

## 论 著

· 实验研究 ·

温度响应性水凝胶的制备及其对  
姜黄素的控制释放研究\*魏蕾<sup>1</sup> 焦韵苹<sup>2\*\*</sup> 李娜<sup>1</sup> 李阳<sup>1</sup>

(1. 西北妇女儿童医院, 陕西 西安 710061; 2. 陕西省第二人民医院, 陕西 西安 710005)

**摘要:**目的 姜黄素是一种天然活性分子,其较好的抗炎、抗氧化作用,在伤口修复抗炎领域具有很好的应用前景,但是较差的水分散性限制了它的应用。本研究采用一锅法将N-异丙基丙烯酰胺(N-isopropylacrylamide, NIPAM)、接枝双键的Pluronic F-127(PF127-DA)、葡聚糖及双丙烯酰胺(Bis-acrylamide, BIS)混合,在过硫酸铵(Ammonium persulfate, APS)引发、四甲基乙二胺(N, N, N', N'-Tetramethylethylenediamine, TEMED)催化下成胶,通过水凝胶负载姜黄素的方式大大扩大了姜黄素的应用场景。方法 利用Pluronic F-127(PF-127)胶束包载姜黄素,聚-(N-异丙基丙烯酰胺)[Poly-(N-isopropylacrylamide), PNIPAM]温度响应释药。结果 该水凝胶具有良好的温度响应性能,溶胀性能,均匀的孔结构以及良好的药物缓释性能。结论 该新型水凝胶极大地提高了姜黄素的水溶性和达到对姜黄素的控制释放,将在温度响应载药水凝胶领域具有广阔的应用前景。

**关键词:**姜黄素;N-异丙基丙烯酰胺;Pluronic F-127;载药水凝胶

中图分类号:R282.71 文献标识码:A 文章编号:2096-1340(2022)01-0072-05

DOI:10.13424/j.cnki.jscetcm.2022.01.016

Preparation of Temperature Responsive Hydrogel and  
Its Controlled Release of CurcuminWEI Lei<sup>1</sup> JIAO Yunping<sup>2</sup> LI Na<sup>1</sup> LI Yang<sup>1</sup>

(1. Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an 710061, China;

2. Shaanxi Second People's Hospital, Xi'an 710005, China)

**Abstract:** **Objective** Curcumin is a natural active molecule with good anti-inflammatory and antioxidant effects. It has a good application prospect in the field of wound repair and anti-inflammatory, but its poor water dispersion limits its application. In this study, N-isopropylacrylamide (NIPAM), Pluronic F-127 (PF127-DA), dextran and BIS acrylamide (BIS) were mixed by one pot method. Tetramethylethylenediamine was initiated by ammonium persulfate (APS) (N, N, N', N' Tetramethylethylenediamine, TEMED) catalyzed the formation of curcumin, which greatly expanded the application of curcumin through the way of hydrogel loading curcumin. **Methods** Curcumin was encapsulated in Pluronic F-127 (PF-127) micelles Poly-(N-isopropylacrylamide), PNIPAM] temperature responsive drug release. **Results** The hydrogel has good temperature response, swelling property, uniform pore structure and good drug release properties. **Conclusion** The new hydrogel greatly improves the water solubility of curcumin and the controlled release of curcumin. It will have broad application prospects in the field of temperature responsive hydrogel.

**Key words:** Curcumin; N-isopropylacrylamide; Pluronic F-127; Drug loaded hydrogel

\* 基金项目:陕西省科技厅计划项目(2021SF-385)

\*\* 通讯作者:焦韵苹,副主任药师。E-mail:286977712@qq.com

皮肤损伤是人类生活中最常见的损伤类型。在伤口愈合过程中,炎症往往会阻碍伤口的愈合,并且伤口部位产生的过多的过氧自由基也不利于伤口的修复<sup>[1]</sup>。姜黄素是姜黄中提取的天然小分子活性物质,具有很多优良的特性,姜黄素具有极佳的抗炎、抗氧化作用,在伤口修复领域具有广泛的应用前景<sup>[2-4]</sup>。然而,姜黄素自身较差的水溶性限制了它的应用。如何有效地解决姜黄素的分散问题成为了一个亟待解决的难题。

疏水相互作用是通过疏水物的疏水基与水相互排斥而发生的一种作用,利用两亲性分子的疏水高分子链段与姜黄素发生疏水相互作用有望解决其分散的难题<sup>[5]</sup>。Pluronic F-127 (PF-127) 作为一种两亲性三嵌段共聚物,可在水中自组装成具有疏水空腔,亲水外壁的胶束,其疏水空腔对负载疏水类药物效率极高<sup>[6-7]</sup>。此外,其自组装特性能够为水凝胶网络的构建带来极大的贡献。PNIPAM 是一种具有温度响应的高分子材料,将其引入可以实现药物的控制释放<sup>[2,8-11]</sup>。在 PF-127 中引入双键形成 PF127-DA,通过 BIS 作为交联剂,在 APS 引发与 TEMED 的催化下,PF127-DA 与 PNIPAM 共价交联形成第一重网络<sup>[6,12]</sup>。

葡聚糖是一种高分子多糖,其本身具有良好的生物相容性,可降解性,可吸收等特点,常被用来做药物载体<sup>[13]</sup>。此外葡聚糖还具有促进吸收,粘膜粘附性以及易功能化等特点,作为药物载体具有很大的优势<sup>[14]</sup>。

本文构建了 PNIPAM 与 PF127 的共价交联网络,搭配葡聚糖分子链构成半互穿双网络水凝胶,姜黄素通过疏水作用被负载于其中。实验采用红外光谱证明了水凝胶的成功制备,通过溶胀实验、扫描电镜观察等表征温度响应性能,通过不同温度下药物释放实验来表征温度响应性药物缓释性能。实验证明该水凝胶具备良好的温度响应性药物缓释功能,在载药水凝胶领域有广阔的应用前景<sup>[15]</sup>。

1 仪器与试药

1.1 仪器 6700 傅里叶变换红外光谱仪 (Nicolet); Lambda 35 紫外分光光度仪 (PerkinElmer); QUTAN-feg250 场发射扫描电子显微镜 (FEI)。

1.2 试药 葡聚糖 (VETEC); Pluronic F-127 (SIGMA); N-异丙基丙酰胺 (TCI); NIPAM; 丙烯酰氯 (SIGMA)。

2 实验方法

2.1 实验设计 图 1 为水凝胶合成示意图,首先在 PF-127 上引入双键,以 BIS 作为交联剂,通过 APS 引发、TEMED 催化,使 NIPAM 聚合以及交联 PF-127。凝胶中葡聚糖组分通过连缠绕的方式与 PNIPAM 作用,形成了最终的半互穿网络水凝胶。

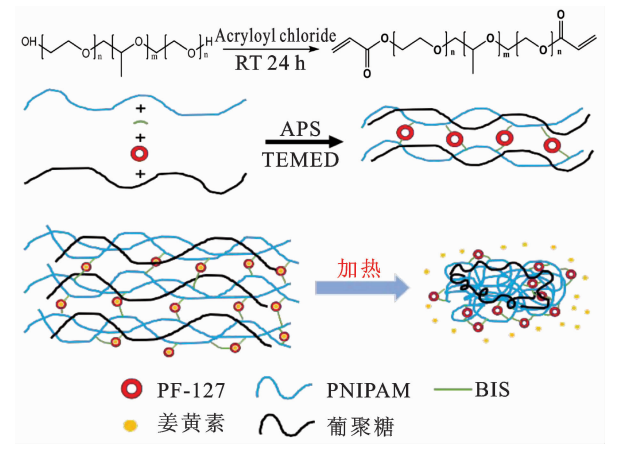


图 1 水凝胶合成示意图

2.2 实验步骤

2.2.1 PF127-DA 的合成 将 2.54 g (0.2 mmol) 的 PF-127 与 0.061 g (0.6 mmol) 的三乙胺溶解在 20 mL 无水二氯甲烷中冰浴鼓泡搅拌 15 min。将 0.05 mL 的丙烯酰氯在氮气保护下缓慢加入其中,室温反应 24 h。将合成的产物旋蒸、透析、冻干即得到 PF127-DA<sup>[16]</sup>。

2.2.2 水凝胶的制备 水凝胶以一锅法制备,将 NIPAM、PF127-DA、葡聚糖及 BIS 分散于 10 mL 离心管中,加入 APS 引发、TEMED 催化下,室温放置 5 min 成胶。其中水凝胶的加料量为 100 mg, BIS 的加入量为 NIPAM 的 5%, APS 加入量为 1.5 mg, 其余加料量如表 1 所示。

表 1 水凝胶加料比例表 (%)

样品命名	葡聚糖	PF127-DA	NIPAM
1	80.00	10.00	10.00
2	60.00	10.00	30.00
3	40.00	10.00	50.00
4	20.00	10.00	70.00
5	0	10.00	90.00

**2.2.3 载姜黄素水凝胶的制备** 称量 2 mg 姜黄素固体至 1 mL 凝胶前体溶液中,使用涡旋机混匀,加入 APS 与 TEMED 静置 5 min 即可成胶。

**2.2.4 红外光谱的测定** 将制备的水凝胶冻干后,研磨成粉末分散在溴化钾中,压片后进行红外光谱测定。

**2.2.5 溶胀的测定** 将样品分别置于 50 mL 离心管加磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 20 mL, 分别放至 25 °C 与 37 °C 恒温箱中,每隔固定时间测定水凝胶质量,直至溶胀平衡<sup>[17]</sup>。

其中溶胀率的计算公式为:

$$R = \frac{m(\text{湿胶} - \text{干胶})}{m(\text{干胶})}$$

**2.2.6 场发射扫描电镜的拍摄** 将溶胀后的水凝胶用液氮迅速冷冻后冻干,制样并喷金。置于场发射扫描电镜 10 kV, 400 倍下进行形貌观察,分别拍摄各水凝胶形貌。

**2.2.7 姜黄素释放的测定** 将 3 号载姜黄素水凝胶浸泡于 5 mL PBS 中,分别置于 25 °C 与 37 °C 恒温摇床中,每隔固定时间移取 1 mL 液体并补加 1 mL PBS,使用紫外分光光度法测量浸出液中姜黄素的含量,直至释放完全。

### 3 结果分析

**3.1 红外光谱分析** 如图 2 为葡聚糖、NIPAM、与 3 号水凝胶的红外光谱图。从图中可以看出在 1680 cm<sup>-1</sup> 处 NIPAM 有一峰为碳碳双键吸收峰,而该峰在水凝胶中消失证明了 NIPAM 的聚合与 PF-127 的连接。水凝胶 1230 cm<sup>-1</sup> 处与 3350 cm<sup>-1</sup> 的峰则证明葡聚糖的存在。通过红外谱图的分析,证明了水凝胶的成功制备。

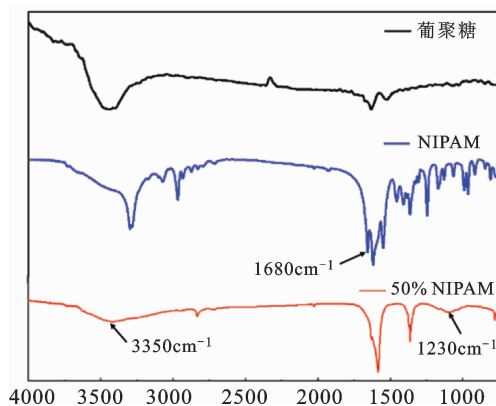


图 2 红外光谱图

**3.2 溶胀实验** 如图 3 为水凝胶的溶胀结果图,由图可以看出无论是在 25 °C 还是在 37 °C,随着 NIPAM 含量的逐渐增加,水凝胶的溶胀逐渐降低,这是因为增加 NIPAM 的含量会使水凝胶的结构变得更加致密,孔隙变小,从而不利于水凝胶的溶胀。并且,整体上来看 37 °C 下水凝胶的溶胀率比 25 °C 下更低,这是因为 NIPAM 具有温度响应性能,在温度高于 35 °C 时会收缩排水,使得水凝胶的整体体积减小,降低了凝胶的溶胀。

**3.3 扫描电镜图** 如图 4 为不同 NIPAM 含量的水凝胶在 25 °C 与 37 °C 溶胀后的电镜拍摄图片,可以看出随着 NIPAM 含量的增加,水凝胶的孔径逐渐减小,90% NIPAM 组的孔径最小结构最致密,也验证了溶胀结果的分析结论。整体而言,37 °C 下水凝胶的孔径相较于 25 °C 明显减小,这也证明了制备的水凝胶具有优异的温度响应性能。

**3.4 药物释放** 如图 5 为水凝胶预聚溶液中分散的姜黄素与水溶液中分散的姜黄素效果对比图。由图可以看出,相比于水,预聚液可以很好地分散姜黄素。

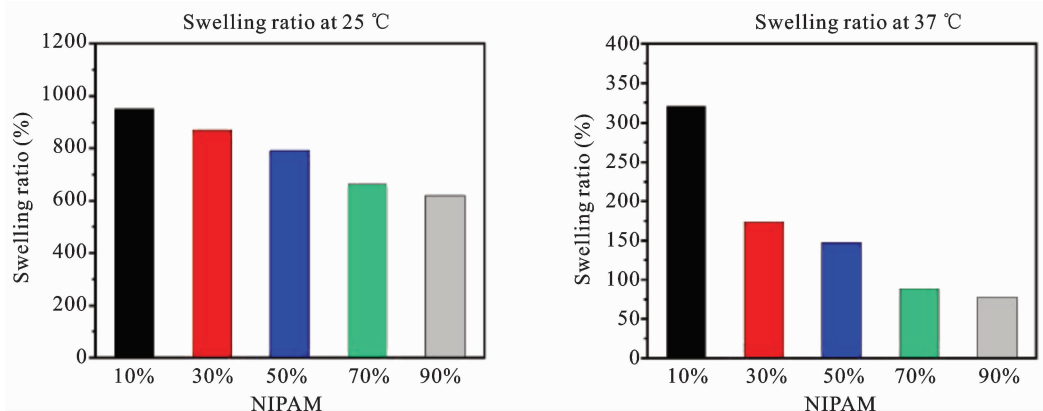


图 3 溶胀实验结果

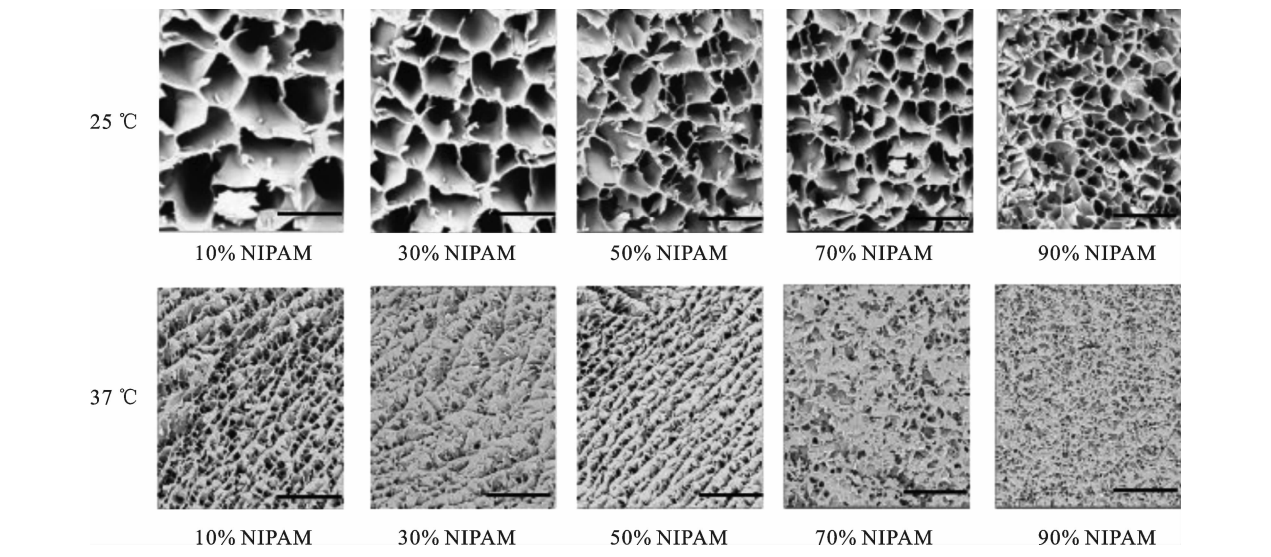


图 4 水凝胶 SEM 图(比例尺 200 μm)

如图 6 为姜黄素的释放曲线,可以看出在最初的 50 h 内,姜黄素的释放速度较快,随着时间的增加,在 120 h 左右达到最大释放量,且会持续释放 200 h 以上。并且,水凝胶 37 °C 下的姜黄素释放量为 22.7%,25 °C 下为 18.6%。实验结果证明了该水凝胶具有良好的药物缓释性能及温度响应释放性能。

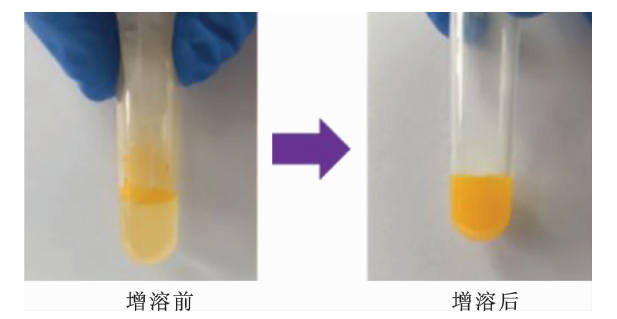


图 5 姜黄素增容效果图

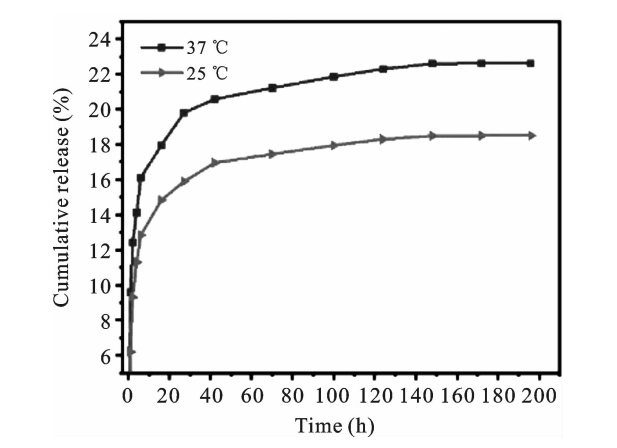


图 6 姜黄素释放曲线

#### 4 结论

本课题针对姜黄素分散性差,生物利用度低

的难题,设计了一种姜黄素负载的基于葡聚糖与 PNIPAM 和 PF-127 共价交联网络的温度响应性半互穿网络药物缓释水凝胶。水凝胶中两亲性的 PF-127 胶束可以利用疏水相互作用通过其疏水腔来负载药物<sup>[18]</sup>,而 PNIPAM 作为一种热敏性分子在温度高于 32 °C 时,其分子链会收缩从而将凝胶中的药物“挤出”,实现温度响应释放<sup>[19]</sup>。通过水凝胶载药的方式,不仅大大增加了姜黄素在水中分散性,而且在水凝胶的温度响应性以及缓释性使得姜黄素可以在伤口部位持续作用,从而有利于伤口的修复<sup>[20]</sup>。该方法相较于传统的方法大大增加了姜黄素的分散性与生物利用度。实验中,通过红外光谱证明了水凝胶的成功制备;在溶胀实验中,通过模拟室温(25 °C)与体温(37 °C)下水凝胶的溶胀行为验证了该水凝胶在人体环境下的温度响应性溶胀。此外对该水凝胶进行的场发射扫描电镜观察结果显示其具有相对均匀且规律明显的孔结构。在药物释放实验中,该水凝胶也表现出了良好的温度响应性药物释放性能。综上,我们成功的制备了一种水凝胶,该水凝胶具有良好的温度响应性能,溶胀性能,均匀的孔结构以及良好的药物缓释功能,在温度响应药物释放领域具有广阔的应用前景。

#### 参考文献

[1] Osman A, Oner ET, Eroglu MS. Novel levan and pNIPAA temperature sensitive hydrogels for 5-ASA controlled release[J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 165: 61-70.

[2] Shepherd J, Sarker P, Rimmer S, et al. Hyperbranched poly

- (NIPAM) polymers modified with antibiotics for the reduction of bacterial burden in infected human tissue engineered skin[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(1): 258-267.
- [3] 周飞龙. 姜黄素载药水凝胶的制备与评价[D]. 济南: 济南大学, 2019.
- [4] Qu J, Zhao X, Liang YP, et al. Antibacterial adhesive injectable hydrogels with rapid self-healing, extensibility and compressibility as wound dressing for joints skin wound healing[J]. *Biomaterials*, 2018, 183: 185-199.
- [5] Wang K, Fu Q, Li WF, et al. Biodegradable, pH-sensitive P (CL-Pluronic-CL-co-MAA-MEG) hydrogel for 5-aminosalicylic acid delivery[J]. *Polymer Chemistry*, 2012, 3(6), 1539-1545.
- [6] 平其能. Pluronic F127 丙烯酸衍生物的凝聚性质及其水凝胶[J]. *中国药科大学学报*, 1990, 21(3): 153-154.
- [7] 陈洋洋, 耿雪, 屈子卉, 等. 熊果酸/PF127/TPGS-多柔比星混合纳米胶束的制备及其体外释药特性研究[J]. *中国药房*, 2019, 30(20): 2789-2795.
- [8] Bai XY, Yan Y, Wang L, et al. Novel pH-sensitive hydrogels for 5-aminosalicylic acid colon targeting delivery: in vivo study with ulcerative colitis targeting therapy in mice[J]. *Drug Delivery*, 2016, 23(6): 1926-1932.
- [9] 李林, 蔡志锋, 李英奇. P(NIPAM/NVP) 温敏性水凝胶的合成及药物缓释研究[J]. *化学研究与应用*, 2019, 31(6): 1057-1065.
- [10] 刘冯, 张瑜, 王燕丽, 等. 温敏型壳聚糖水凝胶包封外泌体在缺血性疾病中的应用[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(16): 2479-2487.
- [11] 姜婷婷, 崔璐娟, 于京, 等. pH-温度双重敏感性水凝胶的制备及溶胀性能研究[J]. *云南化工*, 2020, 47(1): 56-57, 60.
- [12] 童德彬. NIPAM 改性壳聚糖温度响应水凝胶的制备及其应用研究[D]. 重庆: 重庆理工大学, 2020.
- [13] 陈晓涵, 庞杰. 魔芋葡甘聚糖和壳聚糖-富里酸纳米颗粒组成的 pH 值响应性水凝胶的制备[J]. *食品科学*, 2021, 42(12): 8-16.
- [14] 胡雪梅. 葡聚糖水凝胶的制备[D]. 长春: 长春工业大学, 2020.
- [15] 王鹏. pH/温度双响应性自修复水凝胶的制备及性能研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2018.
- [16] Zhao X, Guo BL, Wu H, et al. Injectable antibacterial conductive nanocomposite cryogels with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2784.
- [17] Zhao X, Wu H, Guo BL, et al. Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing[J]. *Biomaterials*, 2017, 122: 34-47.
- [18] 张琴. 普朗克 127 修饰氧化石墨烯载盐酸阿霉素抗人神经胶质瘤的机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [19] Akash, MSH, 基于普朗尼克 F127 的 IL-1Ra 热敏凝胶缓释制剂及其对糖尿病的药效学研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [20] 刘元勋, 杨汉, 陈侣, 等. 超分子水凝胶软反应器制备钌纳米催化剂的研究[J]. *现代化工*, 2020, 40(12): 97-100, 106.

(收稿日期: 2020-12-15 编辑: 崔春利)