

静电纺玉米醇溶蛋白纳米纤维及其药物缓释行为

崔静, 卢杭诣, 聂清欣, 王清清, 魏取福

(江南大学生态纺织教育部重点实验室, 江苏无锡214122)

摘要:利用静电纺丝法制备了玉米醇溶蛋白(Zein)、Zein/乙二醛交联纳米纤维,分别制得了负载不同质量药物的载药纳米纤维膜,并对纤维膜形态与结构进行了表征,研究了药物缓释行为。利用扫描电镜(SEM)对交联前后与负载药物后纳米纤维的形貌和直径分布进行了分析;强力测试结果表明,乙二醛交联后的Zein纳米纤维强度提高了近10倍;傅里叶变换红外光谱(FTIR)研究了Zein、乙二醛与药物之间的分子间作用力;紫外可见光(UV-Vis)光谱分析表明,乙二醛交联Zein载药纤维累积释放率比未交联的高且有一定的缓释效果。

关键词:静电纺;玉米醇溶蛋白;乙二醛;药物缓释

中图分类号:TQ340

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2015)12-0052-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2015.12.013

Electrospun Zein fiber and its slow-release drug delivery behavior

CUI Jing, LU Hang-yi, NIE Qing-xin, WANG Qing-qing, WEI Qu-fu

(Key Laboratory of Eco-textiles, Ministry of Education, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: Zein fiber and Zein/glyoxal crosslinked nanofiber are prepared by electrospinning technique, which are then used to fabricate the drug-loaded nanofibers. The morphology and structure of the nanofibers are characterized by SEM. The interactions of Zein, glyoxal and drug molecule are studied by FTIR. The drug delivery behavior is also investigated by UV-Vis. The results show that, in comparison with Zein nanofiber, Zein/glyoxal crosslinked nanofiber has improved the textile strength for about ten folds and the drug-loaded crosslinked nanofiber also has higher cumulative release rate of drug.

Key words: electrospinning; Zein; glyoxal; slow-release drug delivery

药物缓释体系是通过控制药物的释放速率来降低药物对人体的毒副作用,可显著提高药物疗效,具有一定的优越性^[1]。近年来,通过静电纺丝制备的载药纳米纤维因其小尺寸效应、多功能性、高效性等特性,受到了广泛的关注^[2]。玉米醇溶蛋白(Zein)是一种天然可降解生物大分子,其来源丰富,价格低廉且绿色环保,利用静电纺制备的玉米醇溶蛋白纳米纤维膜具有孔隙率高,比表面积大,生物相容性和可降解性好等优点^[3],目前已在药物控释^[4]、组织工程和创伤敷料^[5]等方面取得较好的效果。然而玉米醇溶蛋白在水环境中易收缩,水稳定性差,极大地限制了其应用^[6-7]。

笔者以玉米醇溶蛋白为原料,乙二醛作交联剂,通过静电纺制备了Zein/乙二醛交联纳米纤维,同时

也制备了负载不同质量药物的载药纳米纤维膜,并对纤维膜的表面形貌和直径分布、强力和表面润湿性能进行一系列的表征,最后研究了药物的缓释行为。

1 实验部分

1.1 原料

玉米醇溶蛋白(Zein), $M_w = 35\ 000$, Sigma-Aldrich(St. Louis, MO) Company生产;冰乙酸,分析纯(AR),上海申翔化学试剂有限公司生产;乙二醛水溶液(Glyoxal, GLY 40%),化学纯(CP),国药集团化学试剂有限公司生产;盐酸四环素(Tetracycline Hydrochloride, TCH),分析标准品(USP),阿拉丁试剂有限公司生产。

收稿日期:2015-05-18

基金项目:国家高技术研究发展计划(863)资助项目(2012AA030313);国家自然科学基金(51203064)

作者简介:崔静(1991-),女,硕士生,研究方向为功能纺织材料,cuijing09@163.com;魏取福(1964-),男,博士,教授,研究方向为功能纺织材料,通讯联系人,qfwei@jiangnan.edu.cn。

1.2 实验步骤

1.2.1 Zein/乙二醛交联纳米纤维的制备

将4 g Zein 加入到12 mL 冰乙酸中,常温搅拌1 h;称取2.5 g 乙二醛溶液加入到上述溶液中,4℃下搅拌1 h,制得交联 Zein 前驱体溶液。将其倒入注射器内,针头内径为1 mm,常温下进行静电纺丝,滚筒转速为200 r/min,纺丝条件:电压为20 kV,速度为10 mL/h,接收距离为20 cm。纺丝结束后,将样品真空干燥1 h,即得样品。

1.2.2 载药 Zein/乙二醛交联纳米纤维的制备

在上述制备的 Zein 交联前后前驱体溶液中分别加入0.05 g 和0.1 g 盐酸四环素,搅拌1 h,制得载药前驱体溶液,在上述条件下进行静电纺丝。

1.2.3 药物缓释行为

根据药物 TCH 在360 nm 处有最大吸收波长,用紫外分光光度计测得不同药物浓度下相应的吸光度值,得到浓度(C)与吸光度(A)之间的标准回归方程: $C = 0.03094A - 0.0135$ ($R^2 = 0.99993$)。称取载药纤维膜20 mg 于100 mL 三角烧瓶中,加磷酸缓冲液(PBS)50 mL ($\text{pH} = 7.4$),再将烧瓶置于恒温(37.2℃)摇床中振荡(80 r/min),在不同时间下取定量样品液于比色皿中,随后补给等量 PBS,保持缓冲体系稳定,分别测试药物吸光度,带入标准曲线方程计算各时间点药物浓度及累计释放量。

1.3 性能测试及表征

1.3.1 扫描电镜(SEM)分析

采用日本日立公司生产的 HITACHT SU1510 型扫描电子显微镜。

1.3.2 强力测试分析

采用深圳凯强利实验仪器有限公司生产的 KDII-0.05 微机控制电子万能试验机。

1.3.3 表面润湿性能分析

采用德国德菲公司生产的 DCAT21 表面张

力仪。

1.3.4 傅里叶红外光谱(FTIR)分析

采用赛默飞世尔科技(中国)有限公司生产的 Nicoletis10 型傅里叶变换红外光谱仪。

1.3.5 药物释放分析

采用上海美普达仪器有限公司生产的 UV1200 紫外可见分光光度计。

2 结果与讨论

2.1 扫描电镜(SEM)表征

Zein 纳米纤维交联前后的表面形貌如图1所示,从图1(a)中可以看出,Zein 纳米纤维表面光滑并呈无规则排列,平均直径360 nm 左右,直径分布在200 nm 到590 nm 左右[如图1(c)所示];乙二醛交联的 Zein 纳米纤维形貌没有变化,但纤维直径减小了,平均直径为226 nm,直径分布在135 nm 到445 nm 之间[如图1(d)所示]。

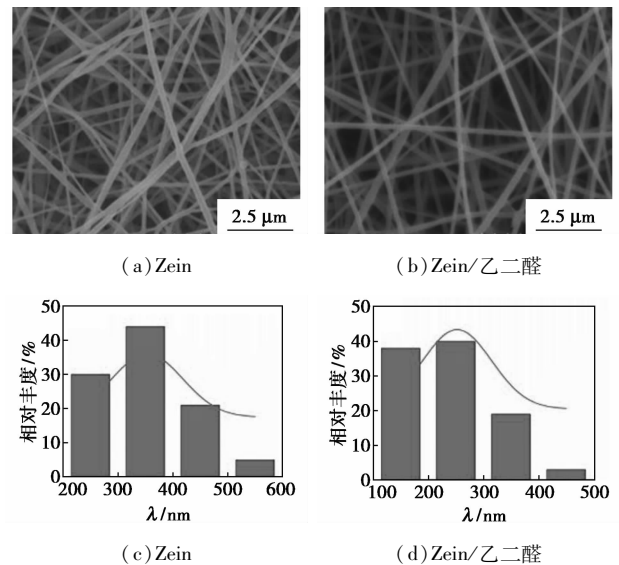


图1 纳米纤维的扫描电镜图和直径分布图

(上接第51页)

- [19] Mahmoud M, Parameswaran P, Torres C I, *et al.* Fermentation pre-treatment of landfill leachate for enhanced electron recovery in a microbial electrolysis cell[J]. *Bioresource Technology*, 2014, 151: 151 - 158.
- [20] Tenca A, Cusick R D, Schievano A, *et al.* Evaluation of low cost cathode materials for treatment of industrial and food processing wastewater using microbial electrolysis cells[J]. *International Journal of Hydrogen Energy*, 2013, 38: 1859 - 1865.
- [21] Wagner R C, Regan J M, Oh S-E, *et al.* Hydrogen and methane production from swine wastewater using microbial electrolysis cells [J]. *Water Research*, 2009, 43: 1480 - 1488.

- [22] Heidrich E S, Edwards S R, Doling J, *et al.* Performance of a pilot scale microbial electrolysis cell fed on domestic wastewater at ambient temperatures for a 12 month period[J]. *Bioresource Technology*, 2014, 173: 87 - 95.
- [23] Sun R, Xing D, Jia J, *et al.* Optimization of high-solid waste activated sludge concentration for hydrogen production in microbial electrolysis cells and microbial community diversity analysis[J]. *International Journal of Hydrogen Energy*, 2014, 39: 19912 - 19920.
- [24] Zhang Y, Angelidaki I. Microbial electrolysis cells turning to be versatile technology: Recent advances and future challenges[J]. *Water Research*, 2014, 56: 11 - 25. ■

负载不同质量盐酸四环素药物(TCH)的 Zein、Zein/乙二醛交联纳米纤维形貌图如图 2 所示。不同纤维膜的平均直径及分布如表 1 所示。从图 2、表 1 中可以看出,Zein 载药纳米纤维粗细不均匀,且有珠节现象,而 Zein/乙二醛交联载药纳米纤维膜表面光滑,纤维粗细较均匀,没有珠节产生;负载 0.1 g TCH 的纳米纤维膜的平均直径均比负载 0.05 g TCH 的纳米纤维膜的小;Zein 载药纳米纤维膜的平均直径均比未载药的 Zein 纳米纤维膜小,而 Zein/乙二醛交联载药纳米纤维膜的平均直径均比未载药的 Zein/乙二醛交联纳米纤维膜大。这是由于不同的载药量对前驱体溶液黏度、电导率影响不同造成的。

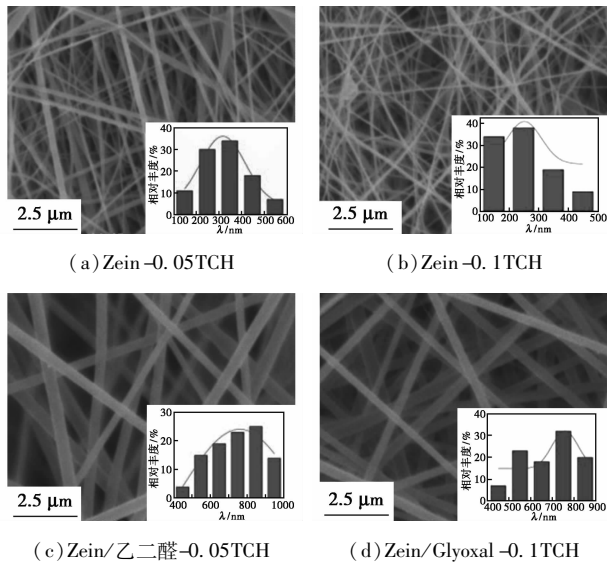


图 2 载药纳米纤维的扫描电镜图和直径分布图

表 1 载药纳米纤维的直径及直径分布

载药纳米纤维	平均直径/nm	直径分布/nm
Zein-0.05TCH	326	149 ~ 559
Zein-0.1TCH	234	113 ~ 460
Zein/Glyoxal-0.05TCH	765	450 ~ 990
Zein/Glyoxal-0.1TCH	683	425 ~ 875

2.2 强力测试

纤维的强力通过断裂强度和断裂伸长率来表征,如图 3 所示。通过测试分析可知,Zein 纳米纤维的断裂强度为 (2.44 ± 0.46) MPa,断裂伸长率为 $(13.35 \pm 0.17)\%$;Zein/乙二醛交联纳米纤维的断裂强度提高了近 10 倍,为 (20.03 ± 0.71) MPa,断裂伸长率为 $(1.73 \pm 0.05)\%$ 。纤维断裂强度的提高是由于交联使纤维之间相互粘结程度增大造成的,

纤维膜断裂强度增大的同时断裂伸长率有所下降,这是由于纤维膜脆性结构所致^[4]。由交联前后 Zein 纳米纤维的力学性能比较可知,纤维在交联后力学性能增强,改善了 Zein 纳米纤维强度低的问题,可将其应用于药物缓释领域。

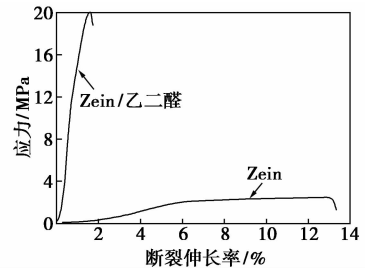


图 3 Zein、Zein/乙二醛纳米纤维的应力应变曲线

2.3 纤维润湿性能研究

纤维表面的润湿性能通过水与纤维膜间的静态接触角来表征,如图 4 所示。Zein 纳米纤维的静态接触角为 122.3° ,这是因为 Zein 中疏水性的非极性氨基酸含量大于亲水性的极性氨基酸而表现出疏水的性能^[3],而 Zein 纳米纤维水稳定性却很差,14 s 后完全浸润,且纤维浸水 1 d 后已经完全溶胀,纤维形貌也发生很大变化[如图 4(c)所示]。交联后的 Zein 纳米纤维完全浸润所需的时间为 160.50 s,纤维的水稳定性也较好,浸水 1 d 后还保持着较好的纤维形貌,但同时也有稍微溶胀[如图 4(d)所示]。

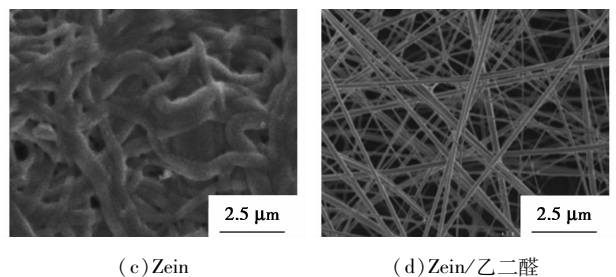
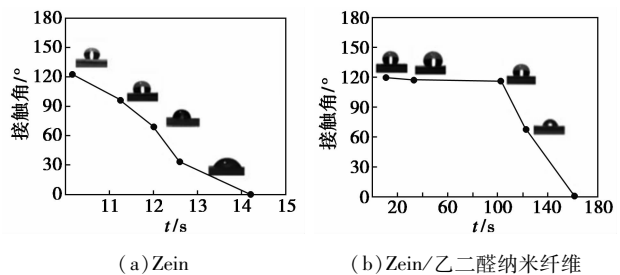


图 4 纳米纤维的静态接触角及在水中浸泡后的扫描电镜图

2.4 红外(FTIR)表征

样品的红外分析如图 5 所示。Zein 纳米纤维在

1 651、1 542、3 293 cm^{-1} 和 1 247 cm^{-1} 处分别为 C=O 在酰胺 I 带的伸缩振动峰, N—H、O—H 在酰胺 II 带的伸缩振动峰和 C—N 在酰胺 III 带的伸缩振动峰; 2 957、2 927 cm^{-1} 和 2 871 cm^{-1} 处为脂族基的 C—H 伸缩振动峰^[8]。乙二醛交联后, 除在 3 293、1 651 cm^{-1} 和 1 542 cm^{-1} 处仍然存在 Zein 的主要特征吸收峰外, 在 1 073 cm^{-1} 处还存在 C—O 的伸缩振动峰, 这是由乙二醛参与的缩醛反应所形成的^[9]。负载药物后, 1 247 cm^{-1} 处的特征峰消失了, 这证明 Zein 与 TCH 之间发生了氢键作用^[10], 图 5 (b) 是 Zein 与 TCH 之间的分子间作用。

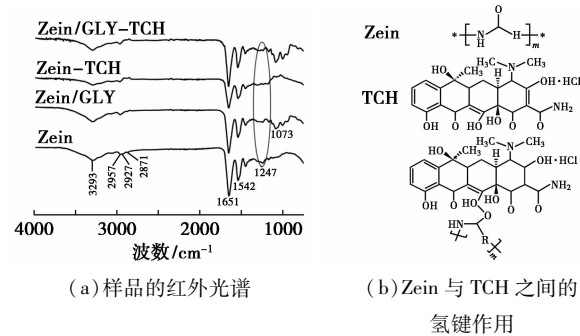


图 5 样品的红外分析及其氢键作用

2.5 药物缓释行为

载药纳米纤维膜的释放曲线如图 6 所示。负载 0.05 g TCH 的纳米纤维膜药物累积释放率高于负载 0.1 g TCH 的纳米纤维膜, 这是由纤维膜载药的饱和性导致的。Zein 交联前后的载药纳米纤维膜药物释放行为也不一样, 但负载不同质量药物的纳米纤维膜交联前后药物释放趋势是一样的。如图 6 (a) 所示, 未交联的 Zein 纳米纤维在 2 h 后药物释放趋于平衡, 累积释放率为 75.47%; 而乙二醛交联 Zein 纳米纤维膜在 4 h 后药物释放趋于平衡, 累积释放率为 89.98%, 这说明乙二醛交联后的 Zein 载

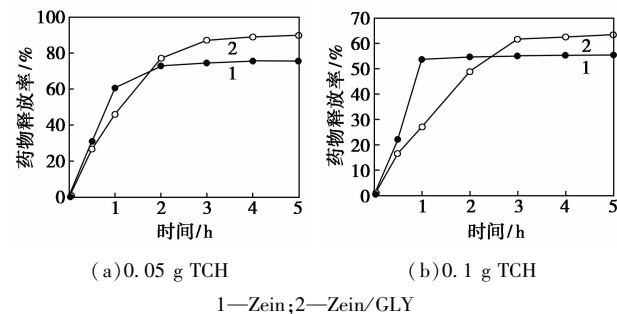


图 6 载有不同药物的 Zein、Zein/乙二醛纳米纤维的药物释放曲线

药纳米纤维不仅可以对药物起缓释作用, 而且可以提高药物的利用率。

3 结论

采用静电纺丝制备的乙二醛交联 Zein 纳米纤维膜具有优良的力学和水稳定性能, 解决了 Zein 纳米纤维膜力学强度差、水稳定性差的问题, 将交联后的 Zein 纳米纤维应用于药物缓释领域, 并得到较好的药物缓释效果。结合 Zein 自身的优良特性可以将交联后的纳米纤维应用于创伤敷料、组织工程等领域。

参考文献

- [1] 宋秋生, 许顺, 马海红, 等. PEG 大分子硅氧烷制备药物缓释杂化纳米纤维膜[J]. 高分子材料科学与工程, 2012, (9): 158 - 161.
- [2] Abrigo M, McArthur S L, Kingshott P. Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: Advances, challenges, and future prospects [J]. Macromolecular Bioscience, 2014, 14 (6): 772 - 792.
- [3] Paliwal R, Palakurthi S. Zein in controlled drug delivery and tissue engineering [J]. Journal of Controlled Release, 2014, 189C: 108 - 122.
- [4] Lin J, Li C, Zhao Y, et al. Co-electrospun nanofibrous membranes of collagen and zein for wound healing [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2012, 4 (2): 1050 - 1057.
- [5] Naseri N, Algan C, Jacobs V, et al. Electrospun chitosan-based nanocomposite mats reinforced with chitin nanocrystals for wound dressing [J]. Carbohydrate Polymer, 2014, 109: 7 - 15.
- [6] Selling G W, Sessa D J, Palmquist D E. Effect of water and tri(ethylene) glycol on the rheological properties of zein [J]. Polymer, 2004, 45 (12): 4249 - 4255.
- [7] Sessa D J, Woods K K, Mohamed A A, et al. Melt-processed blends of zein with polyvinylpyrrolidone [J]. Industrial Crops and Products, 2011, 33 (1): 57 - 62.
- [8] Kayaci F, Uyar T. Electrospun zein nanofibers incorporating cyclodextrins [J]. Carbohydrate Polymer, 2012, 90 (1): 558 - 568.
- [9] Selling G W, Woods K K, Biswas A. Electrospun zein fibers using glyoxal as the crosslinking reagent [J]. Journal of Applied Polymer Science, 2012, 123 (5): 2651 - 2661.
- [10] Zhang Z, Qu Y, Li X, et al. Electrophoretic deposition of tetracycline modified silk fibroin coatings for functionalization of titanium surfaces [J]. Applied Surface Science, 2014, 303: 255 - 262. ■