

聚乙烯醇衍生物作为水凝胶材料的应用研究进展

胡 晓, 胡容峰, 白中稳 (安徽中医学院, 安徽 合肥 230031)

[摘要] 目的 介绍 PVA 衍生物作为水凝胶材料的应用研究进展, 为进一步开发它提供依据和参考。方法 参阅近年来国内外相关文献资料, 对其进行综合、分析和归纳。结果 PVA 水凝胶具有亲水性、柔软性、温和性和良好的生物相容性, 其衍生物作为普通水凝胶和智能水凝胶材料被广泛应用于生物医学领域。结论 PVA 是一种极具再次开发潜力的优良药用辅料, 具有很大的应用价值。

[关键词] 聚乙烯醇; 衍生物; 水凝胶; 应用进展

[中图分类号] O647.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)03-0169-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.03.002

Applied research of polyvinyl alcohol derivatives as hydrogel materials

HU Xiao, HU Rong-feng, BAI Zhong-wen (Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective** To introduce the application research progress of PVA derivatives as hydrogel materials, and provide the basis and reference for further development. **Methods** The related documents at home and abroad in recent years were integrated, analyzed and summarized. **Results** PVA derivatives as conventional and sensitive hydrogel materials were widely used in the fields of biomedicine, having a hydrophilic, softness, mild characteristics and good biocompatibility. **Conclusion** PVA is an excellent pharmaceutical excipient for potential re-development, and having a great value.

[Key words] polyvinyl alcohol; derivatives; hydrogel; application progress

作为药用辅料的聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA), 具有合成简单、安全低毒、产品质量易于控制、价格便宜、使用方便等特点。因此, PVA 是一种极具再次开发潜力的优良药用辅料。PVA 对人体无毒且对皮肤也无刺激性, 因而在医药领域得到了越来越多的应用。同时, PVA 具有良好的生物相容性及材料性能, 且这些特性很容易被修饰, 它可以通过化学或物理交联方法被加工成水凝胶。

水凝胶是一种具有三维交联网络结构的水溶性聚合物, 被人们广泛地应用于药物传递系统、组织工程、纳米反应器设计和物质的分离系统中。近年来, 许多国内外科科研人员对 PVA 分子进行改性后制备成水凝胶的研究也是层出不穷。PVA 水凝胶具有亲水性、柔软性、温和性和良好的生物相容性, 被广泛应用于生物医学领域^[1], 包括医疗设备、组织再生支架等方面, 在药物传递系统中作为缓控释放药物^[2]的有效基质材料等。PVA 及其衍生物水凝胶是一种极具发展潜力的新型给药途径的基质辅料, 现就其最新应用进展作一综述。

1 PVA 衍生物作为普通水凝胶材料的应用

1.1 化学和物理交联 PVA 水凝胶 交联 PVA 水凝胶因其在水中具有溶胀度高、毒性低、生物相容性好等特点, 而受到了众多研究者的青睐。通过交联剂 (戊二醛和环氧氯丙烷等) 的交联作用或紫外线、 γ 射线辐射等的诱发可获得这种水凝胶。AL-Sabagh 等^[3]用不同比例的戊二醛和环氧氯丙烷组成的交联剂, 在催化剂 KOH 下, 制备了 3 种类型的 PVA 凝胶, 并考察了它们的膨胀及溶胀行为、化学结构、pH、机械性能和热性能。结果表明, 这 3 种凝胶均可以用作吸湿剂和有机溶剂干燥剂。

Otsuka 等^[4]研究了化学交联 PVA 凝胶的形成、破坏、再形成过程, 当干燥的凝胶放在 8 °C 的不良溶剂 (DMSO 和水的混合溶液) 中, 它处于折叠状态; 当加热到 50 °C 时, 凝胶膨胀; 冷却至 8 °C 时, 其不可能恢复到初始状态。将凝胶完全浸润于水中, 重新干燥后可恢复其结构, 并在 8 °C 下可恢复到初始的干燥状态。通过改变干燥和温度等较温和的物理条件, 就能够控制凝胶的可逆性转变。Wang 等^[5]合成了聚乙烯醇-偏苯三酸 (PVA-T) 凝胶, 并运用核磁共振 (NMR) 和傅里叶变换红外光谱 (FTIR) 进行表征。随着温度升高和 SO_4^{2-} 浓度的增加, 凝胶的溶胀

[作者简介] 胡 晓 (1987-), 女, 硕士研究生. Tel: 15855106512, E-mail: huxiao0112@gmail.com.

[通讯作者] 胡容峰. Tel: (0551) 5169222, E-mail: hurongfeng@163.com.

具有相同的规律;PVA-T 凝胶中的中等和高强度的氢键比在相应的盐溶液中更稳定。

物理交联 PVA 水凝胶虽具有可调的机械性能与软组织相匹配,但对血管组织的亲水性则不利于细胞的粘附和铺展。冠状动脉搭桥术中小口径血管移植时,凝胶力学性能的匹配与血液相容性非常重要。Padavan 等^[6]合成了聚丙烯酸(PAA)接枝 PVA 凝胶,该凝胶在血管组织的生理应变范围内很大程度上保留了原始 PVA 凝胶的机械性能。体外细胞培养研究证实了该凝胶具有细胞相容性,使其成为一个小口径血管移植材料并有望发展为心血管设备。Alves 等^[7]研究了由脲键交联形成的可注射用 PVA 凝胶的降解官能团密度与细胞存活之间的影响,评价了在胶凝时间内的交联密度、体积溶胀率和质量损失。然而,水凝胶网络表现出不同寻常的降解行为,此断开-形成的粘合现象可能是由于脲键的可逆性质造成的;该网络降解时保持其机械强度和细胞封装揭示了此系统的细胞相容性。

近年来,大孔吸附树脂聚合物水凝胶广泛应用于医药相关领域,尤其偏重细胞与组织工程学科。在冷冻的水相介质存在下,Artyukhov 等^[8]通过交联聚乙烯基醇丙烯酸衍生物制备了 PVA 大孔水凝胶,合成的交联凝胶具有高平衡溶胀度的特性,极易受到溶液的离子和 pH 的影响。

1.2 nano-HA/PVA、海藻酸钠/PVA 及其车前子水凝胶 PVA 水凝胶具有多孔结构和高含量的自由水、良好的生物相容性和摩擦性能,因此它可以作为人工关节软骨的生物材料。PVA 凝胶的结构类似于天然关节软骨,将其开发应用为软骨修复材料受到越来越多的关注。然而,关节软骨固定方法是临床应用 PVA 凝胶的主要问题。它本身并没有生物活性,因此很难附着于组织中,通过缝合长期固定凝胶植入物实属困难。纳米羟基磷灰石(nano-HA)作为骨修复材料已广泛的应用于医疗领域。因此,合成 nano-HA/PVA 凝胶复合材料不仅提高了其机械性能,同时也被赋予了优良的生物活性。

Pan 等^[9]建议 nano-HA/PVA 复合凝胶作为一种关节软骨修复的生物材料。随着 nano-HA 含量增加,储能模量和损耗模量先增加尔后呈下降趋势;当 nano-HA 含量为 6%,储能和损耗模量将达到最大值。此外,随着 PVA 浓度增加,复合物的弹性模量和损耗模量增加了冷冻/解冻循环时间,该效应在低冷冻/解冻循环时更为明显。频率谱测试该复合材料的相位角比纯 PVA 凝胶小,但所有的相位角度值均接近自然骨。

Cho^[10]通过控制凝胶率制备了注射用海藻酸

钠/PVA 共混凝胶,不管在水溶液还是在凝胶中海藻酸钠与 PVA 都表现出良好的兼容性。该凝胶在软骨细胞的生长和活动方面发挥了积极作用,可能是因为 PVA 的羟基与细胞发生特异性的相互作用。此凝胶以其可控的凝胶率,预期将应用为可注射的细胞载体;良好机械性能,将会使其在软骨再生应用方面取得突出进展。

Singh 等^[2]合成了车前子水凝胶,最佳制备条件为 1% (v/v) 丙烯酸、2% (w/v) PVA 和 1 g 车前子,应用扫描电镜(SEM)和 FTIR 考察了凝胶结构和溶胀性能。作者考察了在 pH 2.2 的缓冲液中以盐酸四环素为模型药物的凝胶的释放,证明此凝胶剂适合治疗由幽门螺杆菌引起的胃溃疡,同时已有报道说车前子可治疗溃疡性结肠炎。因此,此药物传递系统将具有双向治愈溃疡的潜力。在 pH 2.2 和 7.4 的缓冲液、蒸馏水这 3 种介质中,药物释放的扩散指数值分别为 0.774、0.576、0.858,凝胶特征常数为 8.884×10^{-3} 、 24.149×10^{-3} 、 3.989×10^{-3} 。因此,该剂型的药物释放是通过非 Fick 扩散机制发生的。

1.3 其他类型的 PVA 衍生物水凝胶 为了开发一种小口径血管移植物的抗血栓材料,Negishi 等^[11]用高静水压技术(HHP, 980 MPa)制备的 PVA-肝素凝胶,在体内缓慢释放肝素。抗凝血试验结果表明,HHP 方法不会影响被释放的肝素的抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)活性。肝素在聚合物基质中的分布比冻融凝胶更均匀,这是因为快速凝胶化的 PVA 只需要约 10 min 就可以形成凝胶。PVA 分子内与分子间氢键的形成将肝素牢牢困在其中,因此抑制了 PVA 与肝素的相分离;肝素的均匀分布诱导该复合物的形成,虽具有高膨胀率但仍使肝素从 PVA 凝胶中持续释放。结果显示,不使用任何化学试剂制备的 PVA-肝素凝胶可以作为一种有效的抗凝血材料。

Zan 等^[12]制备了聚 L-乳酸-PVA 复合凝胶,将这种复合膜上掺杂银离子,并用 NaBH_4 将其还原成银。SEM 下 PLLA-PVAgel 截面显示 PVA 凝胶层牢牢的附着 PLLA 膜。因银纳米粒子具有抗菌性能和高含水量,使得 PLLA-PVAgel/Ag 膜同时具有抗菌和降低细胞粘附性能。作者提供了一种调节凝胶的表面性质来制备机械性能良好的生物可降解材料,并设想将其应用于组织工程和生物医学设备中。

Abitbol 等^[13]应用反复冻融处理将纳米微晶纤维素(CNCS)嵌入 PVA 凝胶中,CNC 载体凝胶提高了结构稳定性和有序域的 CNCS 表征了其独特的微观结构。因纤维素的亲水性和 PVA 结晶度的降低,凝胶的吸附水量随着 CNC 含量的增加而增加。

Bakhshandeh 等^[14]将构成人工角膜的周边部分——等离子体的静电聚(ϵ -己内酯)(PCL)纳米纤维连接到一个中央光学部件的PVA水凝胶盘上,评估了此人工角膜的形态、力学性能、光的透射率和接触角,并对兔角膜缘干细胞进行细胞附着和增殖的研究。结果证实,该凝胶显示合适的物理性能、良好的生物相容性和上皮化能力,并成为角膜盲患者进行穿透性角膜移植手术的替代品。

Sukhanova 等^[15]将 δ -睡眠诱导肽(DSIP)嵌入不同结构的交联PVA凝胶中,通过体外模型确定DSIP从这些凝胶体系中释放的动力学研究。肽从大孔矩阵中的释放在3 h内完成;而在各向同性凝胶中,它的释放时间延长到33 h。本研究获得了将其他肽嵌入基于PVA矩阵凝胶的新方法,它可以作为组织工程结构的大孔水凝胶、伤口敷料和微创手术的注射性或凝固性复合物。

国内姚女兆^[16]研制了一种新型人工髓核材料——果胶/PVA水凝胶(Pectin/PVA composite, CoPP)。通过对CoPP的力学性能、溶胀性能等研究发现它是一种软而韧、缓冲载荷能力较强、渗透性好的黏弹性材料,力学特性更接近人体正常髓核,弹性模量约为2.8 MPa,有望成为理想的人工髓核材料。此凝胶人工髓核材料无细胞毒性和溶血性,对皮肤无潜在致敏和致突变作用;人工髓核植入能保留手术节段的运动功能,稳定脊柱与维持椎间盘的高度;对相邻节段运动范围和椎间盘内压无影响,从而可降低或避免相邻节段退变的发生率。CoPP凝胶人工髓核置换术可保留椎间盘高度和填充髓核空间,延缓纤维环的退变,具有潜在的临床应用价值。

2 PVA衍生物作为智能水凝胶材料的应用

2.1 pH敏感PVA/AA水凝胶

pH敏感凝胶对用药部位的pH发生响应而发生溶胶-凝胶的转变,此类体系的聚合物分子骨架中均含有大量的可解离基团,其胶凝行为是由于电荷间的排斥作用导致分子链伸展与相互缠结的结果。将PVA接枝到这一类的高分子聚合物中,使其成为具有良好生物黏附性和相容性的“智能型”材料,吸引了越来越多科研工作者的眼球。

Aboutaleb 等^[17]利用 γ 射线⁶⁰Co为交联剂制备PVA/甲基丙烯酸-明胶凝胶,运用FTIR、SEM表征其结构特性,并评估了凝胶的形态与结构的关系。在吸附凝胶中MAA的含量和不同初始进料浓度的药物共同影响下,绘制了吸附等温线。此外,为评价pH值对该凝胶中药物释放的影响,作者考察了pH 2.2、5.0和7.5下盐酸金霉素和阿莫西林三水物的

释放曲线。具有pH敏感性的新型聚电解质复合物,将是一个具有广阔前景的药物输送系统。

Wang^[18]合成了具互穿聚合物网络的PAA/三唑改性PVA凝胶,采用FTIR和DSC表征凝胶的结构。在不同pH和浓度的NaCl溶液中,进行了凝胶溶胀/去溶胀行为的研究,并用SEM进一步证实其溶胀/去溶胀机制。该凝胶具有优异的pH和离子敏感性,因此临床上应用其控制药物释放将具有不可估量的前景。

祝宝东等^[19]以马铃薯淀粉、丙烯酸(AA)、AM、PVA为原料,利用水溶液法制备PVA/淀粉接枝AA、AM互穿网络水凝胶[PVA/St-g-P(AA-AM)IPN]。FTIR分析表明,PVA与St-g-P(AA-AM)间形成较强的氢键或部分共聚反应。XRD分析表明,当PVA用量较少时,PVA能均匀的穿插于凝胶网络中,形成完善的互穿网络结构;当PVA用量过多时,有部分的PVA结晶出现。性能测试结果表明,随着PVA用量增加凝胶的吸水率先增大后减小,抗压缩强度不断升高,压缩应变持续降低,对蒸馏水的最大吸水率为650 g/g,在60 min内达到溶胀平衡,保水性良好;凝胶在pH < 4时几乎不发生溶胀,在pH = 12附近出现体积突变,表现出敏感的pH响应性。

2.2 温敏CS/PVA和PVA/AM水凝胶

壳聚糖(CS)水凝胶是一种温敏和pH敏的天然支架材料,具有良好的生物相容性、可降解性、低毒及易于加工的特点,作为药物载体广泛应用于医学、生物学等方面,还能作为细胞组织培养的支架材料。然而,纯CS凝胶因其易脆碎、机械强度较低的特点,影响了它在组织工程中进一步应用。但它和PVA混合形成的互穿网络结构,可以提高脱乙酰CS的强度和溶胀性,使得CS凝胶有着更广泛的应用。

Qi^[20]制备了可注射温敏CS/PVA复合凝胶,结果显示:热敏性CS/PVA复合凝胶不仅具有互穿网络结构、良好的机械强度和细胞相容性,并且可以被用作可注射的组织工程支架材料。Tang 等^[21]合成了新型的HA-CS/PVA复合凝胶,运用FTIR、XRD、SEM及流变学分析来表征水凝胶。凝胶结构的形成降低了HA的结晶度,且HA的加入显著增强了它的机械强度。实验研究表明新型温敏HA-CS/PVA凝胶在蛋白质传递、人工骨骼、组织工程支架材料等领域极具吸引力。

国内陈丽如^[22]以5-氟尿嘧啶(5-Fu)为模型药物,制备了CS/PVA温敏凝胶给药系统,对其性质和体外药物释放进行了研究。各处方凝胶均有一定程度的溶蚀,溶蚀速率与凝胶组成有关;当NaHCO₃、CS和PVA浓度分别为0.52 mol/L、2.0%、1.0%时

凝胶溶蚀速率最慢。5-Fu 体外释放研究表明:在 pH 7.4 磷酸盐缓冲液中于 37 °C 环境条件下,凝胶对 5-Fu 有一定的缓释作用,对于不同载药量的凝胶,释放速率随着载药量的增大而减慢。

史林峰^[23]以 PVA 分子作为主链,PVA 中的羟基为接枝点,共价接入丙烯酰胺 (AM) 单体。考察反应温度、时间、单体用量和引发剂用量对产物接枝率的影响,并通过 FTIR 表征此共聚物的化学结构。FTIR 分析确认 AM 与 PVA 发生了聚合反应;平衡溶胀测试结果分析了接枝聚合物与 PVA 的溶胀率随温度的变化关系,进一步证实了接枝共聚的反应,验证了该凝胶具有明显的温敏性能。

2.3 温敏和 pH 敏交联 PVA 水凝胶 近年来,许多学者的注意力转向聚电解质水凝胶受到的微小环境变化,如温度、pH 值等,响应并表现出不同的溶胀行为。这类水凝胶被广泛应用于各类新领域中,如控制药物释放、固定化酶系统和分离过程。最近,Zhang 等^[24]通过自由基聚合和半互穿网络技术合成了温敏及 pH 敏感 PVA/聚(N,N 二甲基丙烯酰胺-共-衣康酸)[PVA/P(DEA-co-IA)]半互穿聚合物网络水凝胶。此结构的凝胶表现出非常规的热敏特性,比如在温度的响应下有更快的去溶胀率和慢溶胀特性,同时具有优良的交替 pH 响应度。模型药物氨茶碱的释放行为,依赖于凝胶组合物和环境温度的影响。与通常的 PDI 凝胶相比,PVA/PDI 凝胶的药物释放速率较慢,预期可以在生物医学和生物技术领域中应用。

3 小结

PVA 是生物材料领域中研究最活跃的聚合物之一,许多学者将它作为一个广阔的前体材料用于制备水凝胶,广泛应用于各类医药领域中。与此同时,研究者也看到 PVA 水凝胶的发展方兴未艾,但将其转变为具有医用价值的材料以及药用辅料的道路仍任重而道远。

相信通过更多科研人员对 PVA 及其衍生物水凝胶不断的深入研究,将更多的优势挖掘出来,一定能够将其研制成具有研究价值和经济效益的药用辅料。期待 PVA 衍生物能与现今水凝胶中的优良辅料,如卡波姆、泊洛沙姆、壳聚糖等相媲美,成为更多药物在体内传递的载体材料。

【参考文献】

[1] Sailaja GS;Sreenivasan K, Yokogawa Y, *et al.* Bioinspired mineralization and cell adhesion on surface functionalized PVA films [J]. *Acta Biomater*, 2009, 5(5):1647.

[2] Singh B, Sharma V. Design of psyllium-PVA-acrylic acid based novel hydrogels for use in antibiotic drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2010, 389:94.

[3] AL-Sabagh AM, Abdeen Z. Preparation and characterization of hydrogel based on PVA cross-linked by different cross-linkers used to dry organic solvents [J]. *J Polym Environ*, 2010, 18: 576.

[4] Otsuka E, Sugiyama M, Suzuki A. Formation and destruction of physical crosslinks by mild treatments in chemically crosslinked PVA gels [J]. *Polym Bull*, 2010, 10:1007.

[5] Wang JQ, Satoh M. Water properties in a novel thermoswelling PVA derivative hydrogel as studied by NMR and FTIR [J]. *Langmuir*, 2010, 26(16): 13607.

[6] Padavan DT, Hamilton AM, Millon LE, *et al.* Synthesis, characterization and in vitro cell compatibility study of a PAA graft/cross-linked PVA hydrogel [J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7:258.

[7] Alves MH, Young CJ, Bozzetto K, *et al.* Degradable, click PVA hydrogels; characterization of degradation and cellular compatibility [J]. *Biomed Mater*, 2011, 7:1.

[8] Artyukhov AA, Shtilman MI, Kuskov AN, *et al.* Macroporous polymeric hydrogels formed from acrylate modified PVA macromers [J]. *Eur Polym J*, 2011, 10(18):667.

[9] Pan YS, Xiong DS, Gao F. Viscoelastic behavior of no-HA reinforced PVA gel biocomposites as an articular cartilage [J]. *J Mater Sci*, 2008, 19:1963.

[10] Cho SH, Lim SM, Han DK, *et al.* Time-dependent alginate/PVA hydrogels as injectable cell carriers [J]. *J Biomater Sci-Polym E*, 2009, 20:863.

[11] Negishi J, Nam KW, Kimura TS, *et al.* High-hydrostatic pressure technique is an effective method for the preparation of PVA-heparin hybrid gel [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 41:617.

[12] Zan XJ, Kozlov M, McCarthy TJ, *et al.* Covalently attached, silver-doped PVA hydrogel films on Poly(L-lactic acid) [J]. *Biomacromolecules*, 2010, 11:1082.

[13] Abitbol T, Johnstone T, Quinn TM, *et al.* Reinforcement with cellulose nanocrystals of PVA hydrogels prepared by cyclic freezing and thawing [J]. *Soft Matter*, 2011, 7:2373.

[14] Bakhshandeh H, Soleimani M, Hosseini SS, *et al.* Poly (ϵ -caprolactone) nanofibrous ring surrounding a PVA hydrogel for the development of a biocompatible two-part artificial cornea [J]. *Int J Nanomed*, 2011, 6:1509.

[15] Sukhanova TV, Artyukhov AA, Prudchenko IA, *et al.* Entrapment and in vitro release of delta-sleep inducing peptide from polymer hydrogels based on modified PVA [J]. *Biomedical Chemistry*, 2012, 6(2): 149.

[16] 姚女兆. 果胶/PVA 复合水凝胶人工髓核的实验研究 [D]. 南方医科大学, 2010.

[17] Aboutaleb MF, Ismail SA, El-kelesh NA. Radiation synthesis and characterization of PVA/MAA-GEL hydrogel for vitro drug delivery [J]. *J Macromol Sci B*, 2009, 46:170.

[18] Wang B, Liu MZ, Chen ZB, *et al.* Preparation, characterization and controlled release investigation of interpenetrating polymer networks of PAA/triazole modified PVA [J]. *Int J Pharm*, 2007, 331:19.

3.2 体外抗真菌活性和构效关系 所有目标化合物对所测真菌均显示不同程度的抗真菌活性, 化合物对念珠菌及新隐菌的活性强于其它菌株(表 1)。化合物 6d 和 6h 对白念珠菌的活性优于阳性对照药氟康唑。所有目标化合物对烟曲霉菌及浅部真菌(石膏状孢子菌和红色毛癣菌)的活性都较差。化合物 6d, 6g, 6h 显示了广谱抗真菌活性, 对所测试的 9 种致病真菌具有中度至良好的

抑制活性。构效关系结果显示, 在唑类抗真菌药物 C1 位置上引入甲基是可行的。酰胺类化合物活性强于磺酰胺类。在酰胺类化合物中, 芳香基脂肪族酰胺类化合物活性优于芳香酰胺类化合物。对氟苄基取代衍生物 6e 具有最好的活性和抗真菌谱。某些真菌的抑菌活性优于或相当于氟康唑。目标化合物有待于结构进一步改造, 以提高其抗真菌活性。

表 1 目标化合物的体外抗真菌活性 (MIC, g/ml)

化合物	白色念珠菌	近平滑念珠菌	热带念珠菌	新型隐球菌	烟曲霉菌	裴氏着色真菌	红色毛癣菌	石膏状小孢子菌	申克氏孢子丝菌
6a	32	>64	32	>64	>64	>64	32	>64	32
6b	8	16	>64	16	32	32	8	32	16
6c	16	>64	32	>64	>64	32	32	>64	16
6d	2	8	2	32	32	32	8	32	8
6e	16	>64	>64	>64	>64	4	8	32	32
6f	>64	>64	32	>64	>64	>64	16	>64	>64
6g	16	32	32	32	32	32	8	16	16
6h	4	16	8	32	32	32	2	16	16
7a	32	32	32	>64	>64	>64	16	32	32
7b	>64	>64	32	>64	>64	>64	16	>64	>64
7c	>64	>64	>64	16	32	>64	8	32	>64
7d	32	>64	>64	>64	32	>64	32	>64	32
氟康唑	8	16	8	8	32	8	4	8	32

4 结论

基于三唑类抗真菌药物与靶酶的作用模式, 合理设计并合成了 12 个 C1 位置甲基取代并含酰基哌嗪侧链的新型三唑醇类化合物, 并测试其抗真菌活性。目标化合物均显示了中度至优良的抗真菌活性, 部分化合物对白色念珠菌的活性优于对照药氟康唑, 值得进一步深入构效关系研究。

【参考文献】

- [1] Sheng C, Zhang W. New lead structures in antifungal drug discovery[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(5): 733.
 [2] Sheng C, Zhang W, Zhang M, et al. Homology modeling of lanosterol 14-demethylase of *Candida albicans* and *Aspergillus fu-*

migatus and insights into the enzyme-substrate interactions[J]. *J Biomol Struct & Dyn*, 2004, 22(1):91.

- [3] Sheng C, Wang W, Che X, et al. Improved model of lanosterol 14 α -demethylase by ligand-supported homology modeling: validation by virtual screening and azole optimization. *ChemMedChem*[J]. 2010, 5(3): 390.
 [4] Sheng C, Miao Z, Ji H, et al. Three-dimensional model of lanosterol 14 α -demethylase from *Cryptococcus neoformans*: active-site characterization and insights into azole binding[J]. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009, 53(8):3487.
 [5] Sheng C, Zhang W, Ji H, et al. Structure-based optimization of azole antifungal agents by CoMFA, CoMSIA and molecular docking[J]. *J Med Chem*, 2006, 49(8):2512.

[收稿日期]2012-09-08

[修回日期]2012-11-14

(上接第 172 页)

- [19] 祝宝东, 孟静, 王鉴, 等. PVA/淀粉接枝 P(AA-AM) 互穿网络水凝胶的合成与性能研究[J]. *科学技术与工程*, 2011, 11(10): 2234.
 [20] Qi BW, Yu AX, Zhu SB, et al. The preparation and cytocompatibility of injectable thermosensitive CS/PVA hydrogel[J]. *Med Sci*, 2010, 30(1): 89.
 [21] Tang YF, Du YM, Li Y, et al. A thermosensitive CS/PVA hydrogel containing hydroxyapatite for protein delivery[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2009, 91(4): 953.

[22] 陈丽如. CS/PVA 温敏性水凝胶给药系统的研究[D]. 河北大学, 2011.

[23] 史林峰. PVA/AM 接枝共聚物水凝胶的制备及表征[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(21): 3919.

[22] Zhang NY, Shen YG, Li XQ, et al. Synthesis and characterization of thermoand pH-sensitive PVA/poly(N, N-diethylacrylamide-co-itaconic acid) semi-IPN hydrogels[J]. *Biomed Mater*, 2012, 7:1.

[收稿日期]2012-09-17

[修回日期]2013-01-25