

分类号：TS103.8

单位代码：10363

密 级：公 开

学 号：2210420115

题 目 接枝淀粉纳米纤维膜的制备及其药物
缓释应用性能研究

英文并列

题 目 PREPARATION OF GRAFTED STARCH
NANOFIBER MEMBRANES AND THEIR DRUG
SUSTAINED-RELEASE PROPERTY

学生姓名： 吴宇洁

校内导师： 李伟（教授）

校外导师： 鲁育豪（企业导师）

专 业： 材 料 与 化 工

研究方向： 先进纤维及纺织印染加工技术

论文答辩日期： 2024 年 5 月 24 日

安徽工程大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：我恪守学术道德，崇尚严谨学风。所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已明确注明和引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品及成果的内容。论文为本人亲自撰写，我对所写的内容负责，并完全意识到本声明的法律后果由本人承担。

学位论文作者签名：

日期： 年 月 日

安徽工程大学学位论文版权使用授权书

学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅或借阅。本人授权安徽工程大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

保密 ☐，在 年解密后适用本版权书。

本学位论文属于

不保密 ☒。

学位论文作者签名：

指导教师签名：

日期： 年 月 日

日期： 年 月 日

接枝淀粉纳米纤维膜的制备及其药物缓释应用性能研究

摘 要

淀粉作为优良的载体，具备无毒、无害、价格低廉的优点。纳米级淀粉载体有多种的制备形式，但仍存在载体直径大及分布范围宽的缺点。此外，目前存在的淀粉载体，由于其高度亲水性，导致其缓控释效果不佳。

甲基丙烯酸羟乙酯（HEMA）具有疏水的酯基，且常用于合成医用高分子材料，为提高淀粉在医药领域的发展，本文首先以 HEMA 为接枝单体，在 Fe^{2+} - H_2O_2 氧化还原体系下对高直链淀粉（HACS）进行接枝共聚反应，制备了具有不同接枝率（ R_g ）的高直链玉米淀粉接枝聚甲基丙烯酸羟乙酯（HACS-*g*-PHEMA），进一步制备了其载阿司匹林（AS）药物的纳米纤维载药膜，对 HACS-*g*-PHEMA 及其载药膜进行了表征及性能测试。研究发现，相较于 HACS 载药膜，HACS-*g*-PHEMA 载药膜的纤维平均直径减小，水蒸气透过率、溶胀率也有所减小，当 $R_g=6.56\%$ 时，载药膜孔隙率达到最高值且处于理想范围之内；对载药膜药物释放行为的研究发现，由于纤维膜与释放介质之间的浓度梯度差，HACS 载药膜和 HACS-*g*-PHEMA 载药膜，均有突释现象存在，且属于 Fick 扩散机制，但随着 R_g 的增加，突释现象有所缓解，所以经过接枝变性处理得到的 HACS-*g*-PHEMA 的药物缓释等性能优于 HACS。

为进一步减少 HACS-*g*-PHEMA 载药膜在药物释放中突释现象的产生，提高淀粉作为药物载体的应用，并赋予其抗菌性能，进一步以 3-氯-2-羟丙基三甲基氯化铵为醚化剂，对 $R_g=6.56\%$ 的 HACS-*g*-PHEMA 进行醚化处理，得到了不同阳离子取代度（ DS_h ）的醚化-高直链玉米淀粉接枝聚甲基丙烯酸羟乙酯（QHACS-*g*-PHEMA）

样品，并制备不同 DS_h 的载 AS 纳米纤维膜，以 HACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$) 作对比，探讨不同 DS_h 对其药物缓释、抗菌等性能的影响。结果表明，随着阳离子取代基的引入，纤维平均直径逐渐减小，孔隙率、溶胀率和水蒸气透过率增加；QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的突释现象得到缓解，药物可持续释放达到 72h，且均属于 Fick 扩散行为；此外，醚化处理可使 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜具有阳离子特性，也使其具备优异的抗菌效果，其对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌率均在 90% 以上。综合以上结果，推荐 QHACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$, $DS_h=0.030$) 作为药物载体使用为宜。

为进一步探讨不同载药率是否对纳米纤维膜性能产生影响，对上部分优选出的 QHACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$, $DS_h=0.030$) 与不同质量分数 (0%、5%、10%、15%、20%) 的 AS 共混，制备出载药率分别为 3.56%、7.19%、9.26%、15.23% 的纳米纤维载药膜，考察了载药率对载药膜的结构及性能的影响。结果表明，在低载药率 3.56% 和 7.19% 下，QHACS-*g*-PHEMA 的缓释效果更佳，对抗菌效果影响不大；随着载药率的增加，纤维直径先减小后增大，溶胀性能、孔隙率以及水蒸气透过率呈现先增大后减小的趋势；当载药率为 7.19% (AS 质量分数为 10%) 时，载药膜的综合性能最好。

为验证所制备 QHACS-*g*-PHEMA 替代聚乙烯醇 (PVA) 的可行性，选用 QHACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$, $DS_h=0.03$) 与 PVA 以 100/0、80/20、60/40、40/60、20/80 的比例进行共混，并以 AS 质量分数为 10% 为条件，进行纳米纤维载药膜的制备，探究不同共混比下载药膜结构及性能的影响变化。研究发现，当共混比增大时，载药膜纤维直径变小，甚至出现梭形串珠情况，其溶胀性能有所降低，孔隙率、水蒸气透过率增大。PVA 的加入使得 AS 累计释放速率变快。当共混比为 100/0、80/20 和 60/40 时，前 2h 药物释放没有突释现象并且累计释放速率接近；当共混比为 100/0 时，药物缓释时间可达到 72h，可以实现药物的长期释放。综合考虑，QHACS-*g*-PHEMA 可以对 PVA 进行良好替代。

关键词：接枝淀粉；纳米纤维；阿司匹林；药物缓释；聚乙烯醇

PREPARATION OF GRAFTED STARCH NANOFIBER MEMBRANES AND THEIR DRUG SUSTAINED-RELEASE PROPERTY

ABSTRACT

As an excellent carrier, starch has the advantages of being non-toxic, harmless, and inexpensive. There are various methods for preparing nanoscale starch carriers, but the starch carriers have the disadvantages of large diameter and wide distribution range. In addition, the current starch carriers have poor sustained and controlled release effects due to their high hydrophilicity.

Hydroxyethyl methacrylate (HEMA) has hydrophobic ester groups and is commonly used to synthesize medical polymer materials. To improve the development of starch in the pharmaceutical field, this article first used HEMA as a grafting monomer and conducted its graft copolymerization with high amylose starch (HACS) using the Fe^{2+} - H_2O_2 redox system to prepare HACS grafted polyhydroxyethyl methacrylate (HACS-*g*-PHEMA) with different grafted rates (R_g). Furthermore, the nanofiber drug-loaded membranes with aspirin (AS) were prepared, and the structural characterization and performance testing of HACS-*g*-PHEMA and its drug-loaded membranes were carried out. The research found that compared to the HACS drug-loaded membrane, the average fiber diameter of HACS-*g*-PHEMA drug-loaded membranes decreased, and the water vapor permeability and swelling rate also decreased. When R_g was 6.56%, the porosity of the drug-loaded

membrane reached the highest value and was within the ideal range. Research on the drug release behavior of drug-loaded membranes had found that due to the concentration gradient difference between the fiber membrane and the release medium, both HACS and HACS-*g*-PHEMA drug-loaded membranes exhibited burst release phenomena, which belonged to Fick diffusion. However, the burst release phenomenon was alleviated with the increase of R_g . Therefore, the drug release performance of HACS-*g*-PHEMA obtained through grafting treatment was better than that of HACS.

Secondly, to further reduce the occurrence of the sudden release of HACS-*g*-PHEMA drug-loaded membranes during drug release, improving the application of starch as a drug carrier, and endowing it with antibacterial properties, 3-chloro-2-hydroxypropyltrimethylammonium chloride was further used as an etherification agent to etherify HACS-*g*-PHEMA with $R_g=6.56\%$, for preparing quaternized HACS-*g*-PHEMA (QHACS-*g*-PHEMA) samples with different degrees of substitution (DS_h). The QHACS-*g*-PHEMA drug-loaded membranes with different DS_h were prepared and compared with HACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$) to explore the effects of different DS_h on the drug sustained-release, antibacterial and other properties. The experimental results showed that with the introduction of cationic substituents, the average fiber diameter gradually decreased, while porosity, swelling rate, and water vapor permeability increased; The sudden release phenomenon of QHACS-*g*-PHEMA drug-loaded membranes had been alleviated, and the drug AS can be sustainably released for 72 hours, all of which belonged to Fick diffusion behavior. In addition, etherification treatment could endow the QHACS-*g*-PHEMA drug-loaded membranes with cationic properties and excellent antibacterial effects. The antibacterial

rates against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* are both above 90%. Based on the above results, using QHACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$, $DS_h=0.030$) as a drug carrier was recommended.

Then, to further explore whether different drug loading rates had an impact on the performance of nanofiber membranes, a series of nanofiber membranes with different drug loading rates were prepared by blending QHACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$, $DS_h=0.030$) selected in Chapter 3 with different mass ratios (0%, 5%, 10%, 15%, 20%) of AS to prepare nanofiber drug-loaded membranes with drug loading rates of 3.56%, 7.19%, 9.26%, and 15.23%, respectively. The influence of drug loading rates on the structure and properties of drug-loaded membranes was estimated. The results indicated that QHACS-*g*-PHEMA had better drug sustained-release effects at low drug loading rates of 3.56% and 7.19%, and its antibacterial effect was not significantly affected. As the drug loading rate increased, the fiber diameter decreased and then increased. Swelling performance, porosity, and water vapor permeability showed a trend of first increasing and then decreasing. When the drug loading rate was 7.19% (AS mass fraction was 10%), the comprehensive performance of the drug-loaded membrane was the best.

Finally, to verify the feasibility of QHACS-*g*-PHEMA as a substitute for PVA, QHACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$, $DS_h=0.030$) was blended with polyvinyl alcohol (PVA) in the ratios of 100/0, 80/20, 60/40, 40/60, 20/80, and the preparation of nanofiber drug-loaded membranes was conducted under an AS mass fraction of 10%. The influence of different blending ratios on the structure and properties of drug-loaded membranes was assessed. The research found that as the blending ratio increased, the fiber diameter of the drug-loaded membrane decreased, and bead-like structures appeared, resulting in reduced swelling performance and

increased porosity and water vapor permeability. The addition of PVA accelerated the cumulative release rate of AS. When the blending ratios were 100/0, 80/20, and 60/40, there was no sudden release phenomenon during the first 2 hours of drug release and the cumulative release rate was close; When the blending ratio was 100/0, the drug release time could reach 72 hours, which could achieve long-term drug release. Considering all factors, QHACS-*g*-PHEMA could provide a good alternative to PVA.

WU Yujie (Materials and Chemical Engineering)

Supervised by LI Wei

KEYWORDS: grafted starch; nanofibers; aspirin; drug sustained-release; polyvinyl alcohol

目 录

摘 要.....	IV
ABSTRACT.....	VII
目 录.....	XI
第 1 章 绪 论.....	1
1.1 静电纺丝技术.....	1
1.1.1 静电纺丝简介.....	1
1.1.2 静电纺丝的原理.....	1
1.1.3 静电纺丝的研究现状.....	2
1.2 淀粉的静电纺丝技术及应用研究.....	3
1.2.1 淀粉材料概述.....	3
1.2.2 淀粉静电纺丝研究进展.....	6
1.3 淀粉静电纺纳米纤维膜作为药物载体的应用.....	7
1.3.1 药物载体的概述.....	7
1.3.2 淀粉基药物载体的研究现状.....	7
1.4 课题研究意义及主要研究内容.....	8
1.4.1 研究意义.....	8
1.4.2 课题研究内容.....	9
第 2 章 HACS- <i>g</i> -PHEMA 及其纳米纤维载药膜的制备与性能研究	11
2.1 引言.....	11
2.2 实验部分.....	12
2.2.1 实验材料与仪器.....	12
2.2.2 HACS- <i>g</i> -PHEMA 的制备	13
2.2.3 HACS- <i>g</i> -PHEMA 纳米纤维载药膜的制备	14
2.2.4 HACS- <i>g</i> -PHEMA 的表征	14
2.2.5 HACS- <i>g</i> -PHEMA 纳米纤维载药膜的表征与性能测试	15
2.3 结果与讨论.....	17

2.3.1 HACs-g-PHEMA 化学结构分析	17
2.3.2 HACs-g-PHEMA 的 R_g 结果分析	17
2.3.3 HACs-g-PHEMA 表观形貌分析	18
2.3.4 HACs-g-PHEMA 载药膜表观形貌分析	19
2.3.5 HACs-g-PHEMA 载药膜化学结构分析	21
2.3.6 HACs-g-PHEMA 载药膜 XRD 结果分析	22
2.3.7 HACs-g-PHEMA 载药膜孔隙率结果分析	22
2.3.8 HACs-g-PHEMA 载药膜润湿性结果分析	23
2.3.9 HACs-g-PHEMA 载药膜溶胀性能结果分析	24
2.3.10 HACs-g-PHEMA 载药膜水蒸气透过率结果分析	25
2.3.11 HACs-g-PHEMA 载药膜药物缓释性能结果分析	25
2.4 本章小结	28
第 3 章 QHACs-g-PHEMA 纳米纤维载药膜的制备与性能研究	30
3.1 引言	30
3.2 实验部分	30
3.2.1 实验材料与仪器	30
3.2.2 QHACs-g-PHEMA 的制备	31
3.2.3 QHACs-g-PHEMA 纳米纤维载药膜的制备	32
3.2.4 QHACs-g-PHEMA 的表征	32
3.2.5 QHACs-g-PHEMA 纳米纤维载药膜的表征与性能测试	33
3.3 结果与讨论	34
3.3.1 QHACs-g-PHEMA 元素组成分析	34
3.3.2 QHACs-g-PHEMA 取代度结果分析	35
3.3.3 QHACs-g-PHEMA 表观形貌分析	35
3.3.4 QHACs-g-PHEMA 载药膜表观形貌分析	36
3.3.5 QHACs-g-PHEMA 载药膜孔隙率结果分析	37
3.3.6 QHACs-g-PHEMA 载药膜润湿性结果分析	38
3.3.7 QHACs-g-PHEMA 载药膜溶胀性能结果分析	38
3.3.8 QHACs-g-PHEMA 载药膜水蒸气透过率结果分析	39

3.3.9 QHACS- <i>g</i> -PHEMA 载药膜药物缓释结果分析	39
3.3.10 QHACS- <i>g</i> -PHEMA 载药膜抗菌性能结果分析	41
3.4 本章小结.....	42
第 4 章 载药率对 QHACS- <i>g</i> -PHEMA 纳米纤维载药膜性能的影响	44
4.1 引言.....	44
4.2 实验部分.....	44
4.2.1 实验材料与仪器.....	44
4.2.2 载药率不同的 QHACS- <i>g</i> -PHEMA 纳米纤维载药膜的制备	44
4.2.3 载药膜的结构表征与性能测试.....	45
4.3 结果与讨论.....	45
4.3.1 载药率结果分析.....	45
4.3.1 表观形貌分析.....	46
4.3.3 孔隙率结果分析.....	48
4.3.4 润湿性结果分析.....	48
4.3.5 溶胀性能结果分析.....	49
4.3.6 水蒸气透过率结果分析.....	50
4.3.7 药物缓释性能结果分析.....	51
4.3.8 抗菌性能结果分析.....	53
4.4 本章小结.....	55
第 5 章 QHACS- <i>g</i> -PHEMA 对 PVA 的替代性研究.....	56
5.1 引言.....	56
5.2 实验部分.....	56
5.2.1 实验材料与仪器.....	56
5.2.2 QHACS- <i>g</i> -PHEMA/PVA 纳米纤维载药膜的制备	56
5.2.3 QHACS- <i>g</i> -PHEMA/PVA 纳米纤维载药膜的表征与性能测试.....	57
5.3 结果与讨论.....	57
5.3.1 表观形貌分析.....	57
5.3.2 孔隙率结果分析.....	59
5.3.3 润湿性结果分析.....	59

5.3.4 溶胀性能结果分析.....	60
5.3.5 水蒸气透过率结果分析.....	61
5.3.6 药物缓释性能结果分析.....	62
5.4 本章小结.....	64
第 6 章 结论与展望.....	66
6.1 主要结论.....	66
6.2 展望.....	68
参考文献.....	69
攻读学位期间发表的论文及专利申请目录.....	77
致 谢.....	78

第 1 章 绪 论

1.1 静电纺丝技术

1.1.1 静电纺丝简介

近年来，有多种制备纳米纤维的方法，但存在设备的复杂、工艺的不可控、纺丝范围、价格、产率以及纤维尺度大小（如表 1-1）的问题，具有一定的局限性。而静电纺丝技术制备出的纳米纤维膜具有直接性和连续性，其比表面积一般在 $40\text{m}^2/\text{g}$ 左右（传统纤维则一般为 $0.4\text{m}^2/\text{g}$ ）。研究者们十分重视静电纺丝技术具有连续且大规模生产纳米纤维的潜力。

静电纺丝技术是一种通过在聚合物溶液中施加额外电场来制备纳米纤维的技术。Kenawy 等人^[1]首次将静电纺丝技术应用于药物领域，制备能够将盐酸四环素缓慢释放的载药纤维。从此，纳米纤维在药物工程领域得到广泛应用，大量研究者对具有药物缓释能力的载药纤维进行了广泛的研究。

表 1-1 目前纳米纤维的几种主要制备方法及比较^[2]

Tab. 1-1 Several main preparation methods and comparisons of nanofibers currently used

技术方法	技术水平	工艺可控性	可重复性	可操作性	纤维尺度可控性
拉伸法	实验室	×	√	√	×
模板合成法	实验室	×	√	√	√
相分离法	实验室	×	√	√	×
自组装法	实验室	×	√	×	×
静电纺丝法	实验室 (有望产业化)	√	√	√	√

1.1.2 静电纺丝的原理

静电纺丝技术的原理如图 1-1 所示。具体步骤如下：首先，选择合适的有机溶剂溶解聚合物材料，制成均匀的溶液，再以恒定速度推动注射器驱动器。在外部电场的作用下，注射器针头的液滴表面会带有电荷，并在综合电场力和重力影响迫使聚合物克服自身粘弹力和表面张力而被挤出喷丝头，针头处的液滴变成圆锥形即泰勒锥^[3]。带电的聚合物溶液会从泰勒锥间断喷出形成射流，射流在空气中飞向接地的金属滚轮。在此过程，射流的伸长、细化、有机溶剂的挥发同时发生，最终形成直径较小的纤维，这些纤维被滚筒收集器收集，形成纤维膜^[4]。

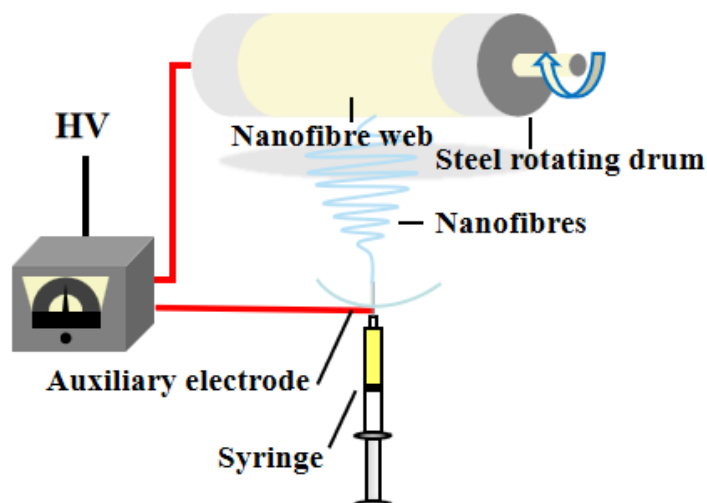


图 1-1 静电纺丝原理图

Fig. 1-1 Schematic diagram of electrospinning

1.1.3 静电纺丝的研究现状

静电纺丝技术以其独特的工艺制备出比表面积大、孔隙率高的纤维,在食品、纺织、生物、制药等领域具有良好的发展前景^[40]。现已对高聚物的静电纺丝进行了大量的研究。

快速溶解型的释放系统可以增强药物溶解度,控制药物浓度、靶点和快速释放,对药物的给药十分重要,所以,Zhang 等人^[5]通过静电纺丝制备了同时释放氯化胆碱、甘露糖、蜂蜜和阿司匹林的快速溶解给药系统,在口腔黏膜释放系统和快速溶解口服释放系统中具有比较大的潜力,为技术设计简单和可降解的传递机制提供了一个新思路。

为提高纳米纤维膜的力学性能和良好的生物相容性,刘星辰等人^[6]利用静电纺丝法将胶原蛋白肽与普鲁兰共混纳米纤维膜,得到胶原蛋白肽含量对溶液电导率影响显著,在胶原蛋白肽/普鲁兰配比为 60/40 时可以得到均匀度高的纳米纤维,平均直径为 300nm,纤维膜的应力、应变值与 COP 含量成反比。拟合结果显示,胶原蛋白肽与普鲁兰之间的分子间相互作用力以分子间氢键为主,纳米纤维膜 DSC 曲线上的热焓值较单一成分小,热稳定性得到改善。

为了减轻患者痛苦,加速伤口愈合,王译泽等人^[7]以聚丙烯腈(PAN)为原料、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂,通过溶液静电纺丝法制备了一种负载马齿苋提取物(POE)的 PAN/POE 纳米纤维膜,纳米纤维膜具有良好的力学性

能、润湿性、体外药物释放性，满足作为伤口敷料的基本要求。Koyyada 等人^[8]利用了静电纺丝技术制备了以羧甲基瓜尔胶、还原氧化石墨烯、PVA 为原料的纳米纤维，其孔隙率高、保水力强。

为避免药物在胃肠道的快速吸附，提高生物利用度，延长药物作用时间，Sun 等人^[9]采用乳液静电纺丝技术制备了载药聚丙烯腈纳米纤维，所制备的纳米纤维具有有效的经皮缓释行为，最佳药物累积量在 24h 内达到 61%。纳米纤维构件具有良好的柔韧性和较高的拉伸强度（7.93MPa），有利于其在透皮给药中的应用潜力。

为实现纳米纤维膜中抗菌剂的长效稳定释放，陈勇等人^[10]采用优化工艺条件简化了不饱和季铵盐产物的纯化步骤，抗菌共聚物与氯化聚丙烯溶解复合后采用静电纺丝技术制备得到纳米纤维，其平均直径在 300nm 以下，相比熔喷纤维直径更小、表面积更大。通过浸提试验分析得出纤维膜的溶出率低于 0.001%，可避免类似小分子季铵盐迁出富集的风险，使其具有持久抗菌的能力。3 种细菌抗菌性能测试结果表明，抗菌聚丙烯纳米纤维具有广谱抗菌能力，在空气过滤、水净化和医用防护领域应用潜力较大。

综上所述，纳米纤维因其独特的性能，可模拟天然细胞外基质的结构和生物功能，展现出极大的应用潜力；鉴于人体组织和器官结构与纳米纤维颇为相似，这为纳米纤维在组织修复和器官再生中的应用提供了可能；另外，相较于传统的纤维生产方法，静电纺丝技术制备的纳米纤维具有显著的优势，包括具有孔隙率高、比表面积大等特性，这些特性使得纳米纤维在药物缓释和创伤修复等领域得到了广泛应用。随着纳米技术的不断进步，静电纺丝技术也受到了广泛关注，并成为制备纳米级纤维的热门技术之一。

1.2 淀粉的静电纺丝技术及应用研究

1.2.1 淀粉材料概述

淀粉是一种来源丰富、价格低廉、环境友好的天然高聚物^[11]，葡萄糖分子脱水聚合，是细胞中最常见的碳水化合物储存形式^[12]。淀粉以颗粒的方式广泛存在于谷类、豆类、薯类等主要农作物的根、茎、叶、果实等器官中。淀粉的化学结构式为 $(C_4H_{10}O_5)_n$ ，经逐步水解可由麦芽糖变成葡萄糖^[13]。淀粉是一种世界公认的绿色环保原料，符合现代可持续发展的策略，因其来源广、价格低、生物

相容性好等优点，已被广泛用于现代工业，被众多研究者们开发应用，具有很高的研究价值。

通常情况下，直链淀粉和支链淀粉两种多聚糖组成了淀粉。直链淀粉是由 α -(1, 4) 糖苷键连接的一种线性多聚物，呈弯曲螺旋形状（见图 1-2），分子量在 10^5 - 10^6 g/mol 之间^[14]。支链淀粉的主链通过 α -(1, 4) 糖苷键连接，形成一条较短的主链，再通过 α -(1, 6) 糖苷键连接多条支链，形成树枝状的分化分子结构（见图 1-3）。高直链玉米淀粉是指直链淀粉含量超过总淀粉的 50%^[15]，由于其结构特征、理化性质的特殊性，使得其变性后在生物材料、可降解塑料的利用上具有更大的优势。

淀粉分子中存在着大量的羟基，在每个脱水葡萄糖单元上的 2, 3, 6 号碳上均含有羟基，羟基间存在大量的分子内、分子间的氢键，使得淀粉分子链紧密相连，分子链难以运动。淀粉的结构和性能上的缺陷，限制了其在工业中的应用。因此，研究者们采用变性淀粉的方式克服，使其更好地应用。

淀粉的变性常采用物理、化学、生物及复合变性的方法^[16]，其中化学变性方法应用最为广泛。研究者们利用化学变性，将具有特殊功能的官能团引入淀粉分子链中，利用官能团的特性来弥补淀粉本身的不足，拓展了其应用领域。根据淀粉化学变性后分子结构的变化，分为转化淀粉、淀粉衍生物和接枝淀粉 3 大类^[17]。转化淀粉：借助盐酸、过氧化氢等化学试剂或直接加热的手段，来改变淀粉的分子结构，连接脱水葡萄糖单元的糖苷键发生断裂分解，降低了淀粉大分子的聚合度；淀粉衍生物：通过与淀粉的游离羟基发生取代反应，引入特定的化学基团。这些化学基团不仅改善了淀粉原有的性能，更增强了其适用性；接枝淀粉：通过淀粉与烯烃类单体之间的接枝共聚反应，单体结构单元相互连接，形成了聚合物接枝支链，这种连接可兼具两者的优点^[18]。

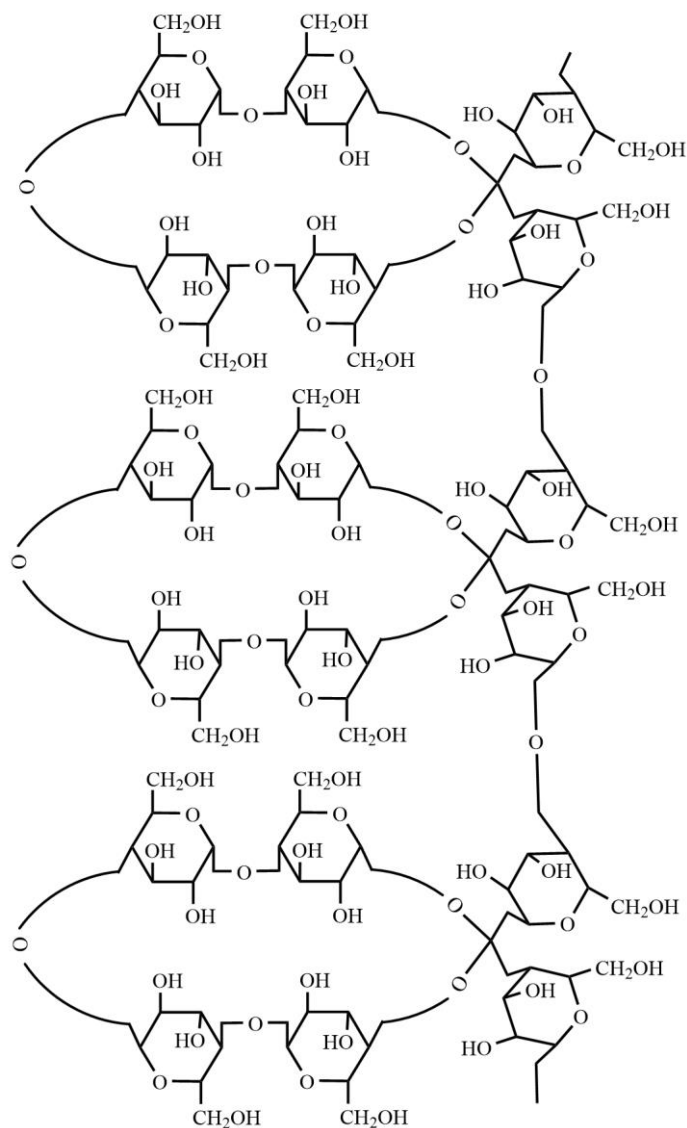


图 1-2 直链淀粉的空间结构

Fig.1-2 Spatial structure of linear amylose

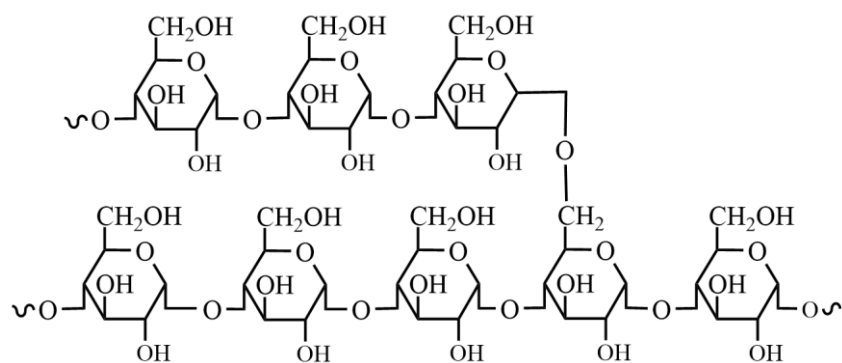


图 1-3 支链淀粉的分子结构

Fig.1-3 Molecular structure of amylopectin

关于淀粉接枝共聚物分子结构与其高温下特性间的关系,国内外已进行了相关的研究。Zhu^[19,20]考察了接枝共聚变性对淀粉粘合特性的影响,研究发现所采

用的接枝共聚变性能赋予淀粉优良的高温粘合特性。Shen 等^[21]采用自由基接枝共聚法制备了两性淀粉接枝共聚物，显著提高了淀粉高温下对纤维的粘合性。Djordjevic 等^[22]采用马铃薯淀粉、丙烯酰胺、偶氮二异丁腈进行接枝共聚反应，以提高淀粉接枝共聚物的使用特性。祝忠秋^[23]合成季铵盐阳离子型淀粉接枝共聚物以提高淀粉对纤维的高温粘合性。另外，在改善淀粉使用特性方面，一些国外学者探讨了淀粉接枝变性对淀粉使用特性的影响，明确了淀粉接枝变性在改善淀粉使用特性方面具有重要作用^[24-26]。此外，有报道发现淀粉接枝共聚物中少量接枝支链的存在就能够使淀粉的应用性能获得较大幅度的改善^[27]。为此，本课题中我们提出借助化学接枝变性方法来克服淀粉自身的结构缺陷问题，提升其使用价值。

1.2.2 淀粉静电纺丝研究进展

目前，淀粉主要与具有一定生物相容性的高聚物进行共混^[28]，如：纤维素、PCL、PVA 等，来进行静电纺丝纳米纤维的制备及性能研究。Cao 等人^[29]研究了淀粉分子结构参数与电纺丝评价指标和纺丝液性能之间的关系，结果表明：支链淀粉短支链含量较低、支链淀粉长支链较高或分支程度较低，静电纺丝液的粘度降低，导致静电纺丝过程中的平均液滴数减少。直链淀粉和支链淀粉的分子大小以及直链淀粉链的平均聚合度都与纺丝液的剪切粘度和表面张力有关，从而影响了纤维的平均直径。Kong 等人^[30,31]以 DMSO/水为溶剂制备了纯淀粉纤维，并研究了不同种类淀粉的流变性和静电可纺性。孙复钱等人^[32]制备了聚乙烯醇/氧化淀粉/二氧化钛复合纳米纤维膜，二氧化钛的含量影响其纤维表面粗糙程度，纤维平均直径为 183-222nm 之间，材料结晶度在 30.73-16.78%之间。Martins 等人^[33]使用玉米淀粉和聚己内酯（30/70）的共混物制备了多空网状支架，可以很好的运用到组织工程中。丁海琴等人^[34]以纯水、辛烯基琥珀酸淀粉（OSA）和聚乙烯醇（PVA）为基质制备纳米纤维膜，结果表明，当 OSA 与 PVA 质量比低于 6:4 时，制备的纳米纤维膜均匀、连续、无缺陷。

目前，淀粉静电纺纳米纤维的研究有一定的进展。但由于淀粉本身的结构，制备的纤维强度和韧性较低，限制了淀粉基纤维的应用。学者们将纳米制备技术引入到淀粉的性能改善和应用中，为提高淀粉的性能和扩大适用范围做出贡献。OKTAY 等人^[35]用聚乙烯-马来酸酐(PE-co-MA)做酯化剂，使淀粉中的羟基发生

酯化反应，并成功制备了淀粉基网状结构纳米纤维，PE-co-MA-淀粉纳米纤维具有很高的比表面积和均匀的纳米孔。Sun 等人^[36]以淀粉和丙烯腈为原料，制备淀粉接枝聚丙烯腈纳米纤维膜，纤维的强度与纯 PAN 纤维的强度相似。张忠庆^[37]用木薯淀粉和魔芋葡甘聚糖为原料，通过酸水解制备了相对分子质量不同的淀粉。通过自由基聚合反应制备了淀粉接枝苯乙烯共聚物及其纳米纤维膜。

由上可见，淀粉的静电纺丝方面研究还较少，主要是淀粉与其他材料共混后进行静电纺丝的研究，淀粉接枝变性后用于静电纺丝方面的研究还很少。因此，有必要继续对淀粉进行新的接枝变性处理，并进行静电纺丝方面的研究。

1.3 淀粉静电纺纳米纤维膜作为药物载体的应用

1.3.1 药物载体的概述

近年来，医学研究者在医疗药物领域已经取得了极大的进展与成就，但是一些传统药物在人体内中的释放难以得到控制，偏高的血药浓度导致药物中毒，偏低又达不到治疗效果的问题^[38]，为了提高药物的安全性和时效性，研究者们对药物包封、投递与释放领域不断深入研究。载体的材料类型和结构形式影响药物的扩散浓度和释放速度。合成高分子材料：PVA、聚乳酸（PLA）、聚己内酯（PCL）及 2 种或 2 种以上高聚物的共聚物为载体；天然大分子材料：淀粉、多糖等。与天然大分子相比，合成高分子成本高、生物相容性低。天然大分子通过碳链水解，与代谢产物一起排出体外，对人体无毒无害。药物或生物大分子等活性成分可以通过溶解、包封作用定位在纳米载体内部，也可通过吸附、附着作用定位在纳米载体的表面。从而控制药物的释放，提高难溶药物的释放速率等^[39]。

淀粉与其他药物载体材料相比，不仅具有天然高分子材料的优点，还能被人体吸收，无过敏反应和毒副作用。淀粉作为理想的药物释放载体材料，越来越受到人们的关注和重视，成为近年来的研究热点之一。

1.3.2 淀粉基药物载体的研究现状

淀粉广泛应用于传统医学领域，具有包裹药物、稳定药物性能、延缓药物释放的作用^[40]。但纯淀粉纤维一般机械性能差、对水敏感、难以加工，应用受到限制。通常，纺丝后需要对淀粉纤维进行热处理和气相交联，以提高淀粉纤维的机械强度和水稳定性，或将淀粉进行变性、添加生物相容性的高聚物，然后通过静电纺丝制备纳米纤维，以表现出良好的性能^[41]。

苏瑛杰等人^[42]制备了阿司匹林（AS）/玉米淀粉（ST）/PVA 复合纳米纤维膜。结果表明，AS、ST 和 PVA 三者之间能够发生氢键作用，药物基本包裹于纤维之中，药物的缓释时间可通过调节 AS 在纤维中的载入量和压片压力来控制；同时改变 PVA 和 ST 比例来调控药物的释放速率。王晋等人^[43]以三氯氧磷为交联剂，采用反相乳液聚合法制备淀粉纳米粒子，该颗粒对抗癌药物甲氨蝶呤的包封率最高达到 $45.6 \pm 4.5\%$ 。Tang 等人^[44]研究发现抗菌药物氨苄西林（AM）被成功地封装在淀粉基复合纳米纤维中。加入生物相容性聚合物，PVA 和聚乙烯氧化物，可以有效地提高淀粉水溶液的电自旋性。通过体外药物释放研究，可以控制载药量、聚合物的比例、种类和片剂的重量，调节 AM 的释放。从这些研究可以发现，淀粉作为载体时，为克服其存在的问题，常需添加一些合成高分子材料来提高效果，但我们要清醒认识到添加合成高分子材料会存在一定的问题，如：成本较高、生物可溶性差等。

针对这些问题，俞丹密等人^[45]以高碘酸钠为可溶性淀粉氧化剂，以反相微乳液法和交联法，制备出双醛淀粉纳米颗粒(DASNP)，DASNP 热稳定性好、颗粒小、生物毒性低，对药物有缓释作用。文娟等人^[46]制备了淫羊藿苷、可溶性淀粉为基材的纳米纤维载药膜，当淫羊藿苷质量为淀粉质量的 6%时，能够获得形态较好的载药纤维；交联可降低载药纤维的释放速率。楚晖娟等人^[47]以玉米淀粉、丙烯酸丁酯和丙烯酸为原料，以过硫酸钾为引发剂，聚乙二醇二甲基丙烯酸酯为交联剂，制备得到淀粉-聚（丙烯酸-丙烯酸丁酯）共聚物，结果得出淀粉-聚（丙烯酸-丙烯酸丁酯）载体对阿司匹林释放的缓释效果良好。

综上所述，关于淀粉纳米纤维膜作为药物载体的研究整体还比较少，因此结合上述分析，本课题选择对高直链淀粉进行接枝变性及接枝-醚化变性处理，期望提升淀粉纳米纤维作为药物载体的使用效果，拓展用于药物缓释载体的变性淀粉品种，并探究其对 PVA 的替代效果，有效降低 PVA 的使用量，减少生产成本以及 PVA 对环境的污染。

1.4 课题研究意义及主要研究内容

1.4.1 研究意义

纳米纤维高比表面积和高孔隙率，便于药物的负载和持续释放，可用于不同组织的药物递送，促进药物在人体的吸收。淀粉纳米纤维可兼顾淀粉生物相容性、

生物降解性及比表面积大、孔隙率高等优点，是药物释放的理想载体。此外，淀粉作为多羟基聚合物用于制备的载药纤维膜，由于其亲水性高，导致在药物释放时会出现初始爆发释放现象，这限制了其实际应用。

针对上述情况，本课题对高直链淀粉进行接枝化学变性，获得具有特殊功能的接枝淀粉材料，并以 AS 为模型药物，采用静电纺丝技术，制备出具有良好特性的载药膜，期望一定程度上解决淀粉高度亲水性的缺点，使其在药物释放时具有缓释作用；利用季铵阳离子吸附细菌的特性，研究醚化这种化学变性，对载药膜药物缓释、抗菌等性能的影响；讨论药物载体中药物质量分数，对载药膜药物缓释、抗菌效果等性能的规律；揭示变性淀粉对 PVA 在作为药物载体使用中是否具有良好的可替代性。课题研究在提供新型的药物载体及抗菌用高直链变性淀粉品种，提升淀粉在药物缓释、抗菌等方面的应用效果，减少作为药物载体 PVA 的使用量，降低成本，减少 PVA 大幅度使用对环境的污染问题等方面，将具有重要意义。

1.4.2 课题研究内容

本文利用生物相容性优异的高直链玉米淀粉作为原材料，对其进行接枝及接枝-醚化变性处理，制备出不同的高直链变性淀粉品种，进一步采用静电纺丝技术制备出高直链变性淀粉纳米纤维载药膜，探明变性处理是否能够提升淀粉纳米纤维载药膜的性能，并明确高直链变性淀粉在药物缓释方面对 PVA 的可替代性。主要研究内容分为以下几个部分：

(1) 高直链玉米淀粉接枝甲基丙烯酸羟乙酯 (HACS-*g*-PHEMA) 及其静电纺纳米纤维载药膜的制备及性能研究：以高直链淀粉 (HACS) 为原材料，甲基丙烯酸羟乙酯 (HEMA) 为接枝单体，对其进行接枝变性，合成不同接枝率 (R_g) 的 HACS-*g*-PHEMA 样品；以 HACS-*g*-PHEMA/AS 为原料，制备一系列的载药膜，并以 HACS 纳米纤维载药膜为对比，对其进行结构表征及性能测试，探究这种接枝变性对 HACS 纳米纤维载药膜药物缓释等性能的影响。优选出综合性能相对最好的 HACS-*g*-PHEMA 品种。

(2) 经醚化处理的 HACS-*g*-PHEMA 载药膜的制备及性能研究：选择综合性能相对最好的 HACS-*g*-PHEMA 品种，进行季铵醚化处理，制备出醚化变性程度 (DS_n) 不同的季铵醚化 HACS-*g*-PHEMA (QHACS-*g*-PHEMA)，利用静电纺

丝技术制备不同的 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜，以 HACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜为对比，对其进行结构表征及性能测试，研究不同 DS_h 对药物缓释、抗菌等性能的影响，揭示进一步的醚化处理是否可以进一步提升 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的缓释效果，并赋予其优异的抗菌效果。

(3) AS 载药率对 QHACS-*g*-PHEMA/AS 纳米纤维性能的影响研究：以 (2) 研究中优选出的 QHACS-*g*-PHEMA 为原材料，改变 AS 用量，制备一系列不同 AS 载药率的 QHACS-*g*-PHEMA/AS 纳米纤维载药膜，讨论载药率对其缓释、抗菌等性能的影响规律。

(4) QHACS-*g*-PHEMA 对 PVA 替代效果的研究：选择 (3) 优选出的载药率，以 PVA 和 (2) 中优选出的 QHACS-*g*-PHEMA 作为原材料，探讨 PVA 对 QHACS-*g*-PHEMA 低共混比下的载药膜性能是否优于高共混比下载药膜的性能，期望能有效降低 PVA 的使用量，以降低成本、减少 PVA 大幅度使用对环境的不利影响。

第 2 章 HACs-g-PHEMA 及其纳米纤维载药膜的制备与性能研究

2.1 引言

淀粉作为一种天然的高分子材料，在制备纳米纤维时，其具有高比表面积和高孔隙率，能够有效地控制药物的释放速度和剂量。同时，其生物降解性、生物相容性和生物可吸收性也使得淀粉在生物医学领域具有广泛的应用前景。但淀粉的多羟基结构赋予了其较高的亲水性，导致纳米纤维膜在水中的稳定性差。当它与水接触时，它会迅速收缩和溶解，对纤维结构造成损伤，在药物释放过程中会引起初始爆发释放，从而不能直接应用在载药外敷领域。在淀粉分子链上接入具有一定聚合度的接枝支链，可结合淀粉与聚合物支链的优点^[18]，有助于克服淀粉的结构缺陷，以提高其在水中的稳定性和药物释放的可控性，并提升其应用性能。

本研究选用的载体药物阿司匹林（AS），诞生于十九世纪九十年代，由水杨酸乙酰化而成，其分子结构见图 2-1。AS 为白色针状或板状结晶或粉末，无气味，略带酸味。在干燥的空气中稳定，在潮湿空气中可缓慢水解成水杨酸和乙酸。AS 具有抗血栓的特点，可用于预防和治疗缺血性心脏病、心绞痛等^[48]。已有报道称其具有抗血栓及预防结肠癌的作用^[49]。

HEMA 具有一定的疏水性，有望通过减少淀粉亲水性，来降低淀粉纳米纤维膜在水中的溶解破坏，有望一定程度上缓解药物释放时的初始爆发释放问题。因此，本章以 HACs 为原材料，HEMA 为接枝单体， Fe^{2+} - H_2O_2 引发体系，进行接枝变性反应，合成具有不同接枝率（ R_g ）的 HACs-g-PHEMA 样品，并在其分子链上引入带有功能性基团的 PHEMA 接枝支链。然后，利用静电纺丝技术将 HACs-g-PHEMA、DMSO、AS 按一定比例配成的纺丝液，制备成一系列的 HACs-g-PHEMA 纳米纤维载药膜，并以 HACs 纳米纤维载药膜为对比样，进行性能测试及表征分析，探究 PHEMA 接枝支链的接入对 HACs 药物缓释等性能的影响，为改善淀粉作为药物载体的使用效果提供支持。

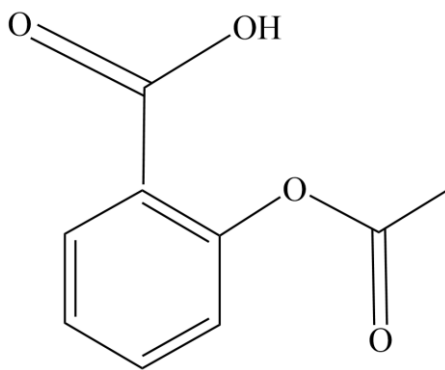


图 2-1 AS 的化学结构式

Fig. 2-1 Chemical structure of aspirin

2.2 实验部分

2.2.1 实验材料与仪器

(1) 原料与试剂

HACS，含水率为 11.7%，上海权旺生物科技有限公司生产。

本章所使用的主要化学试剂见表 2-1。

表 2-1 化学试剂

Tab. 2-1 Chemical reagents

化学试剂	规格	生产厂家
无水乙醇	分析纯	上海泰坦科技股份有限公司
氢氧化钠	分析纯	上海阿拉丁生化科技股份有限公司
HEMA	分析纯	上海麦克林生化科技股份有限公司
硫酸亚铁铵	分析纯	天津市科密欧化学有限公司
30%过氧化氢水溶液	分析纯	飞净生物科技有限公司
无水碳酸钠	分析纯	上海麦克林生化科技股份有限公司
DMSO	分析纯	上海麦克林生化科技股份有限公司
AS	分析纯	上海易恩化学技术有限公司

(2) 实验仪器

本章所使用的主要实验仪器见表 2-2。

表 2-2 实验仪器

Tab. 2-2 Experimental instrnments

仪器名称	仪器型号	生产厂家
静电纺丝机	JDF05	青岛盘丝科技有限公司
场发射电子扫描显微镜	S-4800	日本日立公司
傅里叶变换红外分光光谱计	iS20	美国 Thermo Scientific 公司
X 射线衍射仪	BrukerD8Advance	德国 Bruker 公司
水接触角测试仪	OSA-60	德国 LAUDA-Scientific 公司
紫外可见分光光度计	752N	上海佑科仪器仪表有限公司

2.2.2 HACS-*g*-PHEMA 的制备

2.2.2.1 接枝反应原理

采用 Fe^{2+} - H_2O_2 氧化还原体系^[50], 引发接枝单体 HEMA 与 HACS 颗粒上的自由羟基发生接枝共聚反应, 制备 HACS-*g*-PHEMA 样品, 并在 HACS 分子链上接入 PHEMA 接枝支链。反应方程式如图 2-2 所示。

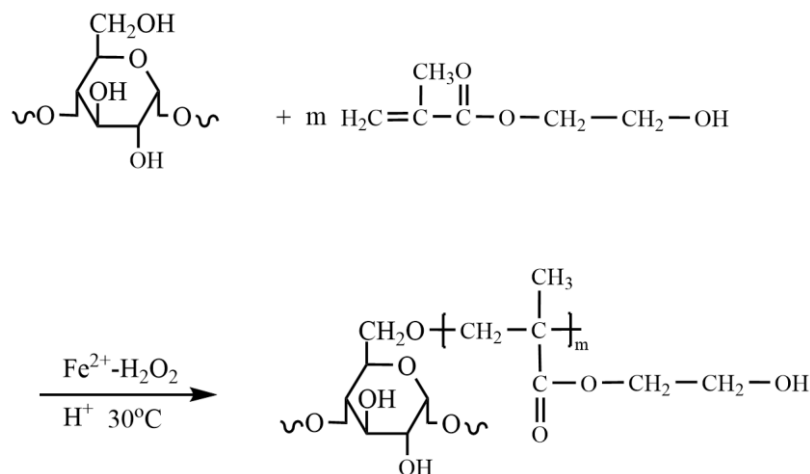


图 2-2 HACS-*g*-PHEMA 样品合成的反应方程式

Fig. 2-2 Reaction equation for the preparation of HACS-*g*-PHEMA sample

2.2.2.2 制备方法

称取 120g (干重) 的 HACS, 分散于乙醇-蒸馏水介质中, 配成浓度为 30wt% 的淀粉乳, 以 0.05mol/L 的 HCl 调节 pH 至 3-4 后, 将淀粉乳转移至四口烧瓶中搅拌。水浴加热至 30℃后, 通氮气 0.5h 以创造绝氧环境, 在氮气保护下, 将 HEMA

(用量见图 2-3)、30mL 浓度为 0.5wt%的硫酸亚铁铵溶液、28mL 浓度为 1wt%的过氧化氢水溶液同时滴加到淀粉乳中,并在 30-40min 内完成,再绝氧反应 5h。反应结束后,用浓度为 6wt%的 Na_2CO_3 溶液调节 pH 至 6-7,采用乙醇-蒸馏水混合溶液,重复抽滤洗涤多次后,在 45℃烘箱中烘干、粉碎、过筛后装袋,得到 HACS-*g*-PHEMA 样品。

2.2.3 HACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的制备

将 HACS-*g*-PHEMA 与 DMSO 配制成总浓度为 18%的溶液,在 70℃条件下搅拌 30min 后,加入为 HACS-*g*-PHEMA 质量 10%的 AS,再次搅拌 1h,静置脱泡后,将纺丝液加入静电纺丝装置的注射器中,设置静电纺丝参数为 20kV、接收距离为 15cm、推进速度为 1mL/h、环境温度为 60℃、6h,进行纺制,获得 HACS-*g*-PHEMA 载药膜。另外,采用相同的方法制备了对照的 HACS 载药膜。

2.2.4 HACS-*g*-PHEMA 的表征

2.2.4.1 接枝率的测定

称取 1g(干重)的 HACS-*g*-PHEMA,转移至 250mL 的锥形瓶中,加入 100mL 蒸馏水,滴加几滴酚酞,边搅拌边滴加浓度为 0.025mol/L 的 NaOH 溶液至乳液呈微粉色,用滴定管加入 20mL 浓度为 0.1mol/L 的 NaOH 溶液,搅拌并加热至沸腾 1h 后,冷却至室温,滴加 3 滴酚酞,用 HCl 标准溶液滴定乳液至无色,并用 HACS 做一组空白实验。按下列公式计算 R_g :

$$n = C \times (V_1 - V_0) \times 10^{-3} \quad (2-1)$$

$$m_1 = M \times n \quad (2-2)$$

$$R_g = \frac{m_1}{m_0 - m_1} \quad (2-3)$$

式中: C 为标定过 HCl 标准溶液的浓度, mol/L; V_1 为 HACS 消耗 HCl 标准溶液的体积, mL; V_0 为 HACS-*g*-PHEMA 消耗 HCl 标准溶液的体积, mL; n 为 HEMA 结构单元的摩尔数, mol; M 为 HEMA 结构单元的相对分子质量; m_0 为初始淀粉的质量, g; m_1 为 HEMA 支链的质量, g。

2.2.4.2 傅里叶变换红外分光光谱 (FTIR) 测试

为了确定 PHEMA 支链已成功接入到 HACS 链上,对颗粒 HACS 和

HACS-*g*-PHEMA 样品, 采用与溴化钾混合压片的方法制备测试薄片后, 使用美国 Thermo Scientific 公司 iS20 傅里叶变换红外分光光谱计进行 FTIR 分析。光谱分析的波数范围为 1000-4000 cm^{-1} 。

2.2.4.3 扫描电子显微镜 (SEM) 测试

对 HACS 和 HACS-*g*-PHEMA 样品颗粒喷金后, 在 S-4800 型场发射电子扫描显微镜上进行 SEM 分析, 通过获得的 SEM 图片来观察接枝聚合对淀粉样品表面形貌的影响。

2.2.5 HACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的表征与性能测试

2.2.5.1 SEM 测试

对 HACS 载药膜、HACS-*g*-PHEMA 载药膜喷金后进行 SEM 表征, 通过 SEM 图片来分析它们表明形貌的差异性。

2.2.5.2 FTIR 测试

使用傅里叶变换红外分光光谱计对载药膜及 AS 颗粒进行 FTIR 分析, 波数范围为 500-3500 cm^{-1} 。

2.2.5.3 X 射线衍射 (XRD) 测试

采用德国 Bruker D8 Advance X 射线衍射仪对 AS、HACS 以及 HACS-*g*-PHEMA 载药纳米纤维膜进行物质结晶相和物质相组成进行分析。分析采用铜靶, 在 30mA 下进行, 管电压设置为 40kV, 扫描范围为 10°-80°。

2.2.5.4 孔隙率测试

采用溶剂 (无水乙醇) 置换法^[51]进行孔隙分析, 测定膜的孔隙率。首先对大小为 3cm×3cm 的载药膜进行称重 (W_0), 然后浸泡在装有 20mL 乙醇的量杯中, 盖住, 静置 1 小时以完全饱和。然后, 取出膜并迅速擦拭以去除膜表面多余的溶剂, 立即重新称重 (W_1), 以避免挥发性乙醇的损失, 并重复 3 次。由下式计算膜的孔隙率 (%)。

$$\text{孔隙率} = \frac{W_1 - W_0}{\rho V} \times 100\% \quad (2-4)$$

式中: ρ 为无水乙醇的密度, g/cm^3 ; V 为膜的体积, cm^3 。

2.2.5.5 润湿性测试

用水接触角 (WCA) 测定仪对载药膜进行水接触角测定, 来判定载药膜的

亲水性。将载药膜用双面胶平整粘附于载玻片上，放置于样品台上，调节升降旋钮，使其处于适当的测试位置，然后用注射器将一滴水（约 3 μ L）滴到膜的表面，记录 WCA 值。

2.2.5.6 溶胀性能测试

膜溶胀性能的测试参考文献^[52]，将膜进行裁剪（2cm $\times$ 2cm），并在 25 $^{\circ}$ C、65% 的条件下静置一定时间后，称重记作 m_0 ；将膜放入自身质量 40 倍的 PBS 缓冲液中，在 37 $^{\circ}$ C 温度下达到饱和状态。取出，静置悬垂 30s 后，测定样品的湿重，记作 m_1 。溶胀率按照下列公式进行计算：

$$\text{溶胀率} = \frac{m_1 - m_0}{m_0} \times 100\% \quad (2-5)$$

2.2.5.7 水蒸气透过率测试

容器中装入 10mL 的 PBS 缓冲液。将样品剪成约等于容器口横截面积记作 S 。为了防止水蒸气从瓶口处扩散，容器口被载药膜覆盖后用胶布密封，称重记作 m 。同时以有 10mL PBS 缓冲液的开放式玻璃瓶对比。整个装置被置于有干燥硅胶的 37 $^{\circ}$ C 烘箱中，以保持相对较低的湿度条件。每隔一段时间测定整个装置的质量，记作 m_n 。水蒸气透过率（%）根据下列公式进行计算：

$$\text{水蒸气透过率} = \frac{k \times 24}{S} \times 100\% \quad (2-6)$$

式中： k 为蒸发水的质量（ $m - m_n$ ）与时间 t 的斜率， S 为玻璃瓶口面积， cm^2 。

2.2.5.8 药物缓释性能测试

（1）制备 PBS 缓冲液：将 71.64g 的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 46.81g 的 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶解于 800mL 蒸馏水中，用 NaOH 调节 pH 到 7.4，稀释至 1L 后，放入冰箱进行冷藏保存。

（2）AS 标准曲线的测定：称取一定量的 AS，溶解于适量的 PBS 缓冲液中，配制成浓度分别为 5mg/L、10mg/L、25mg/L、50mg/L、100mg/L 的标准溶液，使用紫外分光光度计先测试全波长吸光度，再在最大吸光度所对应的 296nm 波长处，测试所配标准溶液的吸光度， y 轴为吸光度， x 轴为 AS 溶液浓度作图，绘制出 AS 的标准曲线并拟合方程。

（3）药物缓释性能测试：裁取约 100mg 的载药膜置于 100mL 的 PBS 缓冲

溶液中，并置于 37℃ 条件下，进行药物缓释测试。每隔 1h、2h、3h、6h...时间，提取 6mL 释放液，再加入 6mL 新鲜 PBS 缓冲液，使用紫外分光光度计测试其在 296nm 处的吸光度，代入标准曲线方程中，计算出 AS 的浓度，进一步计算出释放量 W_t 。利用下列公式计算 AS 的累计释放率：

$$\text{累计释放率} = \frac{W_t}{W_0} \times 100\% \quad (2-7)$$

式中： W_t 为不同时间点的药物释放量， W_0 为纤维膜中 AS 的含量。

2.3 结果与讨论

2.3.1 HACS-*g*-PHEMA 化学结构分析

图 2-3 显示了 HACS 和 HACS-*g*-PHEMA 在 1000-4000 cm^{-1} 范围内的 FTIR 光谱。与 HACS(图 2-2a)红外光谱相比，HACS-*g*-PHEMA 光谱(图 2-2b)中 1203 cm^{-1} 处的新特征峰为 HEMA 单元酯基中 C-O 的特征吸收峰；1725 cm^{-1} 处的新特征峰为酯羰基^[53]的特征吸收峰，由于 R_g 较低，导致了其峰值不明显。此外，在 HACS 和 HACS-*g*-PHEMA 光谱曲线约 3374 cm^{-1} 处出现的特征峰，为羟基^[54]的特征吸收峰，且 HACS-*g*-PHEMA 光谱中其峰值强度高于 HACS 光谱中强度，这是归因于 HEMA 结构单元中羟基的存在。以上结果证明了 HACS-*g*-PHEMA 样品的成功制备。

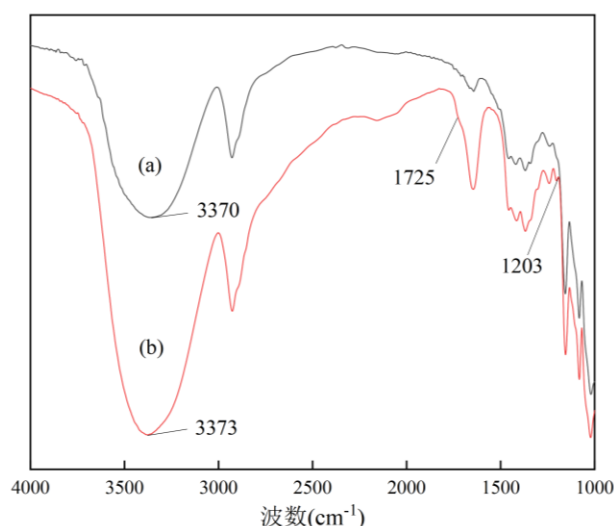


图 2-3 HACS(a)与 HACS-*g*-PHEMA(b)的 FTIR 图

Fig. 2-3 FTIR spectra of HACS(a) and HACS-*g*-PHEMA(b)

2.3.2 HACS-*g*-PHEMA 的 R_g 结果分析

接枝聚合是改变天然聚合物特性的最重要技术之一^[55]。通常，接枝淀粉的

R_g 表示接枝到淀粉基质上的聚合物支链与淀粉基质间的质量百分比^[56]。HACS-*g*-PHEMA 样品的 R_g 结果如图 2-3 所示。随着接枝反应中 HEMA 单体的加入量从 0g 提高到 40g, R_g 在 0-6.56%之间增加。这个结果表明, 在乙醇-水介质中, 采用 Fe^{2+} - H_2O_2 氧化还原体系将 HEMA (0-40g) 与 HACS (120g) 发生接枝聚合反应, 可以成功合成 R_g 范围为 0-6.56% 的 HACS-*g*-PHEMA 样品。

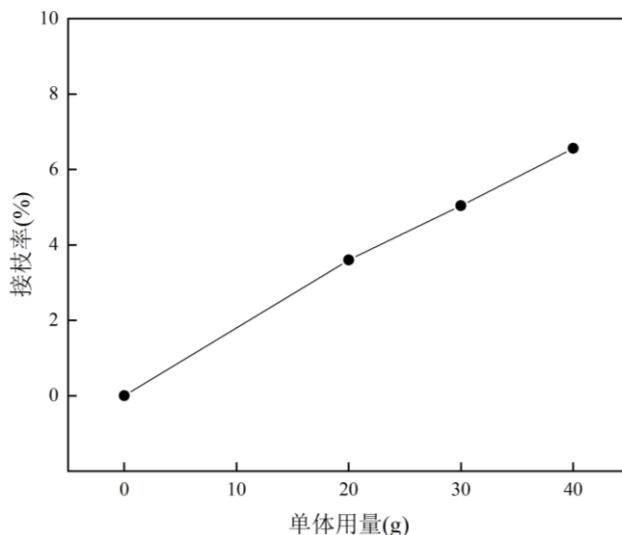
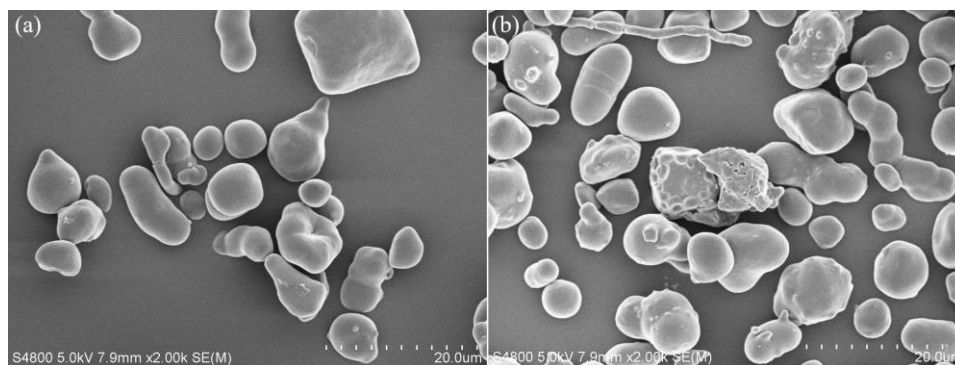


图 2-4 HACS-*g*-PHEMA 的接枝率

Fig. 2-4 Grafting ratios of HACS-*g*-PHEMA prepared.

2.3.3 HACS-*g*-PHEMA 表观形貌分析

人们普遍认为, 通过化学修饰可以改变淀粉颗粒的表观形态^[56], 而 SEM 技术可以揭示这种变化。因此, 本章对 HACS 与 HACS-*g*-PHEMA 颗粒进行了 SEM 分析, 结果见图 2-5。可以看出, HACS 颗粒的表面(图 2-5a)与 HACS-*g*-PHEMA 的表面(图 2-5b)有显著差异。HACS 颗粒表面光滑, 呈多边形形状。HACS-*g*-PHEMA 颗粒的表面仍保持颗粒状, 但表面有可见性损伤。在本研究中, 接枝反应温度为 30℃, 低于淀粉在水中的糊化温度, 从而保证淀粉在接枝后仍保持颗粒形态。因此, 接枝聚合反应主要发生在 HACS 颗粒表面的游离羟基上, 导致淀粉颗粒表面形态的变化。

图 2-5 HACs(a)和 HACs-*g*-PHEMA(b)颗粒的 SEM 图Fig. 2-5 SEM images of HACs(a) and HACs-*g*-PHEMA(b) granules

2.3.4 HACs-*g*-PHEMA 载药膜表观形貌分析

采用 3 个 R_g (3.6%、5.04%和 6.56%) 的 HACs-*g*-PHEMA 样品所制备的载药膜分别命名为 H-1、H-2、H-3，对照的 HACs 载药膜命名为 H-0。

对 H-0、H-1、H-2、H-3 进行了 SEM 分析，得到了它们的 SEM 及其对应纳米纤维直径分布图像，分别如图 2-6(a-d) 所示。由图可见，HACs 和 HACs-*g*-PHEMA 样品均能与 AS 形成外观良好的纳米纤维载药膜。此外，从表 2-3 纳米纤维直径大小可以看出，HACs-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的平均纳米纤维直径低于 HACs 载药膜 (H-0, $467 \pm 105 \text{ nm}$)。HACs-*g*-PHEMA 样品的 R_g 分别为 3.6%、5.04%和 6.56%，对应载药膜 H-1、H-2、H-3 的平均纤维直径分别为 $246 \pm 90 \text{ nm}$ 、 $192 \pm 86 \text{ nm}$ 、 $162 \pm 89 \text{ nm}$ ，表明 HACs-*g*-PHEMA 载药膜的平均纳米纤维直径与样品的 R_g 相关，且随 R_g 的增加而逐渐减小。

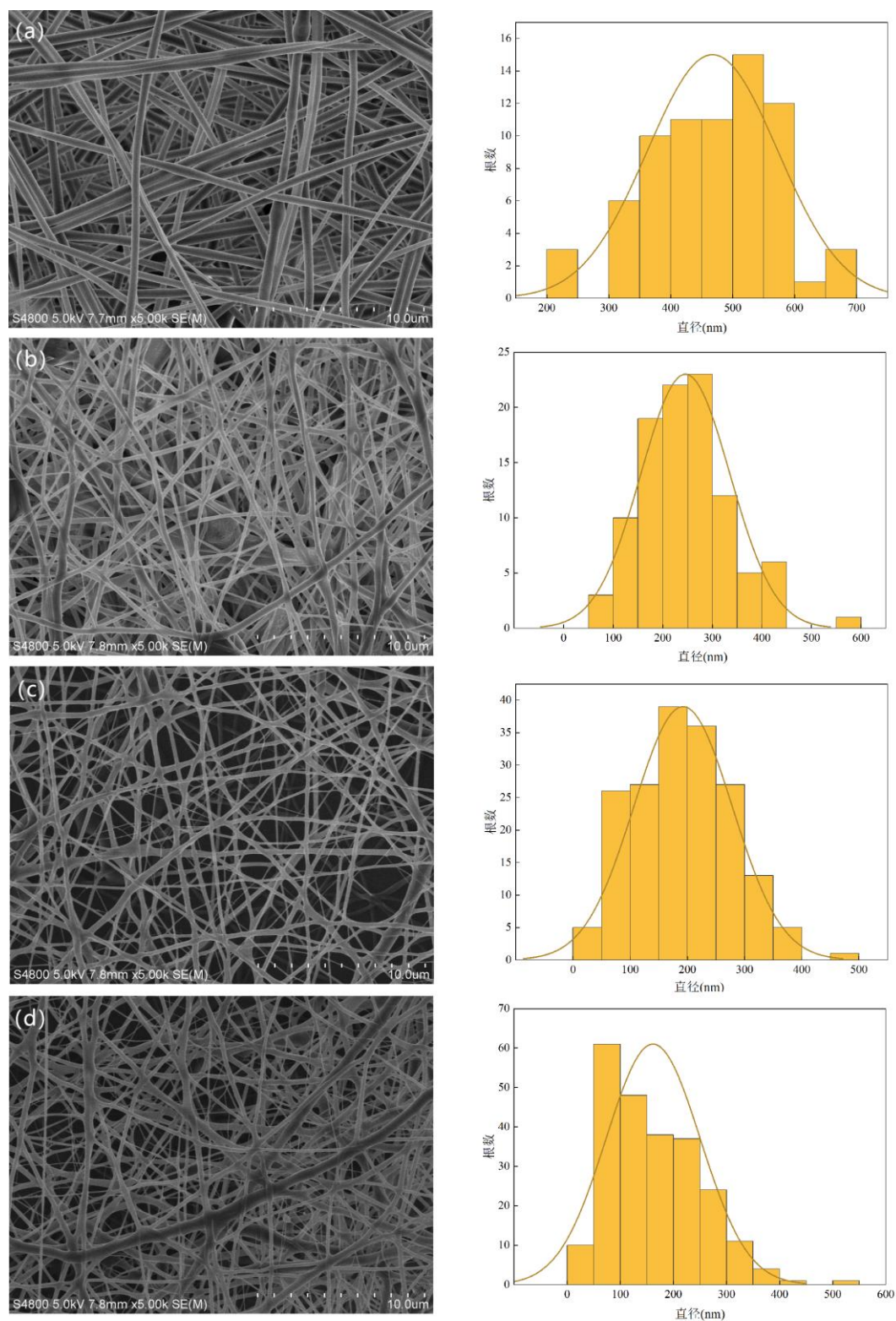


图 2-6 HACS(H-0, a) 与 HACS-*g*-PHEMA 载药膜(H-1, b; H-2, c; H-3, d) 的 SEM 以及对应的纤维直径分布图

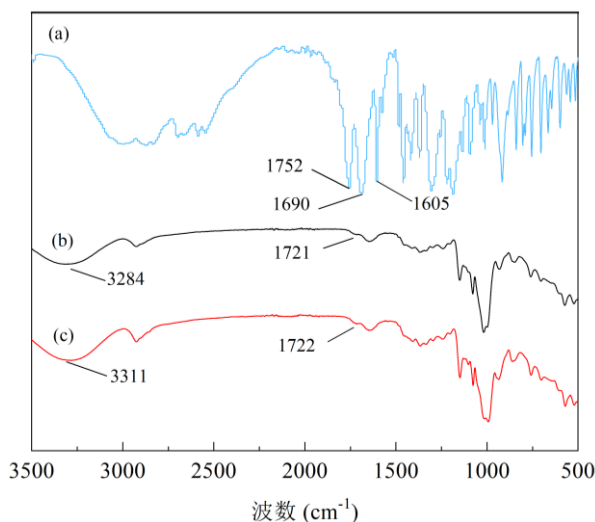
Fig. 2-6 SEM images of HACS(H-0, a) and HACS-*g*-PHEMA drug-load nanofiber membranes(H-1, b; H-2, c; H-3, d) and their corresponding fiber diameter distribution maps

表 2-3 HACS-*g*-PHEMA 载药膜的纤维直径大小Tab. 2-3 Fiber diameters of HACS-*g*-PHEMA drug-loaded nanofiber membranes

样品	最大直径(nm)	最小直径(nm)	平均直径(nm)	标准差(nm)
H-0	677	200	467	105
H-1	596	83	246	90
H-2	460	39	192	86
H-3	545	40	162	89

2.3.5 HACS-*g*-PHEMA 载药膜化学结构分析

图 2-7 为 AS(a)、HACS 载药膜(b)和 HACS-*g*-PHEMA 载药膜(c)的 FTIR 光谱图。AS 光谱曲线中 1752cm^{-1} 、 1690cm^{-1} 、 1605cm^{-1} 、 $2500\text{-}3500\text{cm}^{-1}$ 处分别为酯基、羰基、苯环、羧基的特征吸收峰^[57]。在载药膜的光谱曲线 (b、c) 中, 酯羰基的特征吸收峰约在 1720cm^{-1} 处。此外, 在 3300cm^{-1} 左右宽而强的吸收峰, 属于 O-H 的伸缩振动, HACS-*g*-PHEMA 载药膜相比于 HACS 载药膜, O-H 特征峰从 3311cm^{-1} 到 3284cm^{-1} 向低波数移动。产生这种现象的原因是, 大量的羟基形成分子间和分子内氢键, 氢键的形成平均了电子云密度, 降低了伸缩振动频率, 质子给予体的吸收峰明显向低波数转变^[58]。将载药膜与 AS 的 FTIR 光谱曲线进行比较, 可以发现载药膜中没有出现新的峰, 说明淀粉样品与 AS 之间没有发生化学修饰反应。

图 2-7 AS(a)、HACS 载药膜(b)和 HACS-*g*-PHEMA 载药膜(c)的 FTIR 图Fig. 2-7 FTIR spectra of AS(a), HACS(b) and HACS-*g*-PHEMA(c) drug-loaded nanofiber membranes

2.3.6 HACS-*g*-PHEMA 载药膜 XRD 结果分析

X 射线衍射仪是用于研究材料结晶情况的常用检测设备。图 2-8 为 AS、HACS 和 HACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的 XRD 图谱。由图 2-8(a)可知,AS 在 13° - 34° 范围内不同强度特征峰的出现,证明 AS 是具有结晶结构的药物,这与以往的研究报道^[59]中 AS 的特征晶体形态相一致。另外,由图 2-8(b)可见,HACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的结晶峰强度要明显低于 HACS 纳米纤维载药膜,表明 PHEMA 支链的引入可以降低膜的结晶度。支链的引入可以抑制淀粉链的有序排列^[60],干扰结晶结构的形成,使结晶度得到了降低。

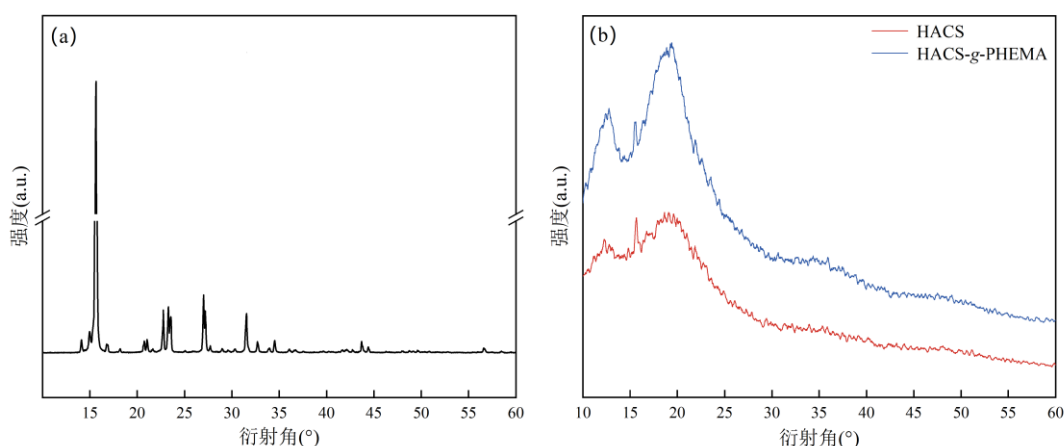


图 2-8 AS(a)、HACS 和 HACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜(b)的 XRD 图谱

Fig. 2-8 XRD patterns of AS(a), HACS and HACS-*g*-PHEMA(b) drug-loaded nanofiber membranes

2.3.7 HACS-*g*-PHEMA 载药膜孔隙率结果分析

载药膜的孔隙率是伤口敷料在实际应用中一个重要的衡量参数,理想伤口敷料孔隙率数值应在 60-90%之间^[52], 以提供伤口更好的透气及氧气的渗透^[61]。HACS、HACS-*g*-PHEMA 载药膜的孔隙率如图 2-9 所示。可见,HACS 载药膜(H-0)孔隙率为 111.9%,在理想范围值之外。HACS 载药膜孔隙率超出理想范围外,可能是由于纤维直径分布不均匀所造成的。HACS-*g*-PHEMA 载药膜(H-1, H-2, H-3)的孔隙率分别为 52.1%、58.1%、63.0%,随着 R_g 的增加而逐渐增大。随着 R_g 的增加,平均纤维直径越低,膜比表面积越大,孔隙率越高。

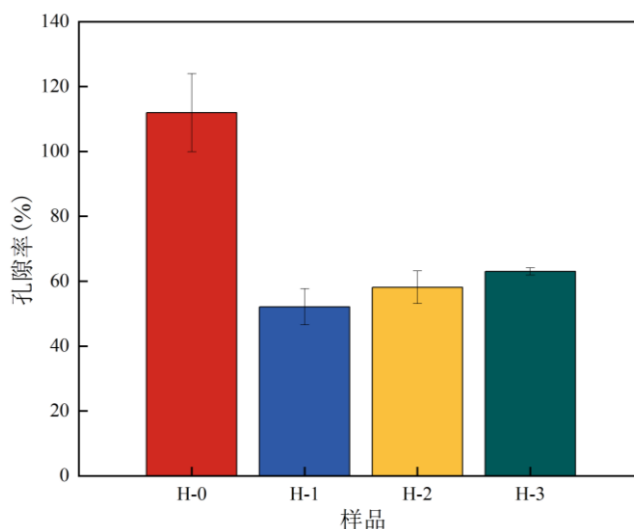


图 2-9 载药膜的孔隙率

Fig. 2-9 Porosities of drug-loaded nanofiber membranes

2.3.8 HACS-*g*-PHEMA 载药膜润湿性结果分析

伤口愈合要求敷料需具备液体吸收和留存能力^[62],这就要求载药膜具有一定的亲水性。图 2-10、图 2-11 为 HACS 和 HACS-*g*-PHEMA 载药膜的 WCA 图。可以发现, 4 种载药膜的 WCA 均小于 90°, 分别为 28.2°、36.8°、40.1°、41.5°, 随着 R_g 的增大, HACS-*g*-PHEMA 载药膜的 WCA 略微有所增大。一方面, PHEMA 支链中含有疏水的酯基, 随着 R_g 的增加, 酯基数目增加, 一定程度上增加了载药膜的疏水性; 此外, 随着 R_g 的增加, 纤维直径下降, 比表面积增加, 孔隙率增大, 进而提高了纤维膜的界面水吸附能力, 孔隙率与疏水性的共同作用, 可能是导致 HACS-*g*-PHEMA 载药膜样品间的 WCA 差距不大的重要原因。

图 2-10 HACS(H-0, a)与 HACS-*g*-PHEMA 载药膜(H-1, b; H-2, c; H-3, d)的 WCAFig. 2-10 WCA of HACS (H-0, a) and HACS-*g*-PHEMA (H-1, b; H-2, c; H-3, d) drug-loaded nanofiber membranes

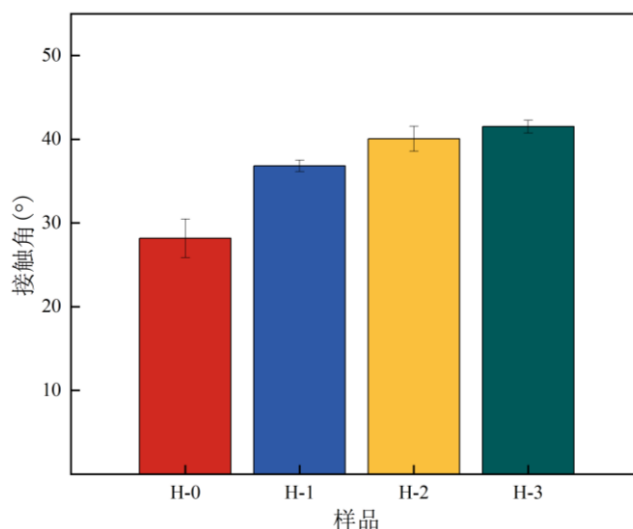


图 2-11 载药膜的 WCA 结果

Fig. 2-11 WCA results of drug-loaded nanofiber membranes

2.3.9 HACS-*g*-PHEMA 载药膜溶胀性能结果分析

溶胀是指纳米纤维膜在水或其他溶剂中吸收水分而膨胀的现象，材料中的亲水基团含量以及内部结构都会影响材料溶胀性能^[53]。HACS、HACS-*g*-PHEMA 载药膜的溶胀性能如图 2-12 所示。HACS 载药膜（H-0）的溶胀率为 770.4%，随着 R_g 增加，HACS-*g*-PHEMA 载药膜（H-1 至 H-3）的溶胀率约从 746.2% 下降到 583.9%，载药膜溶胀性能变化不大。载药膜的溶胀现象是由组分中羟基的存在引起，可与水分子形成氢键并吸附水^[63]。随着 R_g 的增加，具有一定疏水性的 PHEMA 支链数目增加，从而增加了载药膜的疏水性，提高了纤维膜的耐水性，溶胀性能轻微下降。

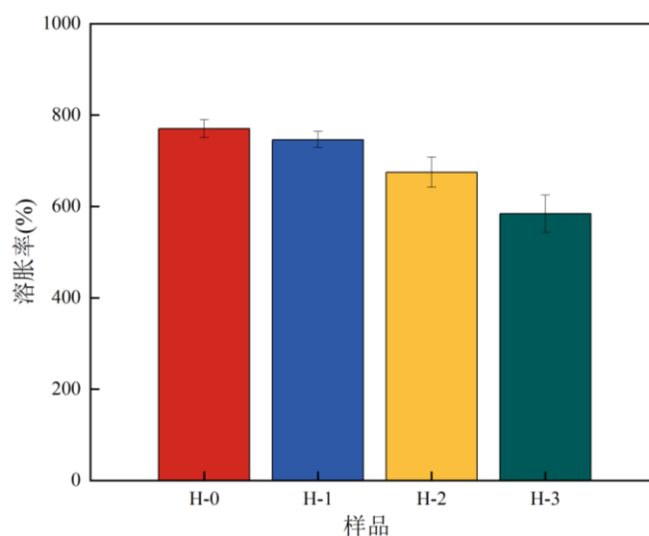


图 2-12 载药膜的溶胀性能

Fig. 2-12 Swell abilities of drug-loaded nanofiber membranes

2.3.10 HACs-g-PHEMA 载药膜水蒸气透过率结果分析

水蒸气透过率 (WVTR) 是指纳米纤维膜在一定温度和湿度条件下, 单位时间内通过单位面积的水蒸气量, 它反映了纳米纤维膜的透气透湿性。通常, 人的皮肤在 24h 内的出水量为 $240\text{--}1800\text{g/m}^2$ (37°C)。图 2-13 为 HACs 载药膜、HACs-g-PHEMA 载药膜的 WVTR 结果。由图可知, 在 37°C 下, 开口玻璃瓶 (空白) 的 WVTR 为 $9668.3\text{g/m}^2/\text{day}$, HACs 载药膜的 WVTR 为 $2384.7\text{g/m}^2/\text{day}$; HACs-g-PHEMA 载药膜的 WVTR 随着 R_g 的增加逐渐增大, 分别为 $1065.3\text{g/m}^2/\text{day}$ 、 $1239.1\text{g/m}^2/\text{day}$ 以及 $1298.41\text{g/m}^2/\text{day}$ 。分析原因可能是由于随着 R_g 的增加, 载药膜平均纤维直径减小, 孔隙率变高, 且纤维吸水溶胀能力下降, 不会因纤维吸水溶胀而造成孔隙率的明显下降, 从而使 WVTR 随着 R_g 的增加而有所提高。HACs 载药膜的 WVTR 明显高于 HACs-g-PHEMA 载药膜的原因可能是, HACs 载药膜的孔隙率明显高于 HACs-g-PHEMA 载药膜所造成的。

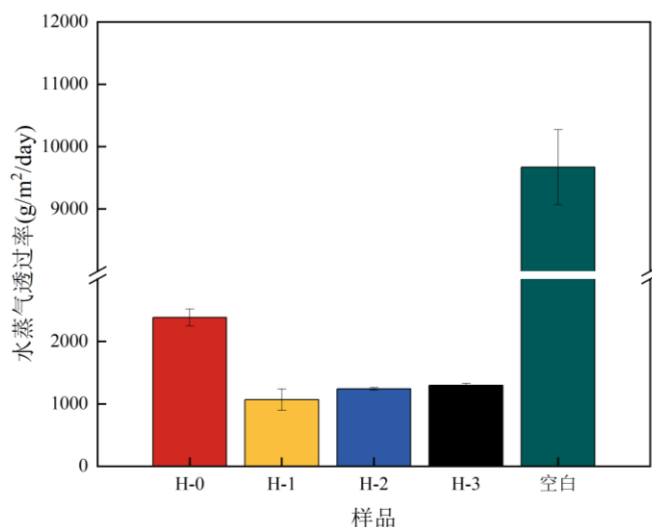


图 2-13 载药膜的水蒸气透过率

Fig. 2-13 WVTR of drug-loaded nanofiber membranes

2.3.11 HACs-g-PHEMA 载药膜药物缓释性能结果分析

称取一定量的 AS, 溶解于所配制好的适量 PBS 缓冲液中, 配制成浓度分别为 5mg/L 、 10mg/L 、 25mg/L 、 50mg/L 、 100mg/L 的标准溶液, 使用紫外分光光度计先测试全波长吸光度, 再在最大吸光度 296nm 波长处测试所配标准溶液的吸光度, 然后以吸光度为 y 轴, AS 溶液浓度为 x 轴作图, 绘制成标准曲线, 得到结果如图 2-14 所示。由图可见, AS 的浓度在 $5\text{--}100\text{mg/L}$ 之间时, 其吸光度与浓度呈良好的线性关系, 得到的标准曲线方程为 $A=0.00335c+0.07502$, 相关系数

$R^2=0.99223$ 。

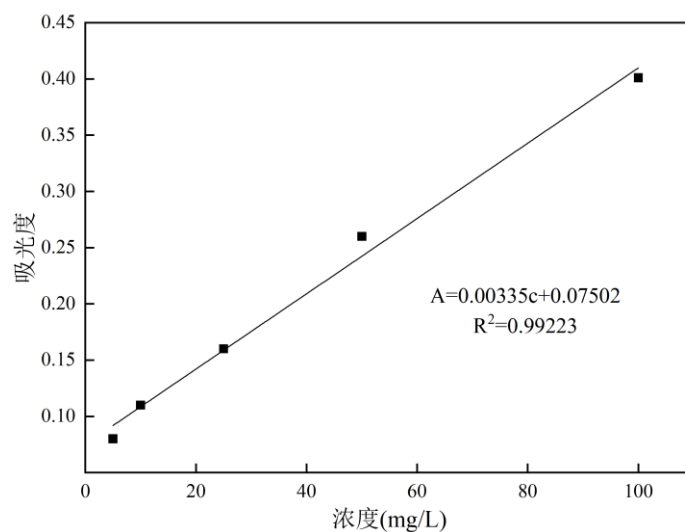


图 2-14 AS 的标准溶液曲线

Fig. 2-14 Standard solution curve of the AS

载药膜中 AS 的体外释放行为如图 2-15 所示。在 2h 时 4 种载药膜的累计释放速率分别为 56.4%、56.2%、38.9%、32.5%。第八版《药剂学》中缓控释制剂的质量评价^[64]，指出 0.5-2h 累计释放速率是否达到 30%是考察缓控释制剂是否有突释的主要评价指标。从释放曲线图中看可以各载药膜在初始阶段均存在突释现象，但接枝后载药膜的突释现象得到了缓解。

聚合物的理化性质、聚合物与药物的相互作用决定了药物在纳米纤维膜中的分布以及药物的释放等^[60]。此外，现有研究证明，表观形态、孔隙率和孔径对药物在纤维膜中的扩散具有很大的影响^[65,66]。由吸湿溶胀性能测试结果可知，HACS 载药膜的溶胀性能略微高于 HACS-*g*-PHEMA 载药膜的溶胀性能，有助于水分进入纤维膜，从而释放出更多的药物^[67]。此外，XRD 结果分析得出 HACS-*g*-PHEMA 载药膜的结晶度小于 HACS 载药膜，这也是影响药物释放的另一个重要因素。这是因为聚合物晶体区的有序分子链可以抑制介质向该区域的扩散，而在聚合物的非晶态区域，松散排列的分子链会增加介质穿透的机会^[68]。所以，HACS 载药膜在 0-6h 范围内的累计释放速率均高于 HACS-*g*-PHEMA 载药膜。

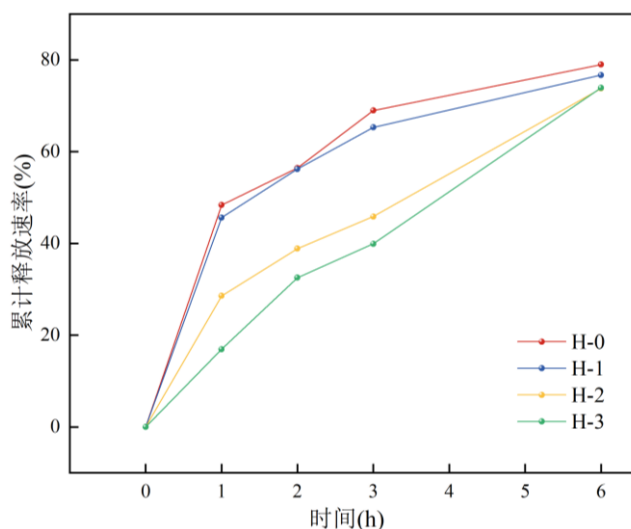


图 2-15 载药膜中 AS 的释放曲线

Fig. 2-15 The release curves of AS in the drug-loaded nanofiber membranes

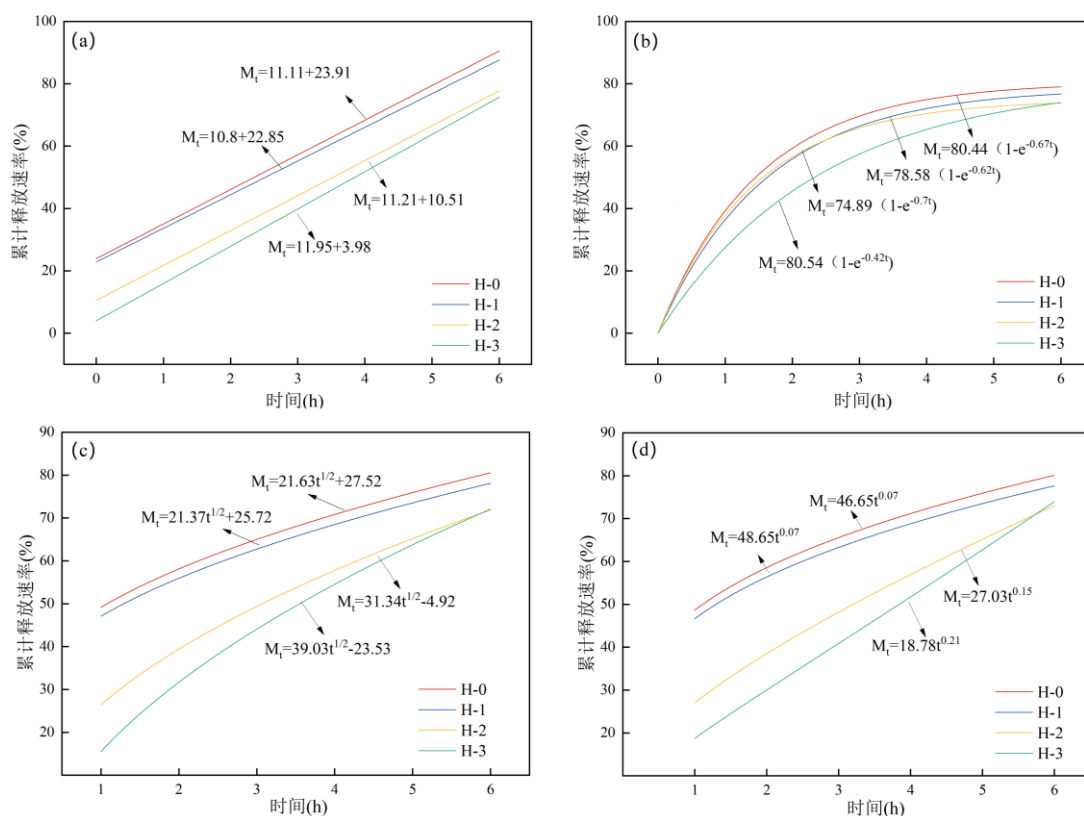


图 2-16 数学模型拟合曲线

Fig. 2-16 The mathematical fitting curves

对载药膜的释放曲线分别进行了零级、一级、Higuchi、Ritger-Peppas 数学模型拟合(图 2-16a-d),其相关系数(R^2)和扩散系数(n)见表 2-4。根据 Ritger-Peppas 模型对药物释放机制进行分析,当 $n \leq 0.45$ 时,药物按照 Fick 扩散机制进行释放^[69]。 $n \leq 0.45$ 时,证明其遵循经典的 Fick 定律,因此初始阶段药物释放来自于分布或暴露于纤维表面的药物颗粒^[70],同时说明药物释放的驱动力主要来自于纤维膜

与释放介质之间的浓度梯度差。

表 2-4 相关系数 (R^2) 和扩散系数 (n)

Tab. 2-4 Correlation coefficients (R^2) and diffusion exponent (n)

R^2 模型	H-0	H-1	H-2	H-3
零级	0.5980	0.6091	0.9021	0.9819
一级	0.9870	0.9668	0.6306	0.7448
Higuchi	0.9408	0.9696	0.9814	0.9796
Ritger-Peppas	0.9521	0.9827	0.9888	0.9908
n	0.07	0.07	0.15	0.21

2.4 本章小结

本章通过对 HACS 进行接枝化学变性处理，制备了具有不同 R_g 的 HACS-*g*-PHEMA 样品，对其进行了表征分析，并利用静电纺丝技术纺制了 HACS、HACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜，评价了 PHEMA 支链的引入对载药膜性能的影响。基于以上实验结果和讨论分析，可以得出以下结论：

(1) 在乙醇-水介质中，使用 Fe^{2+} - H_2O_2 氧化还原体系，以 HACS 为原料，HEMA 为接枝单体，其用量为 20g、30g、40g，制备了 R_g 分别为 3.6%、5.04%、6.56% 的 HACS-*g*-PHEMA 样品；通过 FTIR 分析证实了 HACS-*g*-PHEMA 的成功制备；SEM 图显示 HACS-*g*-PHEMA 颗粒表面粗糙并伴有可见性损伤。

(2) 使用 HACS、不同 R_g 的 HACS-*g*-PHEMA 分别与 AS 混合于 DMSO 中，利用静电纺丝技术制备了它们的纳米纤维载药膜。SEM 表征分析得出 HACS 载药膜纤维平均直径为 467 ± 105 nm，HACS-*g*-PHEMA 载药膜纤维平均直径分别为 246 ± 90 nm、 192 ± 86 nm、 162 ± 89 nm，纤维平均直径随着 R_g 的增加而逐渐减小；FTIR 结果显示，HACS-*g*-PHEMA 载药膜相比于 HACS 载药膜，O-H 特征峰从 3311cm^{-1} 移动到 3284cm^{-1} ，且载药膜与 AS 的 FTIR 光谱曲线进行比较，发现载药膜中并未出现新的特征峰，说明样品与 AS 之间没有发生化学修饰；FTIR、XRD 表征分析显示绝大部分 AS 已被包埋在纤维内部中。

(3) HACS-*g*-PHEMA 载药膜 (H-3) 孔隙率最高为 62.4%，随着 R_g 的增加，HACS-*g*-PHEMA 载药膜溶胀率由 746.2% 下降到 583.9%；WVTR 逐渐增大，最大值为 $1298.4\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ，但相较于 HACS 载药膜略微下降。对载药膜释放行为的研究发现，4 种载药膜均存在突释现象，在 2h 时 4 种载药膜的累计释放速率分

别为 56.4%、56.2%、38.9%、32.5%，但随着 R_g 的增大，突释现象有所缓解，并且药物可持续释放 6h；利用 Ritger-peppas 数学模型拟合，发现 4 种载药膜扩散系数 $n < 0.45$ ，均属于 Fick 扩散行为，表明可通过调节 R_g 来一定程度上调控载药膜中 AS 的释放速率。

第3章 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的制备与性能研究

3.1 引言

第2章研究发现，对 HACS 进行接枝变性的方式，能够成功得到 HACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜，有效降低了 HACS 载药膜的高度亲水性、缓解了药物释放速率，但虽延长了药物作用的时间，控制了药物释放速率，但由于药物与载体材料是直接混合的，部分药物裸露在纤维表面或存在于淀粉纤维中，导致在初期释放速度快，存在突释现象。本章拟采用对 HACS-*g*-PHEMA 进行进一步的变性处理，来提高淀粉作为药物载体的应用效果。

细菌在我们日常生活中无处不在，大部分细菌对人体无害，但稍加不注意，细菌会给人们的生活造成很严重的后果^[71]，因此制备具有抗菌性能的材料至关重要。由第2章研究发现，当 R_g 为 6.56% 时，HACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的综合性能相对最好。因此，为进一步提高 HACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的性能，以及赋予其抗菌性能，本章在碱性条件下以 3-氯-2-羟丙基三甲基氯化铵（CHPTAC）为醚化剂，对 HACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$) 样品进行进一步的季铵阳离子醚化变性处理，制备出季铵化的 HACS-*g*-PHEMA (QHACS-*g*-PHEMA) 样品，使用 SEM、X 射线能谱仪 (EDS) 技术手段对其进行表征分析，并利用静电纺丝技术制备一系列的 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜，以 HACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$) 纳米纤维载药膜为对比，进行载药膜的表征及性能测试，并以常见的金黄色葡萄球菌 (*S.aureus*) 和大肠杆菌 (*E.coil*) 作为实验菌株，探究进一步的季铵阳离子醚化处理对 HACS-*g*-PHEMA 药物缓释、抗菌等性能的影响。

3.2 实验部分

3.2.1 实验材料与仪器

(1) 原料与试剂

本文所用主要化学试剂见第2章 2.2.1，其余试剂见表 3-1。

表 3-1 化学试剂
Tab. 3-1 Chemical reagents

化学试剂	规格	生产厂家
硫酸钠 (Na_2SO_4)	分析纯	上海泰坦科技股份有限公司
氧化钙 (CaO)	98%	上海麦克林生化科技股份有限公司
CHPTAC	65wt%水溶液	上海麦克林生化科技股份有限公司
硫酸铜 (CuSO_4)	分析纯	天津市科密欧化学试剂有限公司
硫酸钾 (K_2SO_4)	分析纯	天津市科密欧化学试剂有限公司
浓硫酸 (H_2SO_4)	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
硼酸	分析纯	天津市科密欧化学试剂有限公司
溴甲酚绿-甲基红	分析纯	以达科技(泉州)有限公司

(2) 实验仪器

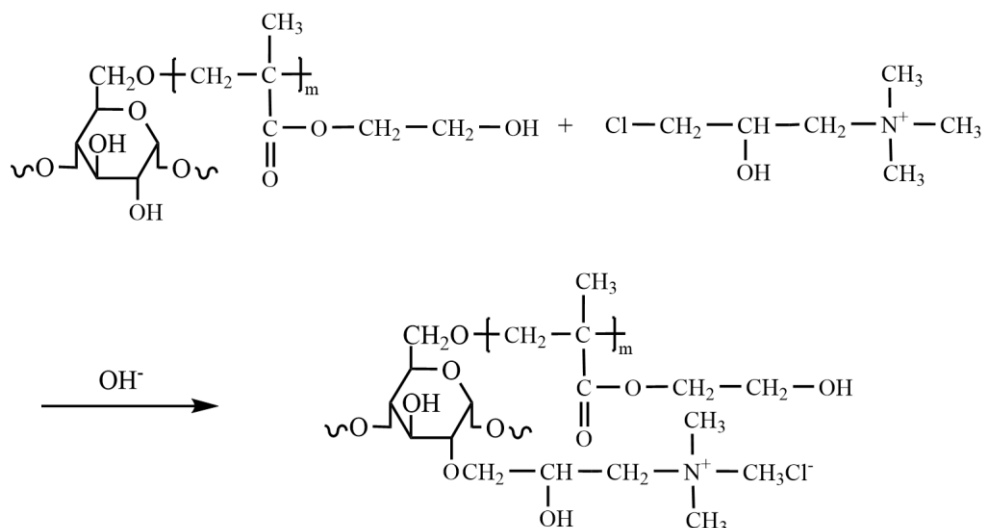
本章所用主要实验仪器参见第 2 章 2.2.1, 其余实验仪器见表 3-2。

表 3-2 实验仪器
Tab. 3-2 Experimental apparatus

仪器名称	仪器型号	生产厂家
硝解炉	KDN-08	上海昕瑞仪器仪表有限公司
全自动定氮仪	KDW-1000	上海昕瑞仪器仪表有限公司
恒温培养摇床	THZ-103B	上海一恒科学仪器有限公司

3.2.2 QHACS-*g*-PHEMA 的制备

称取 120g (干重) 的 HACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$) 分散到含有 Na_2SO_4 的蒸馏水中, 配成浓度为 30wt% 的淀粉乳, 以 3wt% 的 NaOH 溶液调节淀粉乳 pH 为 10-11, 升温至 40°C , 加入含等摩尔 CHPTAC 与 NaOH 的混合液 (1min 内滴完)。10min 后, 加入 30mL 含有 1.8g 的 CaO 水溶液, 继续反应 8h 后, 用 2mol/L 的 HCl 标准溶液调节 pH 为 6-7, 抽滤, 洗涤数次后, 在 45°C 烘箱中烘干并装袋, 得到 QHACS-*g*-PHEMA 样品。反应方程如图 3-1 所示。

图 3-1 QHACS-*g*-PHEMA 样品合成的反应方程式Fig. 3-1 Reaction equation for the preparation of QHACS-*g*-PHEMA sample

3.2.3 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的制备

QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的制备参见第 2 章中 2.2.3。

3.2.4 QHACS-*g*-PHEMA 的表征

3.2.4.1 取代度测定

淀粉每个脱水葡萄糖单元中的羟基被取代的平均数量，即为取代度^[72]。本章采用凯氏定氮分析的方法来测定 QHACS-*g*-PHEMA 中季铵阳离子取代基的取代度 (DS_h)。

含氮量的测定：取 HACS-*g*-PHEMA 与 QHACS-*g*-PHEMA 样品各 1g(干重)，分别移入到海能 SH220 硝解炉的硝解管中，各加入 0.2g 的 CuSO_4 和 0.6g 的 K_2SO_4 ，摇晃均匀后分别加入 20mL 的 H_2SO_4 ，进行硝解，待溶液呈澄清透明状后，继续反应 2h，待溶液冷却后转移至 100mL 容量瓶中，加水定容至刻度线备用，用移液管取容量瓶中溶液 5mL 滴入硝解管中，加入浓度为 40wt% 的 NaOH 溶液在海能 K9840 定氮仪上进行蒸馏，并用硼酸溶液吸收释放的氨气，5min 后，在硼酸溶液中加入 3 滴溴甲酚绿-甲基红混合指示剂，然后再用 HCl 标准水溶液进行滴定，将吸收液从绿色滴定成橙红色，作为滴定终点。

含氮量按下列公式计算：

$$W_N = \frac{(V - V_0) \times C \times 0.014}{\left(\frac{5}{100}\right) \times m} \times 100\% \quad (3-1)$$

式中： W_N 为淀粉中的含氮量，%； V_0 为滴定空白实验消耗的 HCl 体积，mL； V 为滴定样品时消耗的 HCl 体积，mL； m 为样品的质量，g； C 为 HCl 标准溶液的浓度，mol/L。

使用公式（3-2）进行 DS_h 的计算：

$$DS_h = \frac{162(N - N_0)}{14 \times 100 - a(N - N_0)} \quad (3-2)$$

式中： N 为 QHACS-*g*-PHEMA 试样的含氮量，%； N_0 为 HACS-*g*-PHEMA 试样的含氮量，%；14 和 162 分别是氮的相对原子质量和淀粉脱水葡萄糖单元的相对分子质量； a 为引入取代基的相对分子质量。

3.2.4.2 SEM 测试

具体操作参见第 2 章中 2.2.4.3。

3.2.4.3 元素组成测试

在扫描电镜设备上，采用 X 射线能谱仪（EDS）部件对 QHACS-*g*-PHEMA 进行元素组成分析，以确定它的成功制备。

3.2.5 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的表征与性能测试

3.2.5.1 SEM 测试

具体操作参见第 2 章 2.2.5.1。

3.2.5.2 孔隙率测试

具体操作参见第 2 章 2.2.5.4。

3.2.5.3 润湿性测试

具体操作参见第 2 章 2.2.5.5。

3.2.5.4 溶胀性能测试

具体操作参见第 2 章 2.2.5.6。

3.2.5.5 水蒸气透过率测试

具体操作参见第 2 章 2.2.5.7。

3.2.5.6 药物缓释性能测试

具体操作参见第 2 章 2.2.5.8。

3.2.5.7 抗菌性能测试

（1）细菌培养：用接种环刮取一足量的细菌，放入装有 5mL 液态培养液

(Broth) 的玻璃管中, 涡旋使细菌分散均匀, 玻璃管在恒温摇床中 37℃ 振荡培养 (120r/min)。细菌培养 18-24h 后, 离心分离细菌, 并用 5mL 的 PBS 溶液洗涤分散细菌。最后, 将分散均匀的 0.1mL 细菌/PBS 悬浮液, 加入到新的装有 Broth 的玻璃管中, 并放入振荡箱中继续恒温培养, 此为一代细菌。将上述细菌繁殖三代后备用。

(2) 抗菌性能测试: 将样品裁剪成 2.5cm×2.5cm 大小。将样品放置在无菌操作平台的培养皿表面, 滴加 25μL 预先培养好的细菌悬浮液; 将另一片样品覆盖在上面, 确保菌液与样品充分接触。待 5min 后, 将两片样品放入 5mL 的 PBS 溶液中, 溶液涡旋 10s 后, 采用 100mmol/L 的 PBS 溶液进行连续稀释, 并均匀滴加至固体培养皿表面。于 37℃ 恒温培养箱中培养 24h 后, 对菌落数进行测定, 并计算抗菌率。空白样操作与上述实验样相同。样品的抑菌率采用如下公式进行计算:

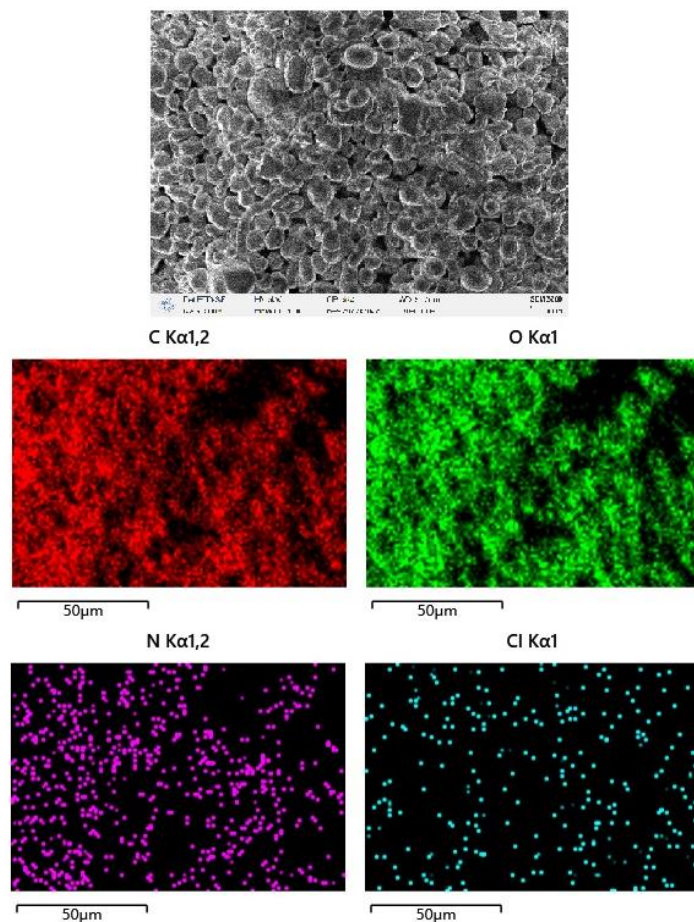
$$\text{抑菌率} = \frac{N_0 - N_1}{N_0} \times 100\% \quad (3-3)$$

式中: N_1 为样品细菌菌落数, 个; N_0 为空白样细菌菌落数, 个。

3.3 结果与讨论

3.3.1 QHACS-*g*-PHEMA 元素组成分析

为确定 QHACS-*g*-PHEMA 的成功制备, 借助 EDS 技术对其颗粒进行了元素分析。图 3-2 为面扫区域的颗粒 SEM 图及 EDS 面扫描图。由图可知, QHACS-*g*-PHEMA 颗粒元素组成主要为 C 和 O 元素, 还包含 N 与 Cl 元素, 从而证实了 QHACS-*g*-PHEMA 样品的成功制备。

图 3-2 QHACS-*g*-PHEMA 颗粒的 SEM 和 EDS 面扫描图Fig. 3-2 SEM and EDS mapping images of QHACS-*g*-PHEMA granules

3.3.2 QHACS-*g*-PHEMA 取代度结果分析

CHPTAC 用量对 QHACS-*g*-PHEMA 样品的季铵阳离子取代基 DS_h 的影响如表 3-3 所示。可知,当 CHPTAC 用量为 7g 和 14g 时,对应的 DS_h 数值分别为 0.023 和 0.030, 这表明 DS_h 数值大小与 CHPTAC 用量呈正比关系。

表 3-3 CHPTAC 用量对 QHACS-*g*-PHEMA 取代度的影响Tab. 3-3 Effect of the amount of CHPTAC on the degrees of substitution of QHACS-*g*-PHEMA

淀粉样品	HEMA/g	CHPTAC/g	DS_h
HACS- <i>g</i> -PHEMA	40	0	0.000
QHACS- <i>g</i> -PHEMA	40	7	0.023
	40	14	0.030

3.3.3 QHACS-*g*-PHEMA 表观形貌分析

QHACS-*g*-PHEMA 颗粒的 SEM 图见图 3-3。可以看出, QHACS-*g*-PHEMA 仍保持颗粒状,但表面有可见性损伤。在本研究中,醚化处理的反应温度为 40℃, 低于淀粉在水中的糊化温度,从而保证 HACS-*g*-PHEMA 在醚化后仍保持颗粒形

态。因此，醚化的反应主要发生在 HACs-*g*-PHEMA 颗粒表面的游离羟基上，而反应过程中的碱性条件可能是导致淀粉颗粒表面形态变化的一个重要原因。

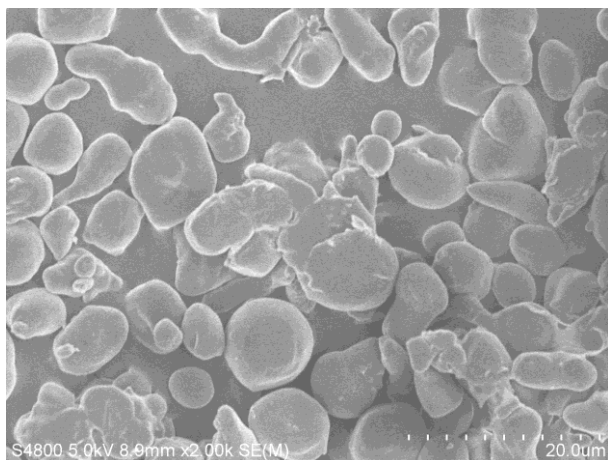


图 3-3 QHACS-*g*-PHEMA 颗粒的 SEM 图

Fig. 3-3 SEM image of HACs-*g*-PHEMA granules

3.3.4 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜表观形貌分析

采用 2 个 DS_h (0.023 和 0.030) 的 QHACS-*g*-PHEMA 样品所制备的载药膜分别命名为 QH-1、QH-2。

本章对 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜进行了 SEM 分析, 获得了其 SEM 图与纳米纤维直径分布图及纤维直径数据表, 分别见图 3-4 和表 3-4。由图可见, 2 个 QHACS-*g*-PHEMA 样品均能与 AS 形成良好的纳米纤维载药膜。此外, 从表 3-4 纤维直径大小可以得出, 对应的载药膜 QH-1、QH-2 的平均纤维直径分别为 $222\pm 86\text{nm}$ 、 $184\pm 78\text{nm}$, 表明 DS_h 的增加会使 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的平均纳米纤维直径降低。

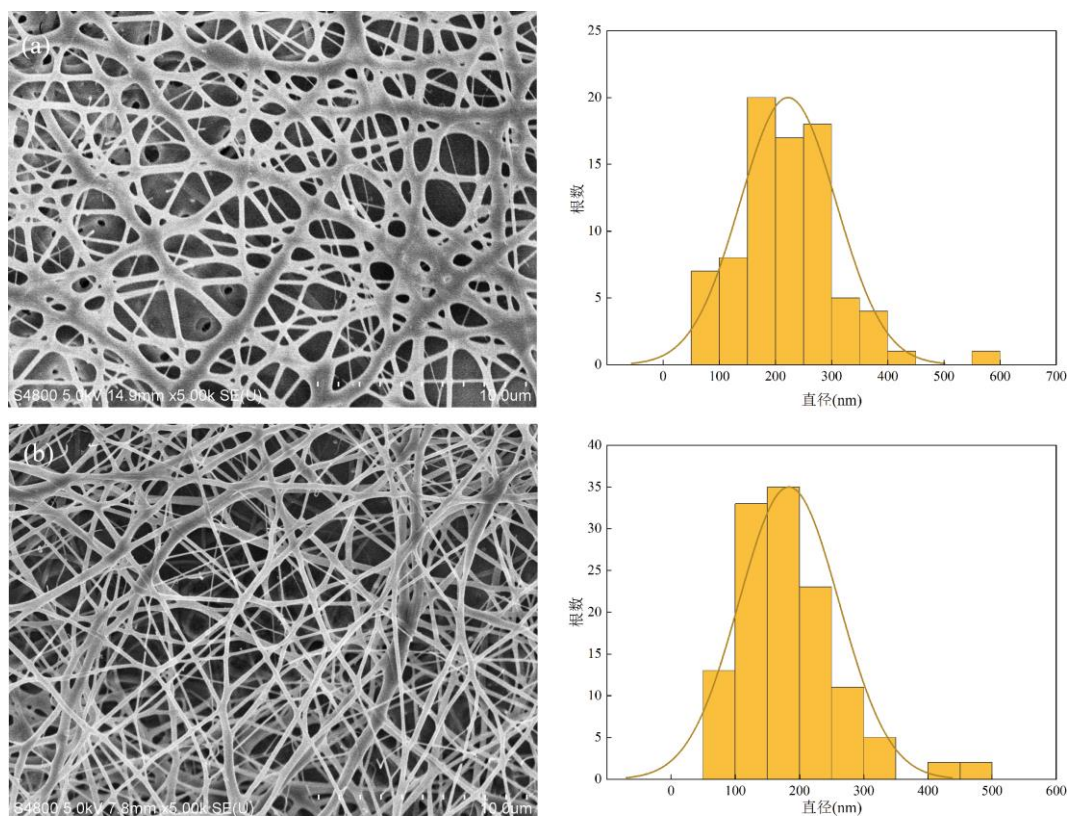


图 3-4 QHACS-*g*-PHEMA (QH-1, a; QH-2, b) 载药膜的 SEM 及对应的纤维直径分布图

Fig. 3-4 SEM images of QHACS-*g*-PHEMA (QH-1, a; QH-2, b) drug-loaded nanofiber membranes and their corresponding fiber diameter distribution maps

表 3-4 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的纤维直径大小

Tab. 3-4 Fiber diameters of QHACS-*g*-PHEMA drug-loaded nanofiber membranes

样品	最大直径(nm)	最小直径(nm)	平均直径(nm)	标准差(nm)
QH-1	556	61	222	86
QH-2	473	64	184	78

3.3.5 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜孔隙率结果分析

QH-1、QH-2 的孔隙率如图 3-5 所示。由图可知，QH-1、QH-2 的孔隙率分别为 67.5%和 80.6%，高于 HACS-*g*-PHEMA (H-3) 的孔隙率 (63.0%)，表明季铵阳离子化处理使载药膜的孔隙率得到了提高，且 DS_h 的增加使载药膜的孔隙率进一步提高。QH-1 ($DS_h=0.023$) 的平均纳米纤维直径高于 QH-2 ($DS_h=0.030$) 可能是 QH-2 孔隙率高于 QH-1 的一个重要原因。

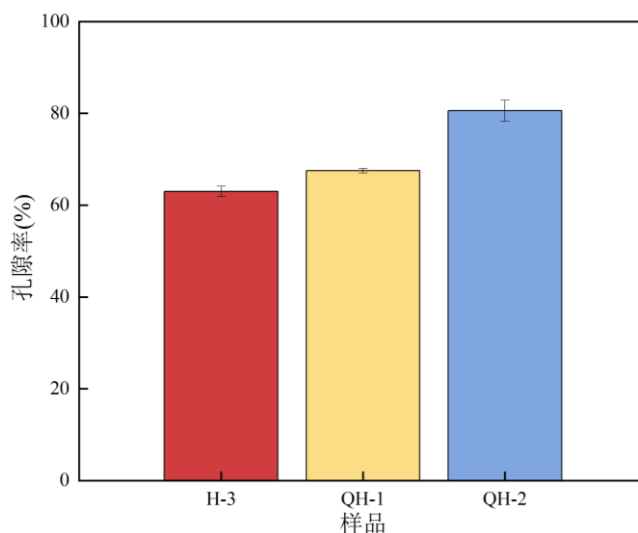


图 3-5 载药膜的孔隙率

Fig. 3-5 Porosities of drug-loaded nanofiber membranes

3.3.6 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜润湿性结果分析

图 3-6a、b 分别 QH-1、QH-2 的水接触角示意图。QH-1、QH-2 的 WCA 分别为 63.8°和 53.2°，QH-2 的 WCA 低于 QH-1，说明载药膜亲水性有所增加，分析原因可能是由于孔隙率及亲水性阳离子基团增加的共同作用，且 DS_h 的增加使载药膜的表面润湿性能有所提高。

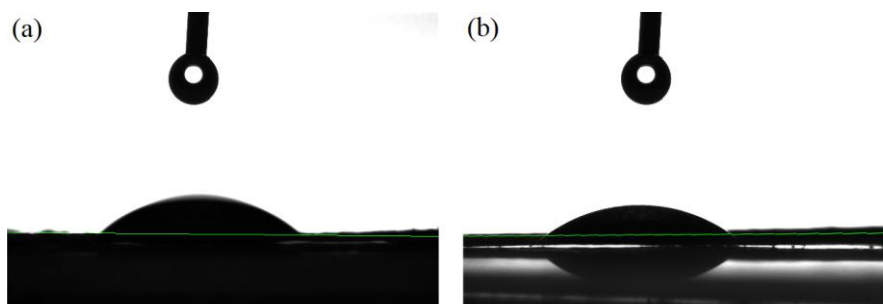


图 3-6 QH-1(a)与 QH-2(b)的 WCA

Fig. 3-6 WCA of QH-1(a) and QH-2(b)

3.3.7 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜溶胀性能结果分析

通过测量材料吸水前后的质量变化来探索其溶胀行为，不同 DS_h 的 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的溶胀率如图 3-7 所示。 DS_h 的增加，使得 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的溶胀率从 QH-1 的 848.5%略微增加至 QH-2 的 865.0%，高于 H-3 溶胀率。分析原因可能由于带正电荷的季铵盐基团之间具有排斥作用且具有亲水性，导致膜材料的溶胀^[73,74]，所以 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜具备良好的吸水能力，有利于吸收伤口液体，保持伤口表面的洁净和干燥。

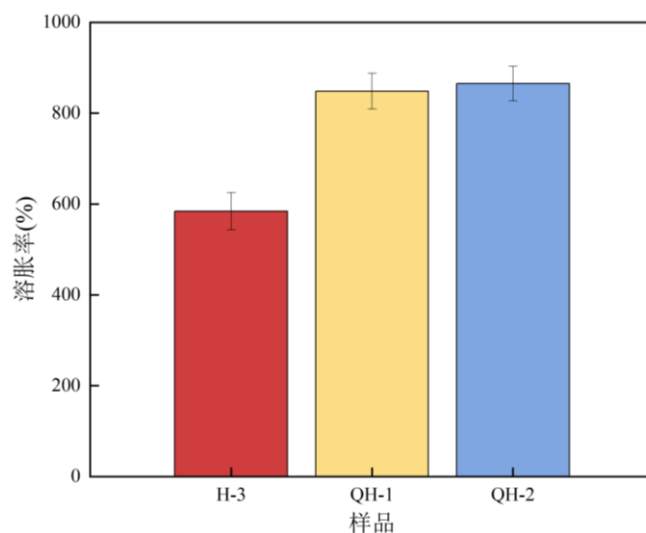


图 3-7 载药膜的溶胀性能

Fig. 3-7 Swell abilities of drug-loaded nanofiber membranes

3.3.8 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜水蒸气透过率结果分析

QHACS-*g*-PHEMA 的 WVTR 测试结果见图 3-8。由图可知，开口玻璃瓶（空白）和 HACS-*g*-PHEMA 载药膜（H-3）的 WVTR 分别为 $6511.9\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 和 $1022.3\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ；QHACS-*g*-PHEMA 载药膜（QH-1 和 QH-2）的 WVTR 分别为 $1040.5\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 和 $1109.5\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ，高于 H-3。QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的纤维直径小于 H-3，而孔隙率大于后者。而纤维直径以及孔隙率影响 WVTR^[75]，所以 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的 WVTR 相比于 H-3 有一定量的增加。

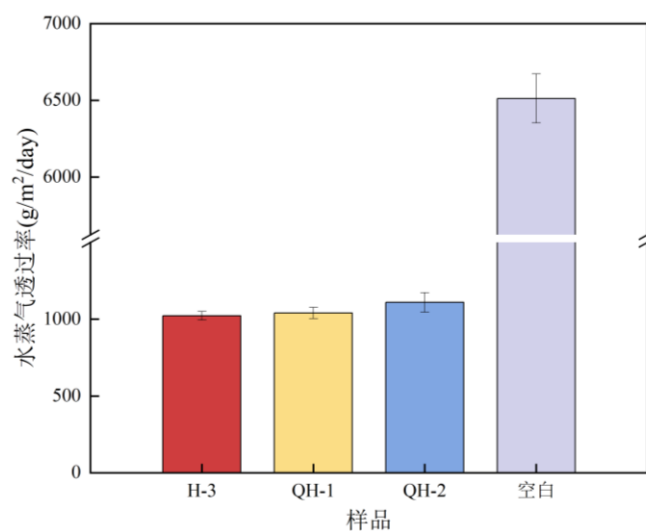


图 3-8 载药膜的水蒸气透过率

Fig. 3-8 WVTR of drug-loaded nanofiber membranes

3.3.9 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜药物缓释结果分析

HACS-*g*-PHEMA 载药膜（H-3）、QHACS-*g*-PHEMA（QH-1、QH-2）载药

膜中 AS 的释放曲线见图 3-9。在 2h 时, H-3、QH-1、QH-2 载药膜的累计释放速率分别为 32.5%、21.1%、16.4%, 从释放曲线图中看可以样品 H-3 在初始阶段有突释现象, QH-1、QH-2 在 48h 内累计释放速率分别为 65.2%和 62.4%, 并且 QH-2 样品, 药物释放能长达 72h, 这表明随着 DS_n 的增大累计释放速率逐渐降低, 突释现象得到较为明显的改善, 并且能够进一步实现长期持续药物的释放。分析可能的原因是, QHACS-*g*-PHEMA 具有大量带正电荷的阳离子, 可以与带负电荷的药物发生静电吸附作用^[76], 从而对药物 AS 的释放起到了阻碍作用。

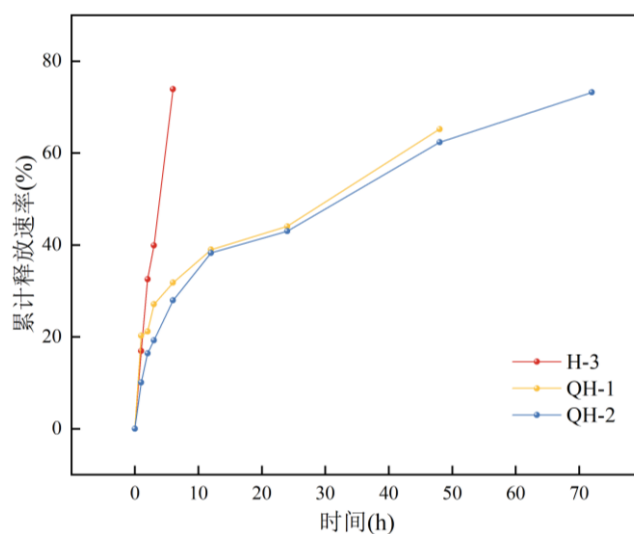


图 3-9 载药膜中 AS 的释放曲线

Fig. 3-9 The release curves of AS in the drug-loaded nanofiber membranes

对载药膜的释放曲线分别进行了零级 (图 3-10a)、一级 (图 3-10b)、Higuchi (图 3-10c)、Ritger-Peppas (图 3-10d) 数学模型拟合, 不同数学拟合模型 R^2 和 n 见表 3-5。根据 Ritger-Peppas 模型对药物释放机制进行分析, 在载药膜释放曲线拟合的 Ritger-Peppas 方程中, $n \leq 0.45$ 时, 证明其遵循经典的 Fick 定律, 因此初始阶段药物释放大多来自于分布或者是暴露于纤维表面的药物颗粒, 同时说明药物释放的驱动力是由纤维膜与释放介质之间的浓度梯度差而引起的。

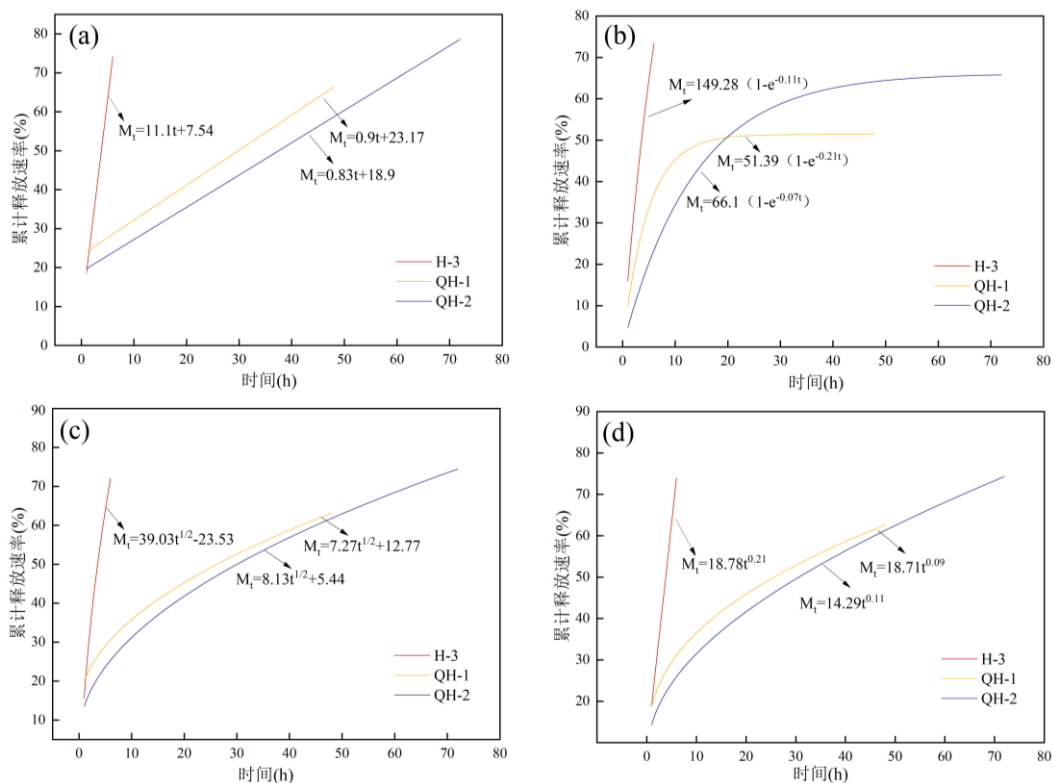


图 3-10 数学模型拟合曲线

Fig. 3-10 The mathematical fitting curves

表 3-5 相关系数 (R^2) 和扩散系数 (n)Tab. 2-5 Correlation coefficients (R^2) and diffusion exponent (n)

R^2	H-3	QH-1	QH-2
模型			
零级	0.9819	0.94511	0.90742
一级	0.7448	0.62438	0.88826
Higuchi	0.9796	0.97387	0.9841
Ritger-Peppas	0.9908	0.96921	0.9831
n	0.21	0.08	0.11

3.3.10 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜抗菌性能结果分析

优良的抗菌性能使样品表面具有一定的清洁度，降低患者伤口感染的概率，最大限度地缓解患者的不适^[77]。实验采用“三明治式”法对载药膜的抗菌性能进行了测试。实验中采用的 *E.coil* 的接种浓度 1.6×10^5 为 CFU/sample，*S.aureus* 的接种浓度为 1.2×10^5 CFU/sample。载药膜的抗菌效果图见图 3-11 至图 3-13。可以看出，QH-1、QH-2 展现出优异的抗菌性能，并且其抑菌率均在 90% 以上，且明显好于 H-3。这是由于 QHACS-*g*-PHEMA 中带正电荷的阳离子与细菌细胞壁上的阴离子组分形成静电作用。这种作用可导致细胞溶解和死亡；季铵盐还可以通

过变形细胞壁的通透性，减少进入细胞的关键营养物质的正常流动，从而导致细胞死亡^[78]。另外，3种载药膜对 *S.aureus* 的抗菌效果略好于 *E.coil*。分析原因，可能是由于 *E.coil* 的整体细菌浓度大于 *S.aureus* 的整体细菌浓度。

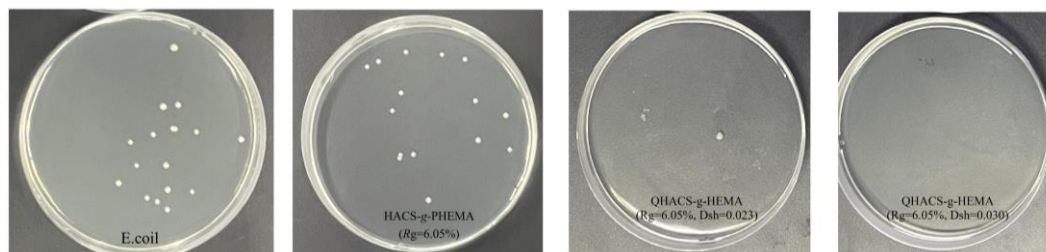


图 3-11 载药膜对 *E.coil* 的抗菌效果图

Fig. 3-11 The antibacterial effect of drug-loaded nanofiber membranes on *E.coil*

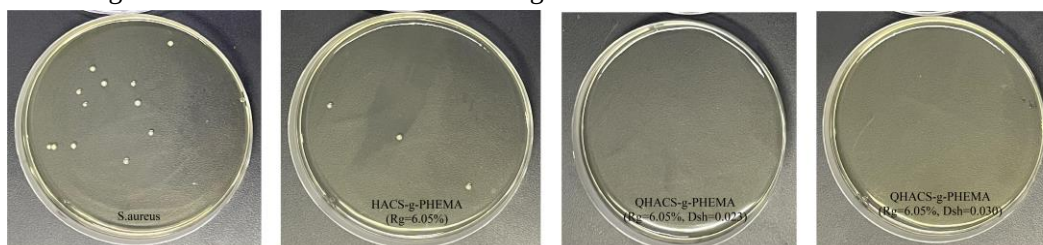


图 3-12 载药膜对 *S.aureus* 的抗菌效果图

Fig. 3-12 The antibacterial effect of drug-loaded nanofiber membranes on *S.aureus*

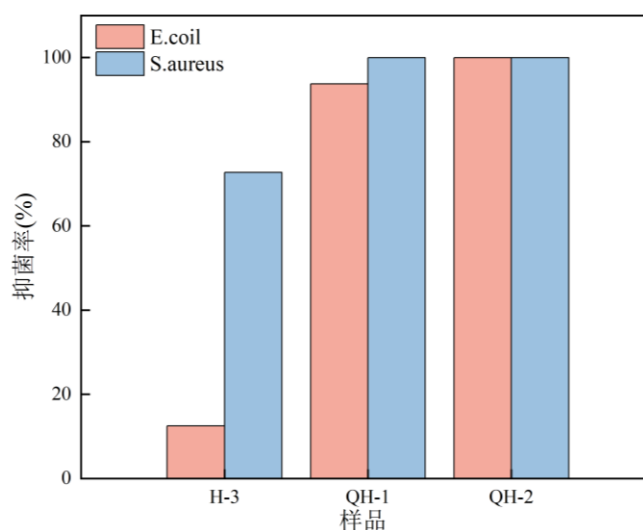


图 3-13 载药膜的抑菌率

Fig. 3-13 The bacteriostatic rates of drug-loaded nanofiber membranes

3.4 本章小结

本章对 HACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$) 进行醚化的化学变性，制备了具有不同 DS_h 的 QHACS-*g*-PHEMA，对其进行了表征分析。利用静电纺丝技术纺制了 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜，揭示了醚化的变性方式对载药膜性能的影响。基于以上实验结果和讨论分析，可以得出以下结论：

(1) 在碱性条件下, 以 HACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$) 为原料, CHPTAC 单体为阳离子醚化剂, 用量为 7g、14g, 制备 DS_h 为 0.023 和 0.030 的 QHACS-*g*-PHEMA 样品; 并通过 EDS 技术得知 QHACS-*g*-PHEMA 中有 N、Cl 元素的存在, 以此证明样品制备成功; SEM 分析结果显示, HACS-*g*-PHEMA 颗粒表面粗糙并伴有可见性损伤。

(2) 成功通过静电纺丝技术制备不同 DS_h 的 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜, 通过 SEM 结果分析, QHACS-*g*-PHEMA 载药膜纤维平均直径为 $222\pm 86\text{nm}$ 和 $184\pm 78\text{nm}$, 当 DS_h 增加, 纤维平均直径减小。随着 CHPTAC 的引入, 使得 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的孔隙率分别为 67.5%、80.6%, 溶胀率由 848.5%略微增加至 QH-2 的 865.0%, WVTR 由 DS_h 的增加而逐渐增大, 最大值为 $1109.5\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 。

(3) 通过对载药膜释放行为的分析, 发现 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜没有突释现象, 在 2h 时 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的累计释放速率分别为 21.1%、16.4%, 当 DS_h 的增大, 由于季铵阳离子与 AS 发生静电吸附作用, 突释现象得到缓解, 药物可持续释放达到 72h。根据 Ritger-peppas 数学模型拟合, 其 $n<0.45$, 且均属于 Fick 扩散行为, 表明可通过调节 DS_h 来调控 AS 的缓释效果。载药膜抗菌性能分析结果表明, 季铵阳离子醚化处理可赋予 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜优异的抗菌效果, 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌都有着明显的抑制作用, 抑菌率均在 90% 以上, 且明显好于 HACS-*g*-PHEMA 载药膜。

第 4 章 载药率对 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜性能的影响

4.1 引言

近年来,纳米技术的飞速发展,在生物医学领域得到广泛的应用^[79],利用纳米技术制备的药物载体在靶向性、可控性、生物相容性方面的优势,纳米纤维具有高孔隙率和大比表面积,可以调节纤维的直径、形态和孔隙率,从而提高药物的利用率^[80],充分发挥其药理作用。

药物缓释系统中,载体药物含量过低时,药物缓释时间缩短,治疗效果均不佳;而过多的载药量将引起多余药物的流失并向四周扩散,无法做到靶向治疗,甚至会产生毒副作用,因此在药物缓释系统中,载药量必须被严格控制^[81]。

由第 3 章研究发现, $DS_h=0.030$ 的 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的综合性能良好,且具有优异的抗菌效果。除了变性淀粉的变性程度对其载药膜的性能具有重要影响外,药品在载药膜里的百分含量,即载药率,也可能对载药膜的性能产生重要影响。因此,本章继续探讨药物 AS 在载药膜里的载药率对其药物缓释、抗菌等性能的影响规律,为合理载药奠定研究基础。

4.2 实验部分

4.2.1 实验材料与仪器

(1) 原料与试剂

本文所用主要化学试剂参见第 2 章 2.2.1。

(2) 实验仪器

本章所用主要实验仪器及设备参见第 2 章 2.2.1。

4.2.2 载药率不同的 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的制备

将优选出的 QHACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$, $DS_h=0.030$) 加入到 DMSO 中配制成总浓度为 18% 的溶液,在 70℃ 条件下搅拌 30min 后,加入 QHACS-*g*-PHEMA 质量百分比分别为 0%、5%、10%、15%、20% 的 AS,再次搅拌 1h,静置脱泡后,使用与第 2 章 2.2.3 相同的参数制备出不同 AS 载药率的 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜。

4.2.3 载药膜的结构表征与性能测试

4.2.3.1 载药率测试

称取质量约为 100mg 的 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜样品,浸泡在 50mL 的 PBS 缓冲液中,超声振荡 30min 后,用离心机振荡。随后取上清液在紫外分光光度计上测试其吸光度,由 AS 标准溶液曲线,计算得出样品中 AS 的含量作为载药膜最大药物负载量 (m , mg),并按照下列公式计算样品的载药率 (%):

$$\text{载药率} = \frac{m}{100} \times 100\% \quad (4-1)$$

4.2.3.2 SEM 测试

具体操作参见第 2 章 2.2.5.1。

4.2.3.3 孔隙率测试

具体操作参见第 2 章 2.2.5.4。

4.2.3.4 润湿性测试

具体操作参见第 2 章 2.2.5.5。

4.2.3.5 溶胀性能测试

具体操作参见第 2 章 2.2.5.6。

4.2.3.6 水蒸气透过率测试

具体操作参见第 2 章 2.2.5.7。

4.2.3.7 药物缓释性能测试

具体操作参见第 2 章 2.2.5.8。

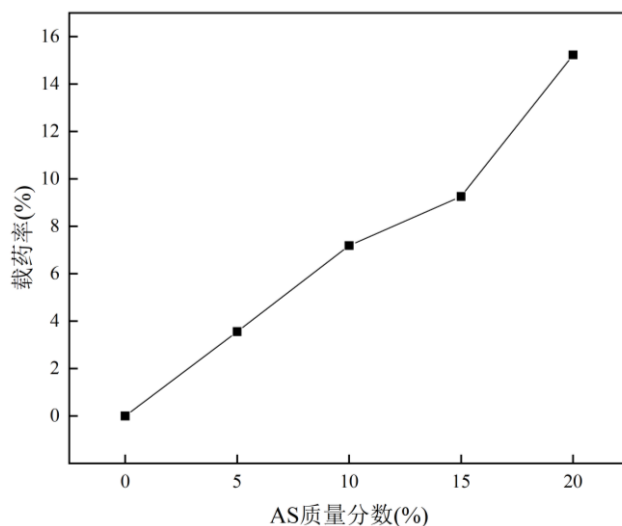
4.2.3.8 抗菌性能测试

具体操作参见第 3 章 3.2.5.7。

4.3 结果与讨论

4.3.1 载药率结果分析

QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的载药率如图 4-1 所示。当 QHACS-*g*-PHEMA 样品的 DMSO 溶液中分别加入样品质量 5%、10%、15%、20% 的 AS,所制备 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的载药率分别为 3.56%、7.19%、9.26%、15.23%,显示随着 AS 用量的增加,载药率逐渐增大。这表明载药纤维的载药量主要取决于纺丝液中药物和聚合物的质量比。

图 4-1 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的载药率Fig. 4-1 Drug-loading rates of QHACS-*g*-PHEMA nanofiber drug-loaded membranes

4.3.1 表观形貌分析

静电纺纳米纤维膜的形貌与纺丝过程中溶液体系和过程参数有关, 纺丝溶液体系包括纺丝液浓度、聚合物组分、溶剂等。过程参数包括纺丝接收距离、纺丝电压和给进速度等。载药率对 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜表面形貌及其纤维直径分布如图 4-2 (a-e) 及表 4-1 所示。可见, 不同载药率下, 均可以形成良好的纳米纤维载药膜; QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维膜的纤维直径为 $237 \pm 86 \text{ nm}$; 当载药率由 3.56% 增加到 7.19% 时, 纤维直径从 230 nm 减小至 184 nm, 然后随着载药率继续增加至 15.23%, 纤维直径逐渐增加至 240 nm。载药率为 7.19% 时, 载药膜纤维直径最细, 表观形貌相对最好。

当药物质量分数为 0% 时, 纺丝液的粘度较低, 溶液射流中的分子链之间不足以纠缠, 不能抵抗电场力作用而断裂, 而聚合物的粘弹性会使分子链收缩团聚, 最终形成珠粒; 溶液射流在静电场中被拉伸时, 受力不均, 使分子链取向化协同不一致, 也会形成串珠结构^[82]。当 AS 含量增加会起到盐成分的作用, 增加纺丝液的电导率和射流的表面电荷密度, 因此射流携带更多的电荷, 在电场中受到更大的牵伸力, 会使纤维直径变细, 但如果电荷太多且分布不匀也会出现粘连和分支^[83]。因此, 刚开始低载药率下, 纤维直径随载药率增加而逐渐变细, 但当载药率为超过 7.19% 后, 由 SEM 图可见, 载药率分别为 9.26% 和 15.23% 时, 出现了粘连和分支的情况。

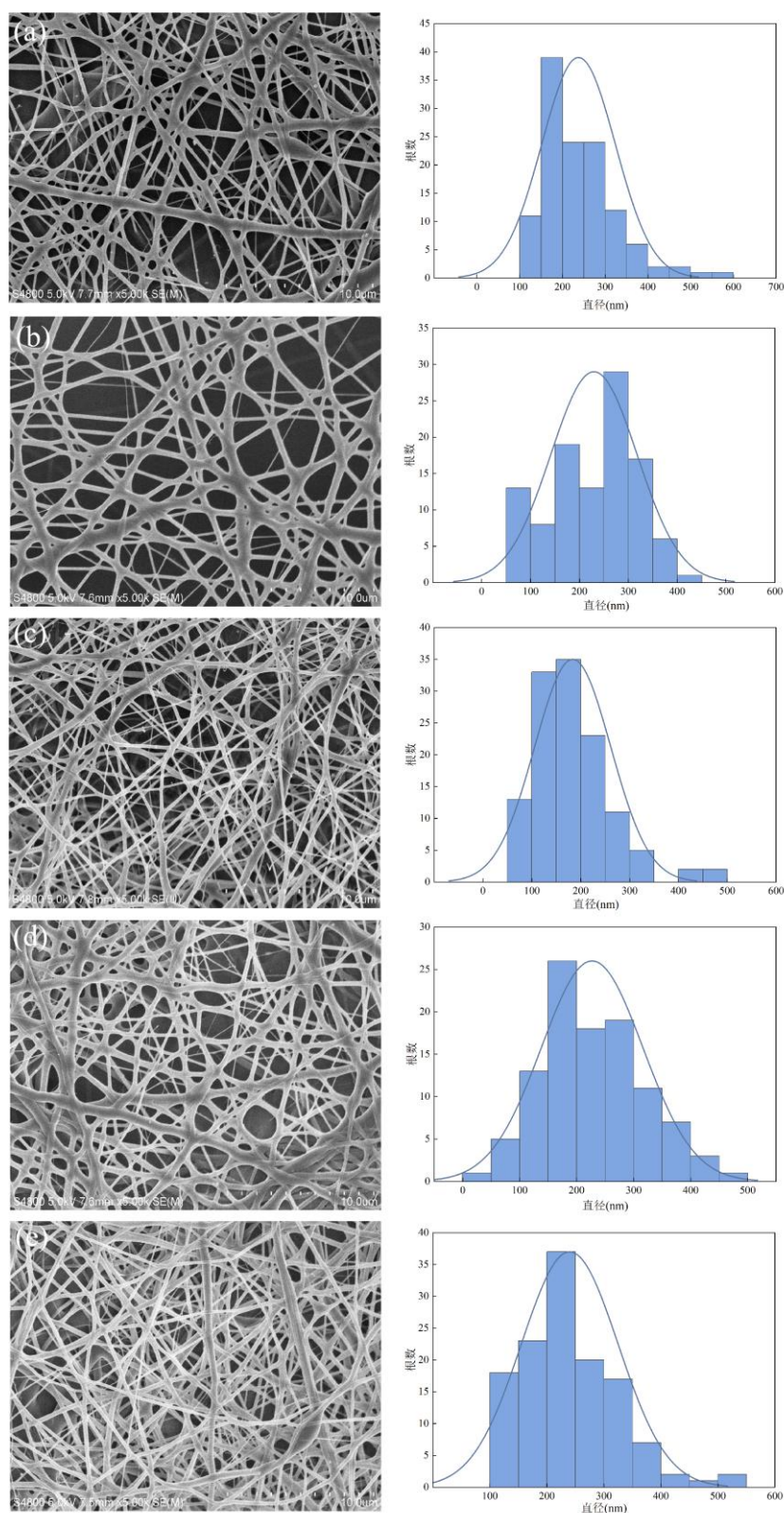


图 4-2 载药率不同的 QHACS-g-PHEMA 载药膜的 SEM 以及对应的纤维直径分布图
(a-e 的载药率分别为 0%、3.56%、7.19%、9.26%、15.23%)

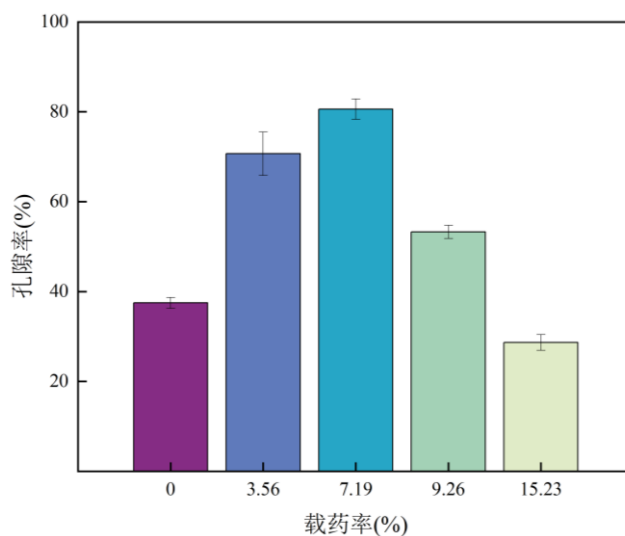
Fig. 4-2 SEM images of QHACS-g-PHEMA drug-loaded nanofiber membranes with different drug-loading rates and their corresponding fiber diameter distribution maps
(a-e corresponded to the drug-loading rates of 0%, 3.56%, 7.19%, 9.26%, and 15.23%)

表 4-1 载药率不同的 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的纤维直径大小Tab. 4-1 Fiber diameters of QHACS-*g*-PHEMA drug-loaded nanofiber membranes with different drug-loading rates

载药率(%)	最大直径(nm)	最小直径(nm)	平均直径(nm)	标准差(nm)
0%	581	103	237	86
3.56%	403	54	230	88
7.19%	473	64	184	78
9.26%	460	390	227	89
15.23%	535	105	240	85

4.3.3 孔隙率结果分析

图 4-3 为不同载药率 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的孔隙率结果。可见，随着载药率从 0%增加到 15.23%，载药膜的孔隙率呈现先增加后降低的趋势，且当载药率为 7.19%时，孔隙率达到最高值 80.6%，该值处于理想范围值（60-90%）内。

图 4-3 不同载药率 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的孔隙率Fig. 4-3 Porosities of QHACS-*g*-PHEMA drug-loaded nanofiber membranes with different drug-loading rates

4.3.4 润湿性结果分析

通过水与纳米纤维膜间的接触角来反映不同载药率 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜表面的亲水性能。WCA 测试结果见图 4-4、图 4-5。可见，当载药率在 0-7.19% 范围内，载药率 0%、3.56%和 7.19%对应的载药膜 WCA 分别为 51.7°、48.9°和 39.9°，呈现负相关关系，这是因为纤维表面的 AS 在潮湿的空气中分解，乙酸可以结合大量的水；其次，纤维的直径越小，其比表面积、表面能就越大，但固体

材料表面往往会吸附其他物质,降低表面能;最后,较细的纤维所构成的纤维膜空隙也会更小,所以纤维直径越小,纤维表面吸附的水分越多^[83]。当载药率由 9.26%增加至 15.23%时,载药率 9.26%和 15.23%对应的载药膜 WCA 分别为 54.21°和 56.65°,呈现正相关关系,可能是由于其孔隙率的影响占主要作用。

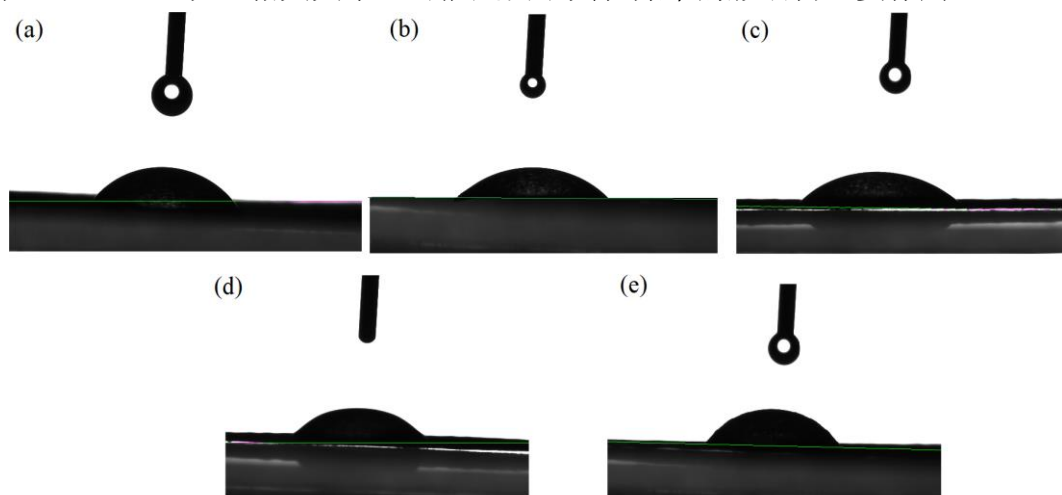


图 4-4 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜

(a-e 的载药率分别为 0%、3.56%、7.19%、9.26%、15.23%)的 WCA

Fig. 4-4 WCA of QHACS-*g*-PHEMA (a-e corresponded to the drug-loading rates of 0%, 3.56%, 7.19%, 9.26%, and 15.23%) drug-loaded membranes

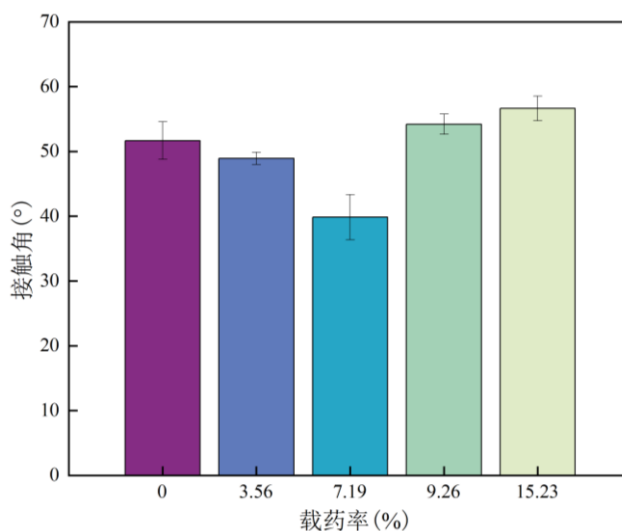


图 4-5 不同载药率 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的 WCA

Fig. 4-5 WCA of QHACS-*g*-PHEMA drug-loaded nanofiber membranes with different drug-loading rates

4.3.5 溶胀性能结果分析

图 4-6 为不同载药率对 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜溶胀性能的影响。由图可知,随着载药率从 0%增加到 15.23%,溶胀率先增大后减小。且在载药率 7.19%达到最大值 865.0%。载药膜溶胀性能均优于载药率为 0%的 QHACS-*g*-PHEMA

纳米纤维膜，这给充分吸收皮肤创口处的渗出物，保持洁净的微生物环境提供了良好的条件。

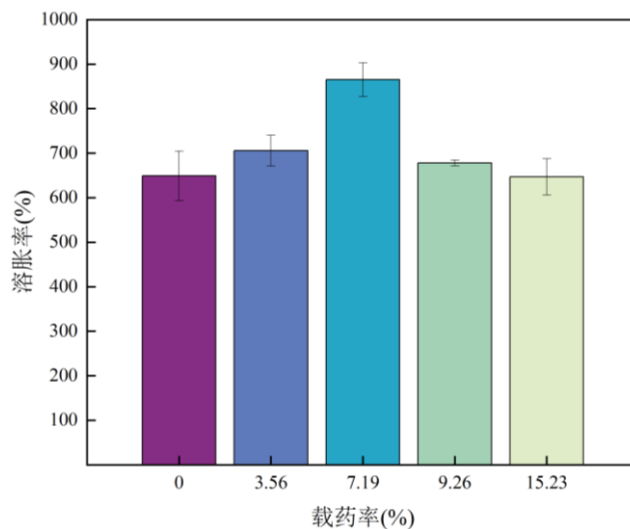
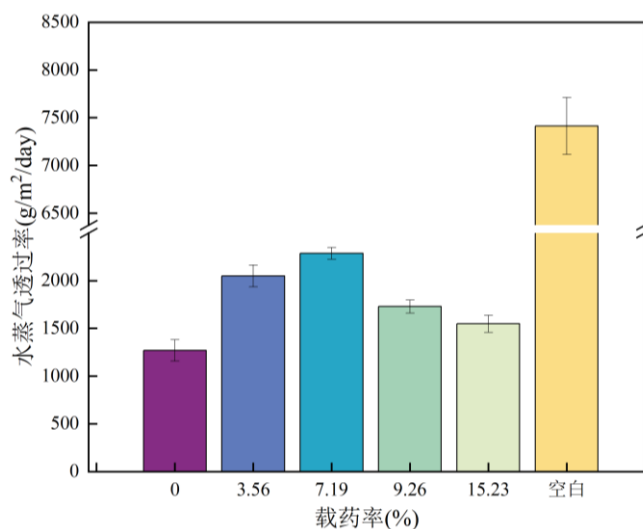


图 4-6 不同载药率 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的溶胀性能

Fig. 4-6 Swell abilities of QHACS-*g*-PHEMA drug-loaded membranes with different drug-loading rates

4.3.6 水蒸气透过率结果分析

载药率对 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜 WVTR 的影响见图 4-7。由图可见，开口玻璃瓶（空白）的 WVTR 为 $7413.0\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ，QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维膜的 WVTR 为 $1270.0\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ，载药率为 3.56%、7.19%、9.26%和 15.23%的 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的 WVTR 分别为 $2049.7\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、 $2285.6\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、 $1728.9\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 和 $1548.1\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ，呈现先增大后减小的趋势。分析原因可能是，载药膜中纳米纤维的平均直径随载药率的增加而先减小后增大，使纤维间的孔隙先增大后减小，通过的水分子先增多后减小；AS 在潮湿的空气中容易水解，可吸附水分并存在于孔隙里，降低孔隙大小，阻止水蒸气的通过。

图 4-7 不同载药率的 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的 WVTRFig. 4-7 WVTR of QHACS-*g*-PHEMA drug-loaded membranes with different drug-loading rates

4.3.7 药物缓释性能结果分析

不同载药率 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的体外释放行为如图 4-8 所示。由图可以看出，载药率越大，在 72h 小时内累计释放速率越大；载药率越大，释放速率越快。这是由于随着载药率的增大，纤维表面的载药量增加，纤维与 PBS 缓冲液的接触面积越大，且药物扩散浓度越大，导致浓度梯度越高，药物处于无定形态，较高的浓度梯度和非定形药物可能导致较高的累计释放速率^[7]，由于更容易分散到释放介质中，因此释放速率依次增加^[84]。在 12h 时累计释放率均在 25%以上，在这个阶段附着在纤维表面的药物分子或颗粒直接溶解在释放介质中，药物的初始释放速率较快。当载药率为 3.56%和 7.19%时，释放速率逐渐缓慢，因为纤维表面有一定的溶胀并溶解，在药物释放的早期在纤维表面留下微孔，为包裹在纤维溶胀部分的药物分子提供了释放通道，这个过程需要一定的时间，并且释放速率相对较慢；分析原因可能是高载药率的药物更多的负载在纤维表面，所以在开始释放时又由于药物浓度梯度越高，释放速度越快，从而在低载药率下，载药膜具有更好的缓释效果。

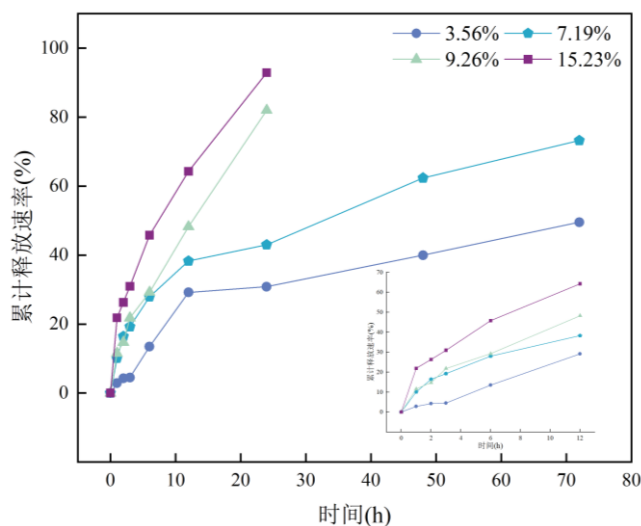


图 4-8 载药膜中 AS 的释放曲线

Fig. 4-8 The release curves of AS in the drug-loaded nanofiber membranes

对载药膜的释放曲线分别进行了零级、一级、Higuchi、Ritger-Peppas 数学模型拟合（图 4-9a-d），不同数学拟合模型的 R^2 和 n 见表 4-2。基于 Ritger-Peppas 模型分析了药物的释放机制，在 Ritger-Peppas 方程中拟合载药膜释放曲线，并证明在 $n \leq 0.45$ 时遵循经典的 Fick 定律，因此初期药物释放大部分来自分布或者是暴露在纤维表面的药物颗粒，同时说明药物释放的驱动力由纤维膜与释放介质之间的浓度梯度差而引起的。

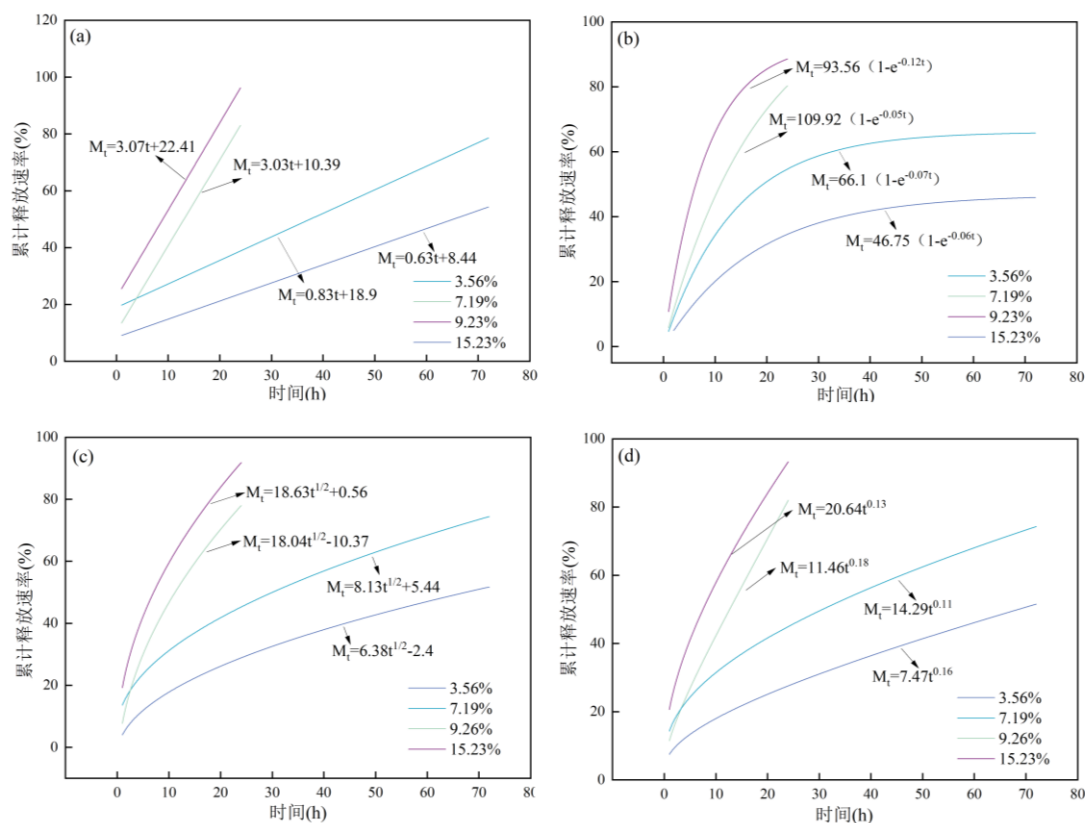


图 4-9 数学模型拟合曲线

Fig. 4-9 The mathematical fitting curves

表 4-2 相关系数 (R^2) 和扩散系数 (n)Tab. 4-2 Correlation coefficients (R^2) and diffusion exponent (n)

R^2	3.56%	7.19%	9.26%	15.23%
模型				
零级	0.82051	0.90742	0.99446	0.97353
一级	0.94353	0.88826	0.96579	0.91643
Higuchi	0.93537	0.9841	0.97607	0.99567
Ritger-Peppas	0.89875	0.9831	0.99791	0.99784
n	0.16	0.11	0.18	0.13

4.3.8 抗菌性能结果分析

实验中采用的 E.coli 的接种浓度 1.6×10^5 为 CFU/sample, S.aureus 的接种浓度为 1.2×10^5 CFU/sample。载药膜的抗菌效果如图 4-10、图 4-11 所示,可以看出,不同载药率的 QHACS-g-PHEMA 载药膜均展现出优异的抗菌性能,并且其抑菌率均在 100%。分析原因,由第 3 章可知 QHACS-g-PHEMA 中带正电荷的阳离子和细菌细胞壁上的阴离子进行相互作用,阳离子与细菌细胞壁上带负电荷的位点形成静电作用,导致细胞溶解和死亡,起到抗菌的作用。

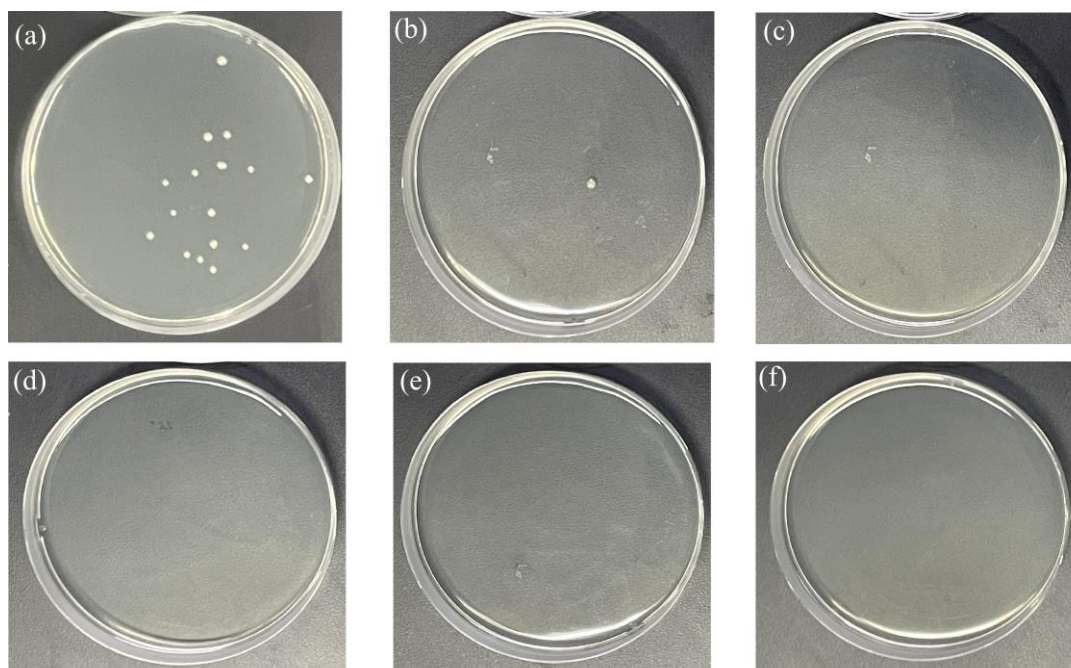


图 4-10 载药膜对 *E.coli* 的抗菌效果图

(a 为 *E.coli*; b-f 载药率分别为 0%、3.56%、7.19%、9.26%、15.23%)

Fig. 4-10 The antibacterial effect of drug-loaded nanofiber membranes on *E.coli*

(*E.coli*, a; b-f corresponded to the drug-loading rates of 0%, 3.56%, 7.19%, 9.26%, and 15.23%)

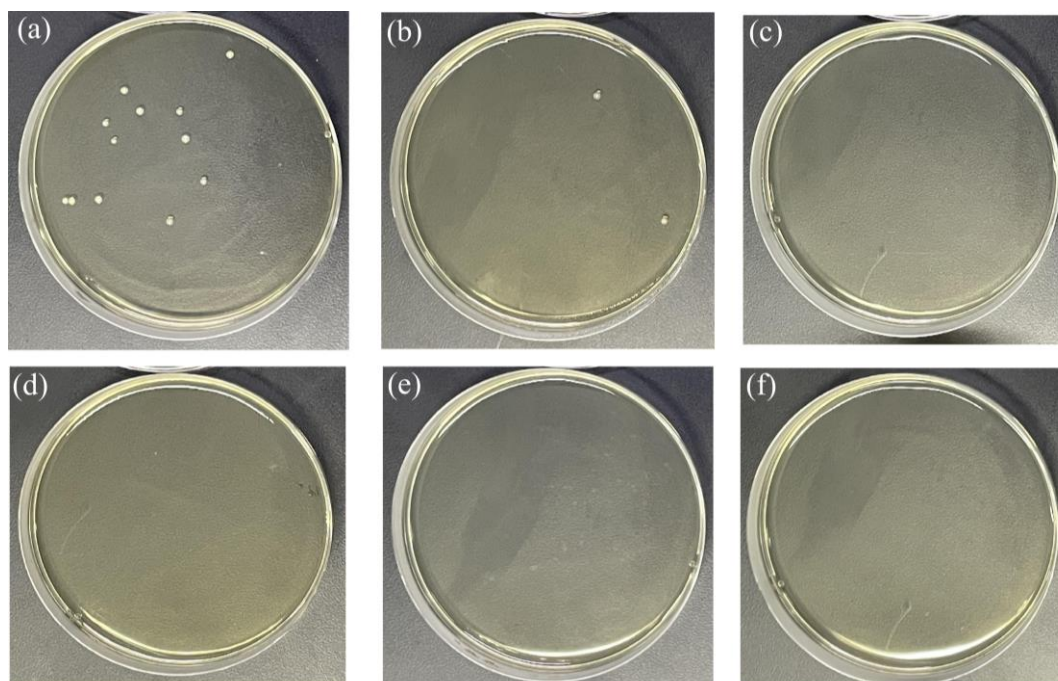


图 4-11 载药膜对 *S.aureus* 的抗菌效果图

(a 为 *S.aureus*; b-f 载药率分别为 0%、3.56%、7.19%、9.26%、15.23%)

Fig. 4-11 The antibacterial effect of drug-loaded nanofiber membranes on *S.aureus*

(*S.aureus*, a; b-f corresponded to the drug-loading rates of 0%, 3.56%, 7.19%, 9.26%, and 15.23%)

4.4 本章小结

本章通过对优选出的 QHACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$, $DS_h=0.030$), 利用静电纺丝技术制备了不同载药率的 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜, 评价了载药率对载药膜结构及性能的影响。基于以上实验结果和讨论分析, 可以得出以下结论:

(1) 成功通过静电纺丝技术制备出不同载药率的 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜, QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的载药率分别为 3.56%、7.19%、9.26%、15.23%。通过 SEM 结果分析, 当载药率为 0%时, 膜纤维平均直径 $237\pm 86\text{nm}$, 4 种 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的纤维平均直径分别为 $230\pm 88\text{nm}$ 、 $184\pm 78\text{nm}$ 、 $227\pm 89\text{nm}$ 、 $240\pm 85\text{nm}$, 纤维平均直径随着载药率的增加而先减小后增大。

(2) 随着载药率的增加, 4 种 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜孔隙率分别为 70.7%、80.6%、53.3%和 28.7%, 水蒸气透过率分别为 $2049.7\text{g/m}^2/\text{day}$ 、 $2285.6\text{g/m}^2/\text{day}$ 、 $1728.8\text{g/m}^2/\text{day}$ 和 $1548.1\text{g/m}^2/\text{day}$, 未载药的 QHACS-*g*-PHEMA 纤维膜(载药率为 0%)孔隙率和水蒸气透过率分别为 37.5%和 $1270.0\text{g/m}^2/\text{day}$; 它们均具有良好的溶胀性能, 均优于载药率为 0%的 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维膜。当载药率为 7.19%时, 具有相对最好的孔隙率、溶胀率以及水蒸气透过率。

(3) 通过对不同载药率的 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜释放行为的分析, 发现随着载药率的增大, 缓释速率随之增大, 且均属于 Fick 扩散行为, 可通过调节载药率来调控 AS 的释放效果, 且在低载药率 3.56%和 7.19%下具有良好的缓释效果。QHACS-*g*-PHEMA 载药膜均具有优异的抗菌效果, 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌都有着明显的抑制作用, 不同载药率对抗菌效果的影响不大。

第 5 章 QHACS-*g*-PHEMA 对 PVA 的替代性研究

5.1 引言

PVA 是一种水溶性聚合物，可溶于强极性的溶剂中，但不溶于一般的有机溶剂，自身含有丰富的羟基，相互间会形成氢键，使得 PVA 分子间产生强烈的作用力^[82]，PVA 具有良好的生物相容性，使得其在材料、医疗方面被广泛应用。但由于 PVA 具有吸湿性大^[85]、环保性差^[86]、价格高昂的缺点，使用生物基聚合物来代替添加了 PVA 的聚合物，这对环境有积极的影响，如减少二氧化碳排放和对化石燃料的依赖^[87]。淀粉是植物中最丰富的碳水化合物储备，淀粉及其衍生物是生物可降解的聚合物。因此，本章将开展 QHACS-*g*-PHEMA 对 PVA 的替代性研究，若 QHACS-*g*-PHEMA 具有能够替代 PVA 的效果，最大程度地降低它的使用量，从而达到降低成本、减轻环境负担的目的。

基于前几章的研究基础，已经证明了接枝、醚化的化学变性处理对 HACS 纳米纤维膜性能的提升。为探究化学变性的方式能否在作为药物载体使用中对 PVA 实现部分或全部的替代，本章选用 QHACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$, $DS_h=0.030$) 样品，AS 质量分数为 10%的条件，与 PVA 按 (100/0、80/20、60/40、40/60、20/80) 比例混合，进行 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的制备，并对其进行表征及性能测试，揭示 QHACS-*g*-PHEMA 对 PVA 的替代效果。

5.2 实验部分

5.2.1 实验材料与仪器

(1) 原料与试剂

PVA1788 (聚合度 1700，醇解度 88%，内蒙古双欣环保材料股份有限公司)，其挥发分为 4.27%。其余本章所用主要化学试剂参见第 2 章 2.2.1。

(2) 实验仪器

本章所用主要实验仪器及设备参见第 2 章 2.2.1。

5.2.2 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 纳米纤维载药膜的制备

配制 18%的 QHACS-*g*-PHEMA/DMSO 溶液和 9%的 PVA/DMSO 溶液，取 QHACS-*g*-PHEMA/DMSO 溶液和 PVA/DMSO 溶液，并分别按 (100/0、80/20、

60/40、40/60、20/80)的比例混合充分,在70℃条件下搅拌30min后,加入AS(质量为QHACS-*g*-PHEMA和PVA质量之和的10%),静置脱泡。根据第2章2.2.3相同参数制备出不同共混比的QHACS-*g*-PHEMA/PVA载药膜。

5.2.3 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 纳米纤维载药膜的表征与性能测试

5.2.3.1 SEM 测试

具体操作参见第2章2.2.5.1。

5.2.3.2 孔隙率测试

具体操作参见第2章2.2.5.4。

5.2.3.3 润湿性测试

具体操作参见第2章2.2.5.5。

5.2.3.4 溶胀性能测试

具体操作参见第2章2.2.5.6。

5.2.3.5 水蒸气透过率测试

具体操作参见第2章2.2.5.7。

5.2.3.6 药物缓释性能测试

具体操作参见第2章2.2.5.8。

5.3 结果与讨论

5.3.1 表观形貌分析

对不同共混比的QHACS-*g*-PHEMA/PVA载药膜SEM图及直径分布分析图,见图5-1(a-d)所示。80/20、60/40、40/60、20/80的纤维平均直径大小见表5-1,分别为 $120\pm 67\text{nm}$ 、 $97\pm 58\text{nm}$ 、 $71\pm 28\text{nm}$ 、 $58\pm 18\text{nm}$ 。由图可以看出,随着PVA含量逐渐提高,直径分布区间逐渐降低,平均直径减小,呈下降趋势。这是由于在QHACS-*g*-PHEMA/PVA共混中,PVA含量的提高,AS中的羟基与PVA分子中的C-O形成新的氢键,游离的羟基减少,纺丝液的粘度降低,纤维容易被电场力牵伸细化,形成直径较小的纤维。共混比达到40/60时,开始出现串珠结构,由于PVA含量的增加,当溶液粘度难以克服电场力的拉伸与库仑力之间的作用,此时会产生射流断裂,而表面张力的作用使得断裂的射流收缩近球状,形成串珠结构^[88]。

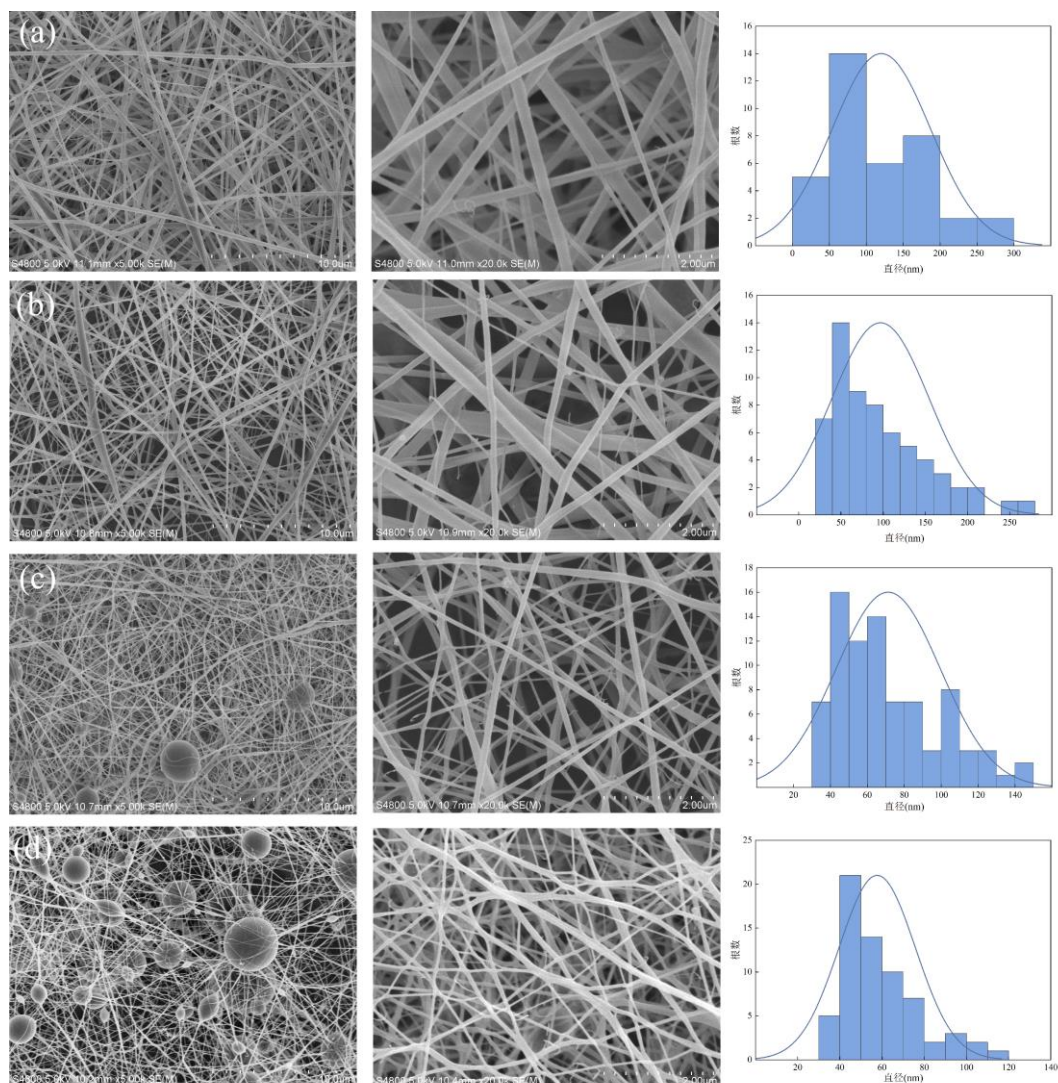


图 5-1 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的 SEM 以及对应的纤维直径分布图 (80/20, a; 60/40, b; 40/60, c; 20/80, d)

Fig. 5-1 SEM images of QHACS-*g*-PHEMA/PVA drug-loaded nanofiber membranes with different PVA ratios and their corresponding fiber diameter distribution maps (80/20, a; 60/40, b; 40/60, c; 20/80, d)

表 5-1 不同 PVA 比例 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的纤维直径大小

Tab. 5-1 Fiber diameters of QHACS-*g*-PHEMA drug-loaded nanofiber membranes with different PVA ratios

淀粉/PVA	最大直径(nm)	最小直径(nm)	平均直径(nm)	标准差(nm)
80/20	281	31	120	67
60/40	262	33	97	58
40/60	143	33	71	28
20/80	115	32	58	18

5.3.2 孔隙率结果分析

图 5-2 为不同 PVA 比例对 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜孔隙率的影响。随着 PVA 加入, QHACS-*g*-PHEMA 载药膜的孔隙率从 80.6% 提高到 138.6%, 这是由于 PVA 的加入, 纺丝液的粘度降低, 在静电纺丝过程中, 容易发生被电场力牵伸细化, 形成较细直径的纤维, 从而导致其孔隙率增大。

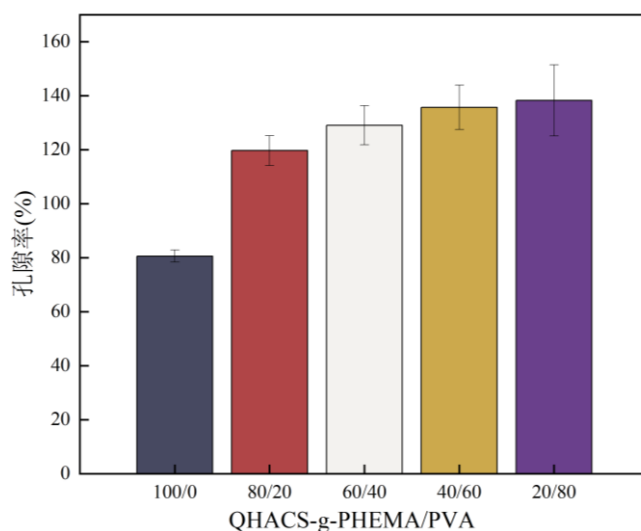


图 5-2 不同 PVA 比例的 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的孔隙率

Fig. 5-2 Porosities of QHACS-*g*-PHEMA/PVA drug-loaded nanofiber membranes with different PVA ratios

5.3.3 润湿性结果分析

表面润湿性是影响细胞附着和增值的重要参数^[89]。所制备的 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的 WCA 如图 5-3、图 5-4 所示。随着 PVA 含量的提高, WCA 变化不大。产生这种情况的原因可能是, 一方面, AS 中的羟基与 PVA 分子中的 C-O 形成新的氢键, 使得分子间的间隙变小, PVA 含量越高, QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜中 AS 与 PVA 的缠联越紧密, 从而限制了水分子的进入; 另一方面, PVA 含量越高, 形成较细纤维, 导致孔隙率变大。当这两种情况共同作用, 导致其 WCA 变化不大。

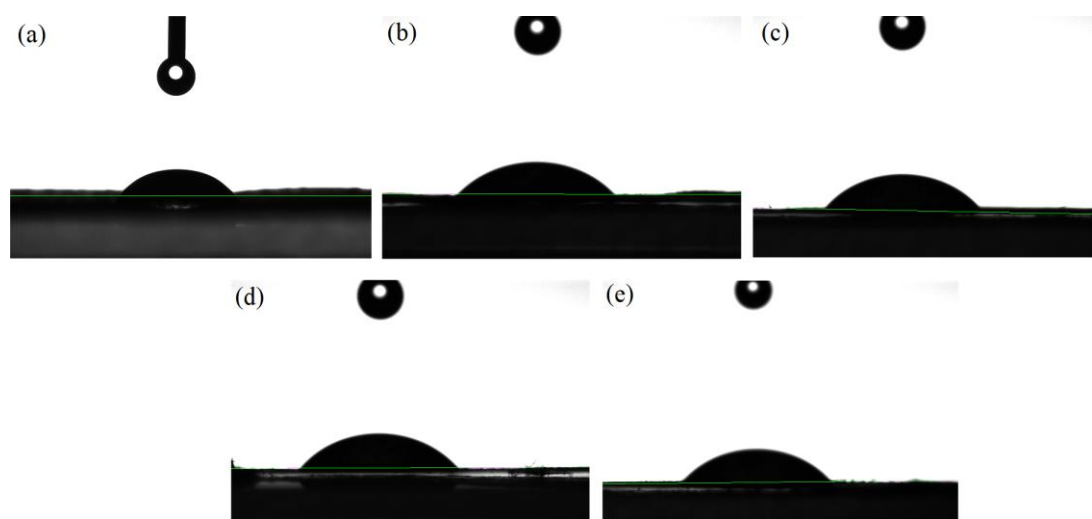


图 5-3 不同 PVA 比例的 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的接触角 (a:100/0, b:80/20, c:60/40, d:40/60, e:20/80)

Fig. 5-3 Contact angles of QHACS-*g*-PHEMA/PVA drug-loaded nanofiber membranes with different PVA ratios (a:100/0, b:80/20, c:60/40, d:40/60, e:20/80)

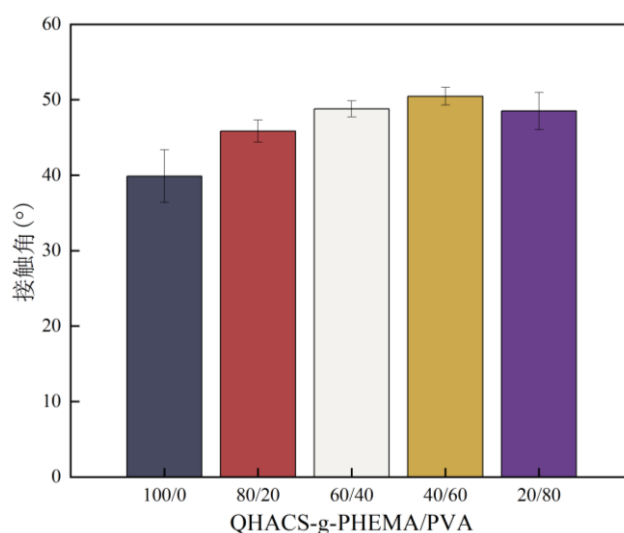


图 5-4 不同 PVA 比例的 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的 WCA

Fig. 5-4 WCA of QHACS-*g*-PHEMA/PVA drug-loaded nanofiber membranes with different PVA ratios

5.3.4 溶胀性能结果分析

图 5-5 为不同 PVA 比例对 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜溶胀性能的影响, 可得, 随着 PVA 含量的增加, QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的溶胀率约 865.0% 下降到 517.2%。这是由于 AS 中的羟基与 PVA 分子中的 C-O 形成新的氢键, 使得分子间的间隙变小, PVA 含量越高, QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜中 AS 与 PVA 的缠联紧密, 从而限制了水分子的进入, 导致溶胀率有所降低。

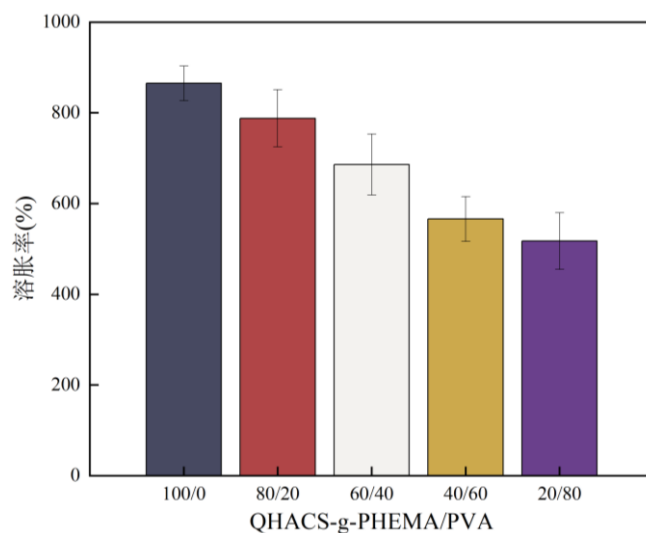
图 5-5 不同 PVA 比例的 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的溶胀性能

Fig. 5-5 Swell abilities of QHACS-*g*-PHEMA/PVA drug-loaded nanofiber membranes with different PVA ratios

5.3.5 水蒸气透过率结果分析

不同 PVA 比例 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的 WVTR 测试结果见图 5-6。由图可见，开口玻璃瓶（空白）的 WVTR 为 $6780.2\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ，不同 PVA 比例 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的 WVTR 分别为 $1109.5\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、 $1254.0\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、 $1405.2\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、 $1553.5\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 和 $1595.6\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 。这是由于静电纺纳米纤维膜具备直径小、孔隙率高的特点，随着孔隙率的增大 WVTR 有所提高。另一方面，随着 PVA 的加入，QHACS-*g*-PHEMA/PVA 的吸水能力逐渐降低，从而在测量过程中吸附更少的水，减少吸水过程中纤维的溶胀，水蒸气与外界交换空气的通道增多，致使 WVTR 有所提高。

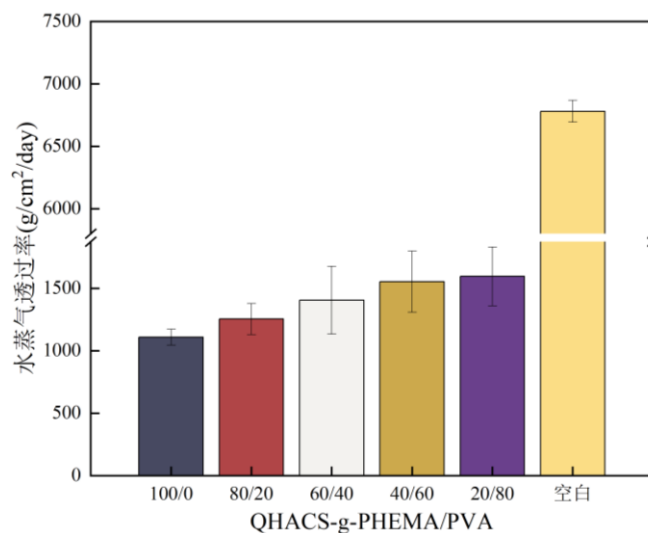


图 5-6 不同 PVA 比例 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的水蒸气透过率

Fig. 5-6 WVTR of QHACS-*g*-PHEMA/PVA drug-loaded nanofiber membranes with different PVA ratios

5.3.6 药物缓释性能结果分析

不同 PVA 比例下，QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的体外释放行为如图 5-7 所示。由图可知，PVA 的加入使得药物累计释放速率变快；QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜在 2h 时累计释放率分别为 16.4%、16.94%、13.06%、32.56%、33.89%，可知 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 共混比为 100/0、80/20、60/40 时没有突释现象。由第 3 章研究可知，共混比为 100/0 时，药物释放可达到 72h 时，可实现药物的长期持续释放。分析原因，①当共混比为 100/0 时，载药膜中带有大量的正电荷阳离子，可以与带有负电荷的 AS 发生静电吸附作用，从而对药物的释放起到阻碍作用，从而实现药物的长期释放；②在释放初期，由于 PVA 的加入，纳米纤维膜的三维网格密度增大，且网格孔径小，对药物分子的固定作用强，因此在 2h 时，60/40 的累计释放率低于 100/0；③PVA 含量继续提高，孔隙率增大，从而给药物释放提供了更多的通道；AS 以固体溶液或极小的颗粒存在于膜中，减少了药物的释放路径，使得药物释放通道变短，从而增大了累计释放率^[90]。

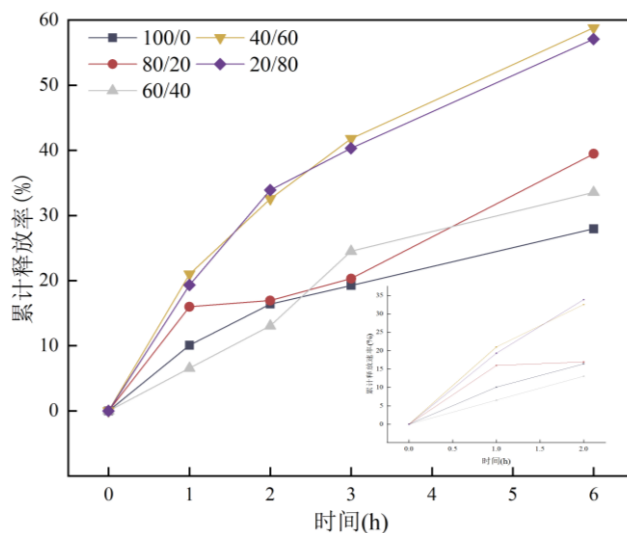


图 5-7 载药膜中 AS 的释放曲线

Fig. 5-7 The release curves of AS in the drug-loaded nanofiber membranes

对 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的释放曲线分别进行了零级、一级、Higuchi、Ritger-Peppas 数学模型拟合 (图 5-8a-d), 不同数学拟合模型的 R^2 和 n 见表 5-2。基于 Ritger-Peppas 模型分析药物释放机制的结果表明, 在拟合 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜释放曲线的 Ritger-Peppas 方程中, 当共混比为 100/0 时, $n \leq 0.45$ 符合经典的 Fick 定律。因此, 初始阶段药物释放大多来自于分布或者是暴露于纤维表面的药物颗粒, 药物释放浓度梯度和纤维介质之间的释放动力学解释了药物释放。当 PVA 含量增加时, $n > 0.45$, 通常当 $0.45 < n < 0.89$ 时, 药物的释放是基于扩散和骨架溶解的机制。因此, 在扩散和骨架溶解的共同作用下, PVA 加入导致药物释放更快。

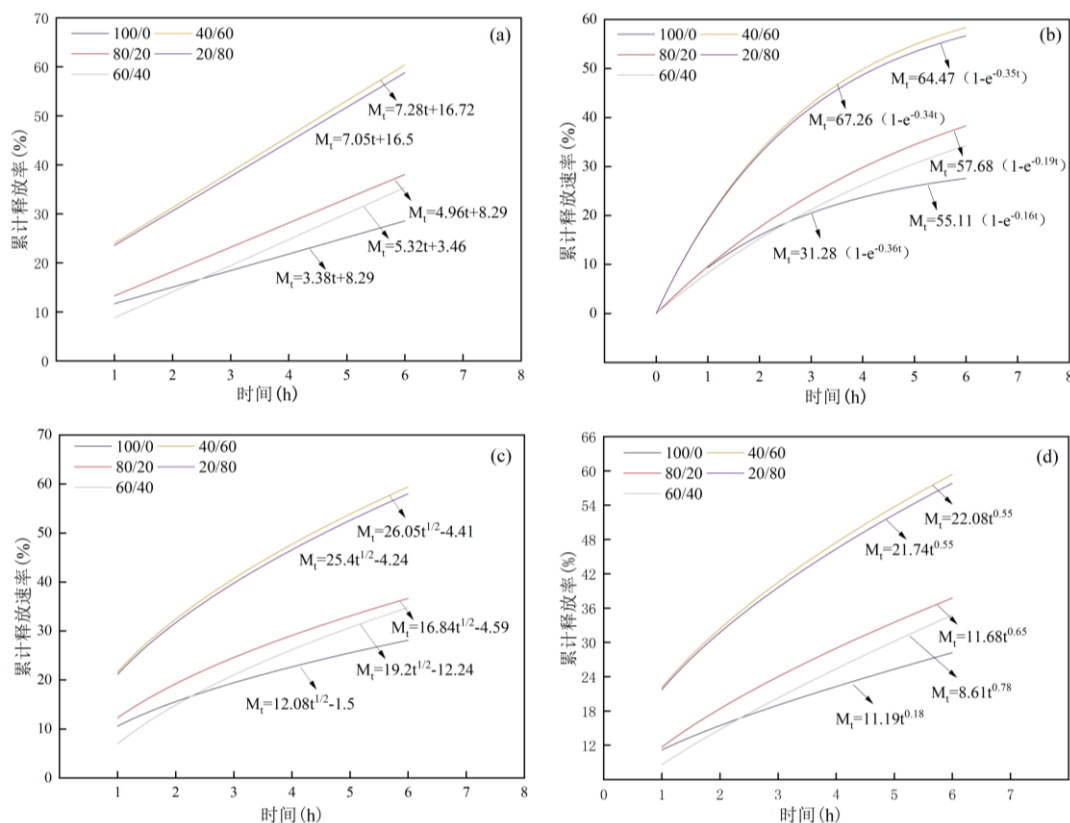


图 5-8 数学模型拟合曲线

Fig. 5-8. The mathematical fitting curves

表 5-2 相关系数 (R^2) 和扩散系数 (n)Tab. 5-2 Correlation coefficients (R^2) and diffusion exponent (n)

R^2	100/0	80/20	60/40	40/60	20/80
模型					
零级	0.9506	0.92066	0.8773	0.95381	0.92079
一级	0.97752	0.90224	0.96537	0.99693	0.99652
Higuchi	0.99118	0.81365	0.93966	0.99622	0.98084
Ritger-Peppas	0.97947	0.84746	0.90717	0.99377	0.97645
n	0.18	0.65	0.78	0.55	0.55

5.4 本章小结

将 QHACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$, $DS_h=0.030$) 样品和 PVA 分别以 100/0、80/20、60/40、40/60、20/80 的比例共混，加 AS (质量为淀粉和 PVA 质量之和的 10%)，通过静电纺丝法制备出不同共混比的 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜，并对其表征分析，评价不同共混比对载药膜性能的影响，且为验证所制备的 QHACS-*g*-PHEMA 在药物载体使用中替代 PVA 的可行性。基于以上实验结果和讨论分析，可以得出以下结论：

(1) 成功通过静电纺丝技术制备不同共混比的 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜；通过 SEM 分析发现，随着 PVA 含量的提高，QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的纤维平均直径逐渐减小，分别为 $120\pm 67\text{nm}$ 、 $97\pm 58\text{nm}$ 、 $71\pm 28\text{nm}$ 、 $58\pm 18\text{nm}$ ，且直径分布区间逐渐降低。当共混比为 40/60、20/80 时，纤维表面出现串珠，这是由于纺丝液的粘度低于纤维表面张力，导致静电纺丝过程中形成液滴。

(2) 随着 PVA 含量的提高，QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的孔隙率由 80.6% 提高到 138.6%，溶胀性能约从 865.0% 下降到 517.2%，QHACS-*g*-PHEMA/PVA 的 WVTR 从 $1109.5\text{g/m}^2/\text{day}$ 增加至 $1595.6\text{g/m}^2/\text{day}$ 。

(3) 由药物缓释性能测试结果可知，PVA 加入量的增加，使得药物累计释放速率变快。当共混比为 100/0、80/20 和 60/40 时，药物释放没有突释现象，并且在前 2h，这三种共混比的释放速率接近。根据 Ritger-peppas 数学模型拟合，当 PVA 含量增加时， n 均大于 0.45，通常当 $0.45 < n < 0.89$ 时，药物按照扩散和骨架溶蚀作用机制释放，所以 PVA 的加入，在扩散和骨架溶蚀的共同作用下药物释放更加迅速。综上所述，QHACS-*g*-PHEMA 可以作为药物载体使用中实现对 PVA 的良好替代。

第 6 章 结论与展望

6.1 结论

本课题以 HACS 为原材料, 以 HEMA 为接枝单体, 在 Fe^{2+} - H_2O_2 氧化还原体系, 合成了具有不同 R_g 的 HACS-*g*-PHEMA。以 HACS-*g*-PHEMA/AS 为原料, 制备一系列的纳米纤维载药膜, 对其进行了表征及性能测试; 其次, 以 CHPTAC 为醚化剂对优选出的 HACS-*g*-PHEMA 进行醚化处理, 得到了 QHACS-*g*-PHEMA 样品, 使其具备阳离子特性, 并制备不同 DS_h 的载药膜, 对其进行了表征及性能测试; 然后确定了不同 AS 载药率对 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜性能的影响, 得到最适宜的载药率; 最后, 评价了 QHACS-*g*-PHEMA 作为药物载体使用中对 PVA 实现替代的可行性。

结论如下:

(1) 以 120g 干重的 HACS 为原料, HEMA 为接枝单体, 用量为 20g、30g、40g, 制备了 R_g 分别为 3.6%、5.04%、6.56% 的 HACS-*g*-PHEMA 样品; 通过 FTIR 分析证实了 HACS-*g*-PHEMA 的成功制备; SEM 分析结果显示, HACS-*g*-PHEMA 颗粒表面粗糙并伴有可见性损伤。成功通过静电纺丝技术制备了 HACS、不同 R_g 的 HACS-*g*-PHEMA 载药膜。FTIR 结果显示, HACS-*g*-PHEMA 载药膜相比于 HACS 载药膜, O-H 特征峰从 3311cm^{-1} 移动到 3284cm^{-1} , 且载药膜与 AS 的 FTIR 光谱曲线进行比较, 样品与 AS 之间没有发生化学修饰。FTIR、XRD 结果显示 AS 被包埋在纤维内部中。HACS 载药膜纤维平均直径为 $467\pm105\text{nm}$, HACS-*g*-PHEMA 载药膜纤维平均直径分别为 $246\pm90\text{nm}$ 、 $192\pm86\text{nm}$ 、 $162\pm89\text{nm}$ 纤维平均直径随着 R_g 的增加而逐渐减小。随着 R_g 的增加, 使得 HACS-*g*-PHEMA 载药膜孔隙率最高达到 63.0% 处于理想范围值, 溶胀率由 746.2% 下降到 583.9%, WVTR 逐渐增大, 最大值为 $1298.4\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 。通过对载药膜释放行为的研究发现, 4 种载药膜均存在突释现象, 随着 R_g 的增大, 突释现象有所缓解, 药物释放时间为 6h; 根据 Ritger-peppas 数学模型拟合, 其 $n<0.45$, 均属于 Fick 扩散行为, 药物释放的驱动力来自纤维膜与释放介质之间的浓度梯度差, 表明可通过调节 R_g 来调控载药膜中 AS 的释放速率。

(2) 在碱性条件下, 以 HACS-*g*-PHEMA ($R_g=6.56\%$) 为原料, CHPTAC 单体为阳离子醚化剂, 用量为 7g、14g, 制备得到 DS_h 为 0.023 和 0.030 的 QHACS-*g*-PHEMA 样品; 通过 EDS 技术得知 QHACS-*g*-PHEMA 中有 N、Cl 元素的存在, 证实样品的成功制备; SEM 分析结果显示, HACS-*g*-PHEMA 颗粒表面粗糙并伴有可见性损伤。2 种 QHACS-*g*-PHEMA 纳米纤维载药膜的纤维平均直径为 $222\pm 86\text{nm}$ 和 $184\pm 78\text{nm}$, 孔隙率分别为 67.5%、80.6%, 溶胀率由 848.5% 略微增加至 865.0%, WVTR 增大, 最大值为 $1109.5\text{g/m}^2/\text{day}$ 。通过对载药膜释放行为的分析, 发现 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜没有突释现象, 当 DS_h 增大, 突释现象有所缓解。由于季铵阳离子与 AS 发生静电吸附作用, 药物可持续释放达到 72h, 缓释效果也逐渐变好; 根据 Ritger-peppas 数学模型拟合, 其 $n<0.45$, 且均属于 Fick 扩散行为, 表明可通过调节 DS_h 来调控 AS 的缓释效果; 醚化处理可使 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜具有阳离子特性, 也使其具备优异的抗菌效果, 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌有明显的抑制作用, 抑菌率均在 90%以上。

(3) 改变 AS 质量分数, 成功制备出不同载药率的 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜, 载药率分别为 3.56%、7.19%、9.26%、15.23%。SEM 结果显示, 当载药率为 0%时, 载药膜纤维平均直径 $237\pm 86\text{nm}$, 随着载药率的增大, QHACS-*g*-PHEMA 载药膜纤维平均直径分别为 $230\pm 88\text{nm}$ 、 $184\pm 78\text{nm}$ 、 $227\pm 89\text{nm}$ 、 $240\pm 85\text{nm}$, 载药膜的孔隙率、溶胀性能和 WVTR 均随载药率的增加而先增大后减小。当载药率为 7.19%时, 具有最佳的孔隙率、溶胀率以及 WVTR。通过对不同载药率的 QHACS-*g*-PHEMA 载药膜药物释放行为的分析, 发现随着载药率的增大, 缓释速率随之增大, 且均属于 Fick 扩散行为, 可通过调节载药率来调控 AS 的释放效果, 且在低载药率下具有较好的缓释效果。QHACS-*g*-PHEMA 载药膜均具有优异的抗菌效果, 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌都有着明显的抑制作用, 不同载药率对抗菌效果的影响不大。

(4) 成功通过静电纺丝技术制备出不同共混比的 QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜, SEM 分析显示, 随着 PVA 共混比例的提高, QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的纤维平均直径逐渐减小, 且直径分布区间逐渐降低; 当共混比为 40/60、20/80 时, 纤维表面出现串珠。随着 PVA 含量的提高, QHACS-*g*-PHEMA/PVA 载药膜的孔隙率由 80.6%提高到 138.6%, 溶胀率约从 865.0%下降到 517.2%,

WVTR 由 $1109.5\text{g/m}^2/\text{day}$ 提高至 $1595.6\text{g/m}^2/\text{day}$ 。由药物缓释性能测试结果可知，PVA 的加入使得药物累计释放速率变快。当共混比为 100/0、80/20 和 60/40 时，药物释放没有突释现象，并且在前 2h，这 3 种共混比的释放速率接近。当共混比为 100/0 时，药物缓释时间可达到 72h，可以实现药物的长期释放；根据 Ritger-peppas 数学模型拟合，当 PVA 含量增加时， n 均大于 0.45，一般认为当 $0.45 < n < 0.89$ 时，药物按照扩散和骨架溶蚀作用机制释放，所以 PVA 的加入，在扩散和骨架溶蚀的共同作用下药物释放更加迅速。QHACS-*g*-PHEMA 可以在作为药物载体使用中实现对 PVA 的良好替代。

6.2 展望

本课题所制备的 HACS-*g*-PHEMA、QHACS-*g*-PHEMA 载药膜都具有一定的药物缓释作用，可以将其应用在医用敷料等领域，进一步提高利用价值。

本课题未开展载药膜在人体伤口上的实际应用以及生物相容性方向，今后若有条件可开展相关实验研究。

参考文献

- [1] Kenawy E R, Bowlin G L, Mansfield K, et al. Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly (ethylene-co-vinylacetate), poly (lactic acid), and a blend[J]. *Journal of Controlled Release*, 2002, 81(1-2), 57–64.
- [2] Ramakrishna S, Fujihara K, Teo W E, et al. An introduction to electrospinning and nanofibers[M]. World Scientific, 2005.
- [3] Yarin A L, Koombhongse S, Reneker D H. Bending instability in electrospinning of nanofibers[J]. *Journal of Applied Physics*, 2001, 89(5): 3018-3026.
- [4] 李晨. 醋酸纤维素基纳米纤维膜的制备及药物缓释性能和抗菌性能研究[D]. 南宁: 广西大学, 2022.
- [5] Zhang Q M, Lin Z S, Zhang W K, et al. Fabrication of green poly (vinyl alcohol) nanofibers using natural deep eutectic solvent for fast-dissolving drug delivery[J]. *RSC Advances*, 2021, 11(2): 1012-1021.
- [6] 刘星辰, 钱永芳, 吕丽华等. 静电纺丝制备胶原蛋白肽/普鲁兰共混纳米纤维膜[J]. *上海纺织科技*, 2024, 52(01): 52-55.
- [7] 王译泽, 陈鹤鸣, 晁小珊等. 聚丙烯腈/马齿苋提取物伤口敷料的制备及抗菌性能[J]. *功能高分子学报*, 2023, 36(06): 578-586.
- [8] Koyyada A, Orsu P. Nanofibrous scaffolds of carboxymethyl guar gum potentiated with reduced graphene oxide for in vitro and in vivo wound healing applications[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 607: 121035.
- [9] Sun Y, Wang Q X, Shi X J, et al. Fabrication of epirubicin loaded core/shell electrospun fibers with effective transdermal sustained-release properties[J]. *Materials Letters*, 2021, 299: 130177.
- [10] 陈勇, 周海培, 黄小娜等. 持久抗菌静电纺聚丙烯纳米纤维的制备及表征[J]. *上海纺织科技*, 2024, 52(03): 42-47.
- [11] 吴兰娟, 祝志峰, 李伟. 两亲性接枝淀粉/PVA 混合物的上浆性能研究[J]. 武

汉纺织大学学报, 2021, 34(06): 14-19.

[12] 陆时万. 植物学. 上册[M]. 高等教育出版社, 1991.

[13] 阚建全, 段玉峰, 姜发堂. 食品化学[M]. 中国计量出版化, 2009.

[14] Wesslén K B, Wesslén B. Synthesis of amphiphilic amylose and starch derivatives[J]. Carbohydrate Polymers, 2002, 47(4): 303–311.

[15] 杨蔚宁, 谈应权, 陈培荣等. 高直链玉米淀粉的特性及其醋酸酯化改性的研究[J]. 安徽农业大学学报, 2009, 36(01): 63-67.

[16] Li C, Qiu X Y, Deng M X, et al. The starch grafted poly (1-lactide) and the physical properties of its blending composites[J]. Polymer, 2005, 46(15): 5723-5729.

[17] 沈仕奇. 两性接枝淀粉浆料的研究[D]. 无锡: 江南大学, 2014.

[18] 张正桥. 基于 ARGET ATRP 技术的接枝淀粉浆料的制备及性能研究[D]. 芜湖: 安徽工程大学, 2022.

[19] Zhu Z F, Zhang L Y, Feng X M. Introduction of 3-(trimethylammonium chloride)-2-hydroxypropyls onto starch chains for improving the grafting efficiency and sizing property of starch-g-poly (acrylic acid)[J]. Starch-Stärke, 2016, 68(7-8): 742-752.

[20] Zhu Z F, Shen S Q. Effect of amphoteric grafting branch on the adhesion of starch to textile fibers[J]. Journal of Adhesion Science and Technology, 2014, 28(17): 1695-1710.

[21] Shen S Q, Zhu Z F, Liu F D. Introduction of poly [(2-acryloyloxyethyl trimethyl ammonium chloride)-co-(acrylic acid)] branches onto starch for cotton warp sizing[J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 138(3): 280-289.

[22] Djordjevic S, Kovacevic S, Nikolic L J, et al. Cotton yarn sizing by acrylamide grafted starch copolymer[J]. Journal of Natural Fibers, 2014, 11(3): 212-224.

[23] 祝忠秋. 季铵盐阳离子型接枝淀粉浆料的研究[D]. 无锡: 江南大学, 2013.

[24] Hebeish A, Aly A A, El-Shafei A M, et al. Innovative starch derivatives as textile auxiliaries for application in sizing, finishing and flocculation[J]. Starch-Stärke, 2008, 60(2): 97-109.

- [25] Meshram M W, Patil V V, Mhaske S T, et al. Graft copolymers of starch and its application in textiles[J]. Carbohydrate Polymers, 2009, 75(1): 71-78.
- [26] Mostafa K M, Samarkandy A R, El-Sanabary A A. Synthesis and characterization of (poly (N-vinyl formamide))-pregelled starch-graft copolymer[J]. Journal of Polymer Research, 2010, 17(6): 789-800.
- [27] Nikolic V, Velickovic S, Popovic A. Amine activators influence on grafting reaction between methacrylic acid and starch[J]. Carbohydrate Polymers, 2012, 88(4): 1407-1413.
- [28] 夏学莲, 史向阳, 刘嘉旋等. 高聚物/淀粉共混体系化学增容进展[J]. 塑料, 2024, 53(02): 108-112.
- [29] Cao P P, Wu G S, Yao Z J, et al. Effects of amylose and amylopectin molecular structures on starch electrospinning[J]. Carbohydrate Polymers, 2022, 296: 119959.
- [30] Kong L Y, Ziegler G R. Fabrication of pure starch fibers by electrospinning[J]. Food Hydrocolloids, 2014, 36(5): 20-25.
- [31] Kong L Y, Ziegler G R. Role of molecular entanglements in starch fiber formation by electrospinning[J]. Biomacromolecules, 2012, 13(8): 2247-2253.
- [32] 孙复钱, 王小玉, 胡银等. 聚乙烯醇/氧化淀粉/二氧化钛复合纳米纤维膜的制备[J]. 高分子材料科学与工程, 2016, 32(02): 155-159.
- [33] Martins A M, Pham Q P, Malafaya P B, et al. The Role of Lipase and α -Amylase in the Degradation of Starch/Poly (ϵ -Caprolactone) Fiber Meshes and the Osteogenic Differentiation of Cultured Marrow Stromal Cells[J]. Tissue Engineering Part A, 2009, 15(2): 295-305.
- [34] 丁海琴, 穆娟. 淀粉基纳米纤维口腔速溶膜的制备及其性能研究[J]. 粮食与油脂, 2023, 36(11): 84-89.
- [35] Oktay B, Baştürk E, Kayaman-Apohan N, et al. Highly porous starch/poly (ethylene-alt-maleic anhydride) composite nanofiber mesh[J]. Polymer Composites, 2013, 34(8): 1321-1324.
- [36] Snm Z M, Li M M, Jin Z X, et al. Starch graft polyacrylonitrile nanofibers by

- p>electrospinning[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 120: 2552-2559.
- [37] 张忠庆. 改性多糖纳米纤维的制备及表征[D]. 南宁: 西南科技大学, 2014.
- [38] 俞耀庭. 生物医用材料[M]. 天津人学出版社, 2000.
- [39] 胡爱军, 张志华, 郑捷等. 大米纳米淀粉的超声法制备及载药性研究[J]. 粮食与饲料工业, 2011, (08): 32-35.
- [40] 苏瑛杰. 淀粉——聚乙烯醇纳米纤维膜的制备及缓控释性能研究[D]. 长春: 吉林农业大学, 2015.
- [41] 王秀艳, 董丽松. 变性淀粉结晶性和形态研究[J]. 中国粮油学报, 2005, (03): 26-29.
- [42] 苏瑛杰, 陈光, 唐珊珊等. 阿司匹林/淀粉/聚乙烯醇纳米纤维膜的制备及其缓控释性能研究[J]. 分子科学学报, 2015, 31(03): 215-221.
- [43] 王晋, 胡新, 侯新朴. 可生物降解药物载体——淀粉纳米粒的研究[J]. 中国药学杂志, 2001, (04): 39-42
- [44] Tang S S, Zhao Z L, Chen G, et al. Fabrication of ampicillin/starch/polymer composite nanofibers with controlled drug release properties by electrospinning[J]. Journal of Sol-Gel Science and Technology, 2016, 77(3): 594-603.
- [45] 俞丹密, 肖苏尧, 童春义等. 双醛淀粉纳米颗粒制备及作为药物载体的应用[J]. 科学通报, 2007, (12): 1407-1412.
- [46] 郭文娟, 邱帅, 李楠等. 淫羊藿苷-淀粉纳米纤维的制备及其药物释放性能[J]. 天津工业大学学报, 2023, 42(05): 7-12.
- [47] 楚晖娟, 魏宏亮, 朱靖等. 淀粉-聚(丙烯酸-丙烯酸丁酯)共聚物药物缓释性能研究[C]. 河南省化学会. 河南省化学会 2012 年学术年会论文摘要集. 河南: 河南工业大学化学化工学院, 2012: 1.
- [48] 王海港, 孔令雷, 王睿等. 丹酚酸 A 与阿司匹林抗血栓作用的比较研究[J]. 药科学报, 2019, 54(02): 301-307.
- [49] 张伦. 阿司匹林国内外的应用、生产和市场[J]. 中国药房, 1997, (02): 55-56.
- [50] Li W, Wu L J, Zhang Z Q, et al. Introduction of poly (2-acrylamide-2-methylpro

- panesulfonic acid) branches into starch molecules for improving its paste stability, adhesion and desizability[J]. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 2021, 110: 102939.
- [51] Yin M L, Wang Y F, Zhang Y, et al. Novel quaternarized N-halamine chitosan and polyvinyl alcohol nanofibrous membranes as hemostatic materials with excellent antibacterial properties[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 232: 115823.
- [52] 渠赟. 丝素基抗菌止血双层材料的构建及其应用研究[D]. 无锡: 江南大学, 2022.
- [53] 谢晶曦. 红外光谱在有机化学和药物化学中的应用[M]. 科学出版社, 1987.
- [54] Chi H, Xu K, Xue D H, et al. Synthesis of dodecenyl succinic anhydride (DDSA) corn starch[J]. *Food Research International*. 2007, 40(2): 232-238.
- [55] Kumar D, Gihar S, Shrivash M K, et al. A review on the synthesis of graft copolymers of chitosan and their potential applications[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 163: 2097-2112.
- [56] Singh J, Kaur L, McCarthy O J. Factors influencing the physico-chemical, morphological, thermal and rheological properties of some chemically modified starches for food applications—A review[J]. *Food Hydrocolloids*, 2007, 21(1): 1-22.
- [57] Ghavimi M A, Shahabadi A B, Jarolmasjed S, et al. Nanofibrous asymmetric collagen/curcumin membrane containing aspirin-loaded PLGA nanoparticles for guided bone regeneration[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 18200.
- [58] 朱承章. 静电纺淀粉纳米纤维的结构与改性研究[D]. 天津: 天津工业大学, 2017.
- [59] Farias S, Boateng J S. Development and functional characterization of composite freeze dried wafers for potential delivery of low dose aspirin for elderly people with dysphagia[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 553(1-2): 65-83.
- [60] Li W, Wu L J, Zhu Z F, et al. Incorporation of poly(sodium allyl sulfonate) branches on corn starch chains for enhancing its sizing properties: viscosity

- stability, adhesion, film properties and desizability [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 166: 1460-1470.
- [61] Adeli H, Khorasani M T, Parvazinia M. Wound dressing based on electrospun PVA/chitosan/starch nanofibrous mats: Fabrication, antibacterial and cytocompatibility evaluation and in vitro healing assay[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 122: 238-254.
- [62] 李亮, 裴斐斐, 刘淑萍等. 聚乳酸纳米纤维基载药敷料的制备与表征[J]. *纺织学报*, 2022, 43(11): 1-8.
- [63] 余雨田, 胡晓敏, 雷鸣等. 笼形水合簇中水分子对与氢键能的关系[J]. *北京化工大学学报(自然科学版)*, 2018, 45(06): 6-12.
- [64] 方亮. *药剂学*[M]. 人民卫生出版社, 2016.
- [65] He J H, Liang Y P, Shi M T, et al. Anti-oxidant electroactive and antibacterial nanofibrous wound dressings based on poly(ϵ -caprolactone)/quaternized chitosan-graft-polyaniline for full-thickness skin wound healing[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2020, 385: 123464
- [66] Zhou F, Wen M L, Zhou P Q, et al. Electrospun membranes of PELCL/PCL-REDV loading with miRNA-126 for enhancement of vascular endothelial cell adhesion and proliferation[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2018, 85: 37-46
- [67] 李曼, 武丁胜, 魏安方等. 静电纺丝聚己内酯/明胶载姜黄素生物活性敷料的制备和性能[J]. *材料导报*, 2022, 36(11): 233-239.
- [68] Lian H, Meng Z X. Melt electrospinning vs. solution electrospinning: A comparative study of drug-loaded poly (ϵ -caprolactone) fibres[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2017, 74: 117-123.
- [69] Chen Y J, Qiu Y Y, Chen W B F, et al. Electrospun thymol-loaded porous cellulose acetate fibers with potential biomedical applications[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2020, 109: 110536.
- [70] Pan L, Yang J H, Xu L. Preparation and characterization of simvastatin-loaded PCL/PEG nanofiber membranes for drug Sustained Release[J]. *Molecules*, 2022,

- 27(21): 7158.
- [71] Beigmoradi R, Samimi A, Mohebbi-Kalhari D. Controllability of the hydrophilic or hydrophobic behavior of the modified polysulfone electrospun nanofiber mats[J]. *Polymer Testing*, 2021, 93:106970.
- [72] Li W, Zhang Z Q, Wu L J, et al. Improving the adhesion-to-fibers and film properties of corn starch by starch sulfo-itaconation for a better application in warp sizing[J]. *Polymer Testing*, 2021, 98: 107194.
- [73] Shukla S K, Mishra A K, Arotiba O A, et al. Chitosan-based nanomaterials: A state-of-the-art review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2013, 59: 46-58.
- [74] Guo B L, Yuan J F, Gao Q Y. pH and ionic sensitive chitosan/carboxymethyl chitosan IPN complex films for the controlled release of coenzyme A[J]. *Colloid and Polymer Science*, 2008, 286: 175-181.
- [75] 陈美萍, 马超, 李蓉. 静电纺制备耐水抗菌性姜黄素纳米纤维膜及其性能研究[J]. *化工新型材料*, 2023, 51(06): 279-283.
- [76] Huang Y X, He S, Yu S, et al. MXene-Decorated Nanofibrous Membrane with Programmed Antibacterial and Anti-Inflammatory Effects via Steering NF- κ B Pathway for Infectious Cutaneous Regeneration[J]. *Small*, 2024, 20(4): 2304119
- [77] 王英泮, 殷茂力, 杨钊等. 抗菌聚己内酯/聚乳酸纳米纤维膜的制备及其性能[J]. *安徽工程大学学报*, 2021, 36(06): 43-50.
- [78] Cheah W Y, Show P L, Ng I S, et al. Antibacterial activity of quaternized chitosan modified nanofiber membrane[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 126: 569-577.
- [79] 李勃, 庄冬生, 鲁鑫. 纳米材料在抗菌药物载体方面的研究进展[J]. *天津医科大学学报*, 2022, 28(01): 105-107.
- [80] Fereydouni N, Movaffagh J, Amiri N, et al. Synthesis of nano-fibers containing nano-curcumin in zein corn protein and its physicochemical and biological characteristics[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 1902.
- [81] 庞惠民, 邹霁珍, 张灼赞. 缓释、控释药物制剂的使用现状分析及应用进展

- [J]. 当代医学, 2012, 18(17): 142-143.
- [82] 巫晓华. 静电纺丝制备醋酸纤维素纳米纤维及其抗菌改性[D]. 杭州: 浙江理工大学, 2015.
- [83] 蒋岩岩. 载药 PLA/SF 复合纳米纤维膜的制备及性能研究[D]. 无锡: 江南大学, 2012.
- [84] 杨为森, 吴敬林, 王庆铭. 阿司匹林/PLA/PVP 复合纳米纤维的制备及其药物缓释性能试验[J]. 武夷学院学报, 2019, 38(12): 29-33.
- [85] 张春雪. 静电纺丝制备聚乙烯醇超细纤维膜及其负载药物的研究[D]. 天津: 天津大学, 2004.
- [86] 张欣. 麻杆及废弃麻纤维开发纺织用环保浆料[D]. 大连: 大连工业大学, 2016.
- [87] Reddy N, Chen L H, Zhang Y, et al. Reducing environmental pollution of the textile industry using keratin as alternative sizing agent to poly (vinyl alcohol) [J]. Journal of Cleaner Production, 2014, 65: 561-567.
- [88] 孔庆山, 盛冰冰, 纪全等. PVP/PEO 复合微纳米纤维的电纺性研究[J]. 合成纤维工业, 2008, (01): 1-3
- [89] 崔聪晶. 壳聚糖/聚己内酯纳米纤维膜用于皮肤创面修复的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- [90] 李好义, 王逸铭, 丁熙等. 静电纺药物负载与应用研究进展[J]. 中国塑料, 2023, 37(12): 60-69.

攻读学位期间发表的成果

发表论文：

- [1] Li Wei, **Wu Yujie**, Zhang Yue, et al. Introducing the propionate and 2-dimethylammonium chloride ethyl substituents onto cornstarch for acquiring good film properties and easy desizing from sized warps[J]. Fibers and Polymer, 2024, 25: 775-783
- [2] **吴宇洁**, 张悦, 李伟等. 氧化-叔胺化淀粉的制备及其对羊毛低温性能的影响[J].安徽工程大学学报（已录用）
- [3] 张悦, 李伟, **吴宇洁**. 碳纤维表面上浆处理及其水性上浆剂的研究进展[J]. 辽东学院学报（自然科学版）, 2023, 30(2): 88-95.
- [4] 张悦, 李伟, **吴宇洁**等. 丙酸酯化-叔胺化淀粉浆料的制备及其黏附性能[J]. 纺织学报, 2024, 45(1): 146-151.
- [5] Li Wei, Zhang Yue, **Wu Yujie**, et al. Preparation of a new starch-based adhesive material containing diblock branches by a new starch macroinitiator[J]. Materials Chemistry and Physics, 2024, 315: 128926.

专利授权：

- [1] ZHANG Zhengqiao, **WU Yujie**, XU Zhenzhen, LIU Qian, LI Wei, DING Xiaocui, CHENG Xuedong, WU Lanjuan, ZHANG Yue. Double-esterified Starch Size with Low Surface Tension and Preparation Method Thereof （国外卢森堡发明专利 LU500055，授权）

获奖情况：

- 1.安徽工程大学第十届专利发明与创新大赛 三等奖
- 2.安徽工程大学第十届专利发明与创新大赛 优秀奖

致 谢

三年一瞬，聚散有时。行文至此，敲下“致谢”二字，代表着我的学生生涯即将画上了句号。2017 年，我从福建南平来到了安徽芜湖，在这里经历了我的本科和研究生时光，这漫长而又转瞬即逝的沿途之旅，让我有机会看到了这广阔的世界、接触到了优秀的人，这一切我都倍感珍惜。借此对所有陪伴、帮助我的人致以最诚挚的感谢！

“桃李不言，下自成蹊”，首先我要衷心地感谢我的导师：李伟教授。在这三年的接触，李伟老师对我产生的影响不仅是在学术方面，同时在为人处世方面也要谦虚谨慎，李伟老师在学术领域上引导我们，在生活上也给予我们极大的帮助，学生不才，承蒙厚爱才得以顺利完成毕业论文，这一切我将铭记于心，我将带着这份感恩之心，继续以后的生活工作。同时，也要感谢课题组的张寻老师，给予我的关心与帮助。愿老师身体健康，万事顺遂。

“树高千尺不忘根深沃土”，感谢我的爸爸妈妈、爷爷奶奶、外公外婆，感谢你们对我不求回报的付出，尊重、支持我的每一个想法、每一个决定，给我一个美好的成长环境，让我生活在一个幸福的家庭中，二十余年的养育之恩，愿你们平安健康，将来让我来成为你们的依靠。

“山水一程，三生有幸”，感谢 206 实验室的全体同学，感谢刘倩学姐、程雪冬学长在实验室给予我的帮助。感谢研究生期间最好的朋友张悦同学，我们朝夕相处，互帮互助，留下许多美好而又珍贵的回忆。同时感谢彭博学弟、李妙龙学弟为我的实验生活增添了很多欢声笑语。愿你们在未来都能闪闪发光，期待我们都能成为更好的我们。

“爱隔山海，山海可平”，感谢我的男朋友刘小川给予我的温暖和陪伴，毕业压力、工作压力接踵而来而感到焦虑时，给予我最大的耐心和鼓励。感谢在万千人海中，我们没有放弃彼此，随相隔千里，但仍旧相爱。

最后，感谢不太聪明，经过众多煎熬、迷茫、崩溃，但仍然选择一路前行的自己，要一直让自己成为一个有温度会思考的人。

往事堪堪亦澜澜，前路漫漫亦灿灿。再见，我的学生生涯！