS OF POLYMER VESICLES AND HOLLOW SPHERES

LIU Xiaoxia, JIANG Ming

(Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymers of Ministry of Education, Department of Macromolecular Science,  
Fudan University, Shanghai 200433)

**Abstract** Polymer vesicles or hollow spheres as macromolecular self-assemblies are of great importance in theoretical studies as well as broad applications, especially in medicine fields. In this article, discussions on different routes of preparation of polymer vesicles or hollow spheres were presented. The traditional preparation methods for the assemblies include self-assembly of block copolymers, shell crosslinking and core removal of copolymer micelles and synthesis on the templates. The methods *via* non-covalently connected micelles (NCCM), as well as the one-step synthesis from monomers to polymer vesicles were reviewed in detail. These methods have overcome the laborious multistep processes including using a preorganized structure and subsequent removal of the core or templates *et al.* Recent progresses in functional block copolymer vesicles, such as the micelle-vesicle transition, “breathing” vesicles, bursting of sensitive polymersomes and surface modification of polymeric vesicles have been highlighted.

**Keywords** Polymer vesicle, Hollow sphere, Preparation method, Functionalization