·综述·

文章编号：1001-5493(2024)06-0458-11 DOI: 10.16026/j.cnki.iea.2024010013

基于硫辛酸的聚合物在生物医学中的应用*

刘玉操, 袁靓, 尚轲, 袁晓燕**

(天津大学材料科学与工程学院, 天津 300350)

摘 要：硫辛酸是广泛存在于生物体中的小分子物质。因具有较低的熔点 (60~62 ℃)，硫辛酸结构中的二硫戊环易受热发生开环聚合，所得到的聚合物主链含有动态二硫键，可表现出动态特性。硫辛酸分子中的端羧基可以通过一系列化学反应，得到对应的硫辛酸衍生物，这有助于拓展硫辛酸在生物医学中的应用。硫辛酸及其衍生物也可通过自由基机理参与聚合反应生成聚合物。文章从药物递送、动态材料和硫辛酸-蛋白质 (或糖类) 偶联物等3个方面总结了硫辛酸衍生聚合物相关研究的最新进展，为硫辛酸在生物医学中发挥更大作用提供思路。

关键词：硫辛酸，基于硫辛酸的聚合物，药物递送，动态化学，偶联物

中图分类号：O633.3 **文献标志码：**A

1 前 言

α-硫辛酸 (LA)，又称1,2-二硫戊环基-3-戊酸或6,8-二巯基辛酸 (TA)，主要作为有氧代谢的辅酶存在于人体内，是天然存在的生物小分子。1995年，Lester等[1]发现硫辛酸具有内在的抗氧化性和抗菌活性，之后有报道将其作为药物用于治疗神经疾病和糖尿病等[2]。因硫辛酸自身二硫键的结构特点 (图1(A))，近年来出现了越来越多有关硫辛酸聚合物的研究[3-7]。由于具有较低的熔点 (60~62 ℃) 以及可以发生动态二硫键的交换反应，硫辛酸易于进行开环聚合 (ROP) (图1(B))[8-9]。所得聚合物表现出亚稳态特性，不仅本身易于解聚，在二硫苏糖醇 (DTT)、谷胱甘肽 (GSH) 等还原条件下更易发生二硫键的可逆断裂 (图1(B))[10]。因此，可利用此性质制备具有还原响应性的生物材料，以胶束或纳米颗粒形式递送药物[11-12]。

在聚合物主链中引入二硫键可使产物具有动态特征[13]，包括可逆黏附性、自修复性、可回收性、自适应性等。从动态化学的角度，硫辛酸可作为聚合物的动态基元，使得聚合物网络中具有多级协同的动态响应[14-18]。硫辛酸分子的端羧基不仅本身就可以形成非共价氢键，还可与金属络合，用于增强交联网络[9]；对端羧基进行改性，可制备多种硫辛酸衍生物[19-20]。此外，硫辛酸结构中二硫戊环的疏水性可赋予产物在自组装、诱导聚集等方面的功能[21-23]。通过对硫辛酸的端羧基进行改性，可以制备出相应的衍生物，如连接糖类物质可以获得具有协同效果的生物材料[24-25]。因此，基于硫辛酸及其衍生物的聚合物在生物医学领域具有重要使用价值。本文将对硫辛酸在药物递送、动态材料和硫辛酸-蛋白质及硫辛酸-糖类偶联物等方面的应用进行概述和讨论。

* 收稿日期：2024-03-09
基金项目：国家自然科学基金面上项目 (基金号 52373152).
作者简介：刘玉操 (2000—), 硕士研究生.
**通信作者：袁晓燕, E-mail: yuanxy@tju.edu.cn.
引用本文：刘玉操, 袁靓, 尚轲, 袁晓燕. 基于硫辛酸的聚合物在生物医学中的应用 [J]. 离子交换与吸附, 2024, 40(6): 458-468.
Citation: LIU Yu-cao, YUAN Liang, SHANG Ke, YUAN Xiao-yan. Applications of Lipoic Acid-Based Polymers in Biomedicine [J]. Ion Exchange and Adsorption, 2024, 40(6): 458-468.

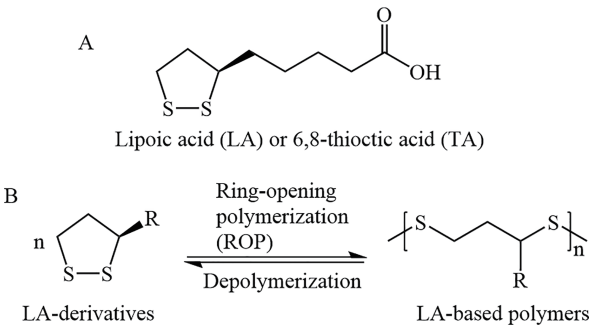

图1 (A)硫辛酸的化学结构; (B)硫辛酸基聚合物的开环聚合和解聚合反应.

Figure 1 (A) Chemical structure of lipoic acid (LA); (B) Ring-opening polymerization (ROP) and depolymerization of LA-based polymers.

2　药物递送

在可控药物递送领域，聚合物-药物偶联的“纳米治疗”是最受人关注的方法。自20世纪70年代后期出现这一概念以来，人们对聚合物纳米颗粒进行了许多研究，发现其具有良好的生物相容性、药物溶解性和快速可控释放等优点[26]。得益于硫辛酸内在的动态二硫键，用硫辛酸修饰的聚合物组装的给药系统可以实现可控药物递送。苏州大学钟志远课题组[11]将硫辛酸修饰聚乙二醇嵌段聚赖氨酸共聚物，并以此为载体，得到了核壳交联型胶束，粒径平均为45.6~67.4 nm。通过负载和胞内释放阿霉素(DOX)表明，在环境pH为5.0时要比pH为7.0时的释放速度更快，这可能是因为酰胺键在酸性条件下断裂，而且在GSH还原条件下，由于二硫键断裂、胶束发生解离，释放速度显著加快，因此具有pH和还原双重响应效应。台湾成功大学How等[27]通过硫辛酸的羧基与赖氨酸的氨基反应形成酰胺键，利用硫辛酸和乳糖醇酮修饰聚赖氨酸，制备了粒径＜150 nm的纳米凝胶，因为链间的二硫键交联，凝胶结构比较稳定。体外药物释放研究表明，该凝胶也具有上述酸性和还原性响应。此外，Wang等[12]通过酯化反应用硫辛酸对星形丙交酯-乙交酯共聚物(PLGA)进行末端修饰，借助末端基团的疏水性，自组装成具有生物响应性的纳米颗粒(sPLGA-LA NPs)，平均粒径为68~98 nm，如图2(A)所示。体外细胞实验证明，与线性PLGA相比较，星形聚合物的纳米颗粒能够实现更显著的DOX胞内快速释放，体内药代动力学研究表明，其具有很好的体内稳定性和更长的循环时间。

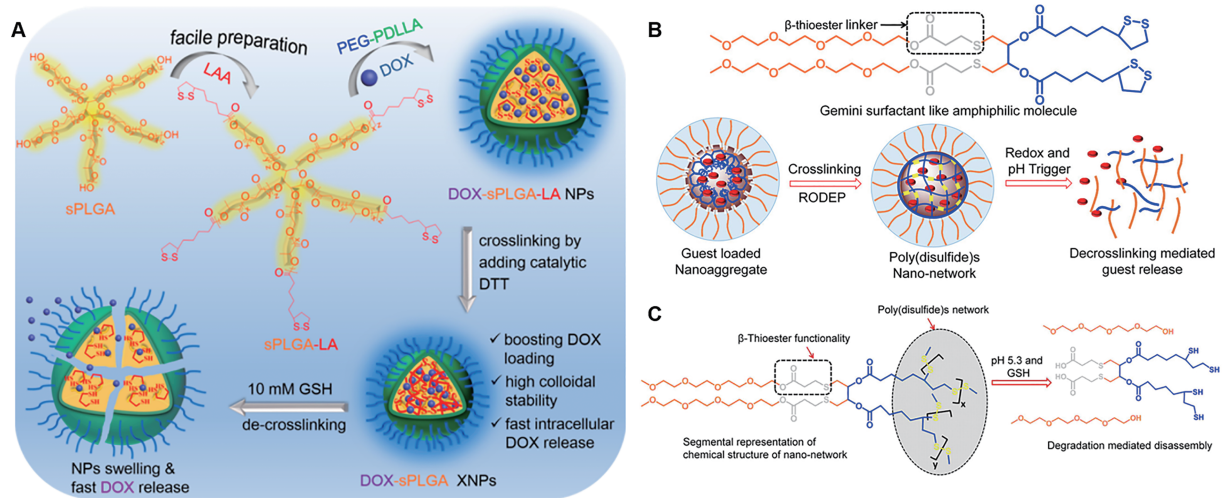

图2 (A)硫辛酸酯封端的星形聚(丙交酯-*co*-乙交酯)及其生物响应性纳米粒子[12]; (B) 刺激响应性双子表面活性剂状两亲性硫辛酸酯纳米聚集体; (C) 聚二硫化物网络刺激响应性降解过程[30].

Figure 2 (A) Schematic illustration of lipoyl ester terminated star poly(lactide-*co*-glycolide) and its bioresponsive nanoparticles[12]; (B) Schematic formation of stimuli-responsive nanoaggregates from the gemini surfactant-like amphiphilic LA molecule; (C) Stimuli-responsive degradation of the poly(disulfide)s network[30].

在药物控制释放系统中，将聚合物与聚乙二醇(PEG)结合是常用手段[26]。Liu等[28]合成了PEG-壳聚糖-硫辛酸接枝共聚物(PEG-CS-LA)，在超声波作用下聚集成以硫辛酸基团为疏水核心的纳米聚集体，用于负载DOX等疏水药物，其临界胶束浓度约为0.01 mg/mL，表现出良好的生物相容性，且具有抗非特异性蛋白吸附和抗吞噬作用，可将抗癌药物靶向输送到病灶部

位。同时，通过体外药物释放实验，证明了其对肿瘤细胞较好的治疗效果[29]。Mondal等[30]设计并合成了一种硫辛酸衍生两亲性分子，在水中由熵驱动自组装 (图2(B))，疏水性的二硫杂环位于核心，通过ROP进行交联。由于二硫键还原和β-硫酯水解 (图2(C))，纳米聚集体表现出pH和DOX双重刺激响应性，对癌细胞具有选择性，可用作纳米药物载体。

除了将药物包裹在纳米颗粒中，还可以将药物直接与特定药物分子连接，实现药物递送。中国科学院长春应用化学研究所陈学思等[31]以硫辛酸为原料，首先通过ROP得到聚α-硫辛酸，再将其与PEG结合，得到共聚物PALA-*g*-mPEG，其数均相对分子质量为14.9×10^3，多分散指数为1.12，通过Steglich酯化反应接枝上药物Combretastatin A4 (CA4)，得到相应的纳米颗粒。体外药物释放表明，在GSH刺激响应下，由于主链的二硫键，其会发生降解并释放CA4。类似地，Liu等[32]以硫辛酸五元环的ROP制备了线性聚合物，又通过酯化反应引入PEG作为亲水基团，构建了具有GSH响应性的PEG-聚硫辛酸(PEG-PTA) 水凝胶药物载体 (图3(A))。结果表明，随着PEG相对分子质量的增加，水凝胶具有更高的孔隙率和溶胀率，但是较低的相对分子质量具有更好的DOX药物缓释性能，可作为可注射水凝胶，以注射试剂形式用于疾病治疗 (图3(B))。

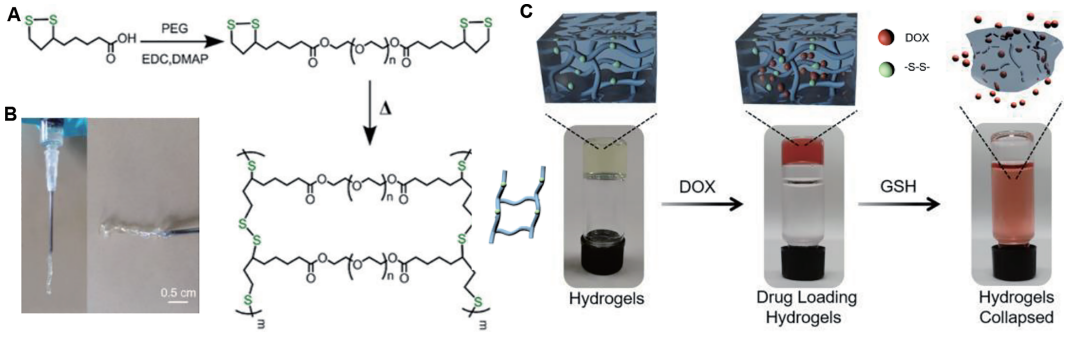

图3 (A) PEG-PTA的合成; (B) 可注射水凝胶的照片; (C) GSH响应性DOX释放[32].

Figure 3 (A) Schematic synthesis of PEG-PTA; (B) Photographs of the injecting hydrogel; (C) GSH-responsive DOX release[32].

总的来说，有关硫辛酸在药物载体方面的应用研究很多，利用酰胺化反应[19,27,29]、酯化反应[20,31,33]等化学方法，以及硫辛酸内在的二硫戊环的疏水性和动态二硫键，可以自组装成纳米颗粒或胶束，具有很好的生物响应性，从而实现药物的可控释放。

3 动态材料

动态材料一般具有自修复、可回收、可降解和可逆黏附性等特点。自修复的特性使材料能够在物理损伤后自动修复，而硫辛酸的二硫键可成为自修复材料的动态基元[9,34-35]。华东理工大学曲大辉课题组近几年发表了多篇有关硫辛酸的论文[9,14-18]，该课题组以简单的一锅法制备了透明的聚合物网络 (图4(A)、图4(B))，结合产物的动态二硫键、金属-配体络合和氢键3种动态化学键作用，赋予其快速自修复能力，在室温下放置6 h划痕即可自动愈合。

动态共价二硫键和非共价氢键作用为硫辛酸提供了优异的拉伸性能和循环性能，硫辛酸自身的羧基为聚合物提供了良好的黏合性能[9]。虽然通过金属-羧酸盐络合增强了超分子网络，但羧酸以二聚体的形式存在，形成了较弱的二重氢键。受到冰的网络中许多氢键协同作用的启发，课题组发现引入酰肼能够形成四重氢键的硫辛酸衍生物 (TAH) (图4(C))。聚合过程中，参考橡胶的硫化作用，使用二硫代氨基甲酸酯作为催化剂，能够得到高分子量聚合物(图4(D))。所得超分子材料不仅具有高硬度和较好的延展性，还具有易修复能力、黏附性和循环黏接作用[14]。以此为基础，曲大辉课题组研究了二硫键介导的动态智能材料，发现引入Na^+可实现材料闭环回收 (图4(E))，硫辛酸单体回收率为60%~80%[15]；引入邻苯二酚可带来高密度氢键，赋予强大的水下黏合性[16]。曲大辉课题组还采用光聚合制备了聚合物网络，为构建低成本、高性能的光固化涂料和环境友好的黏合剂提供了新思路[17]。基于以上研究，曲大辉课

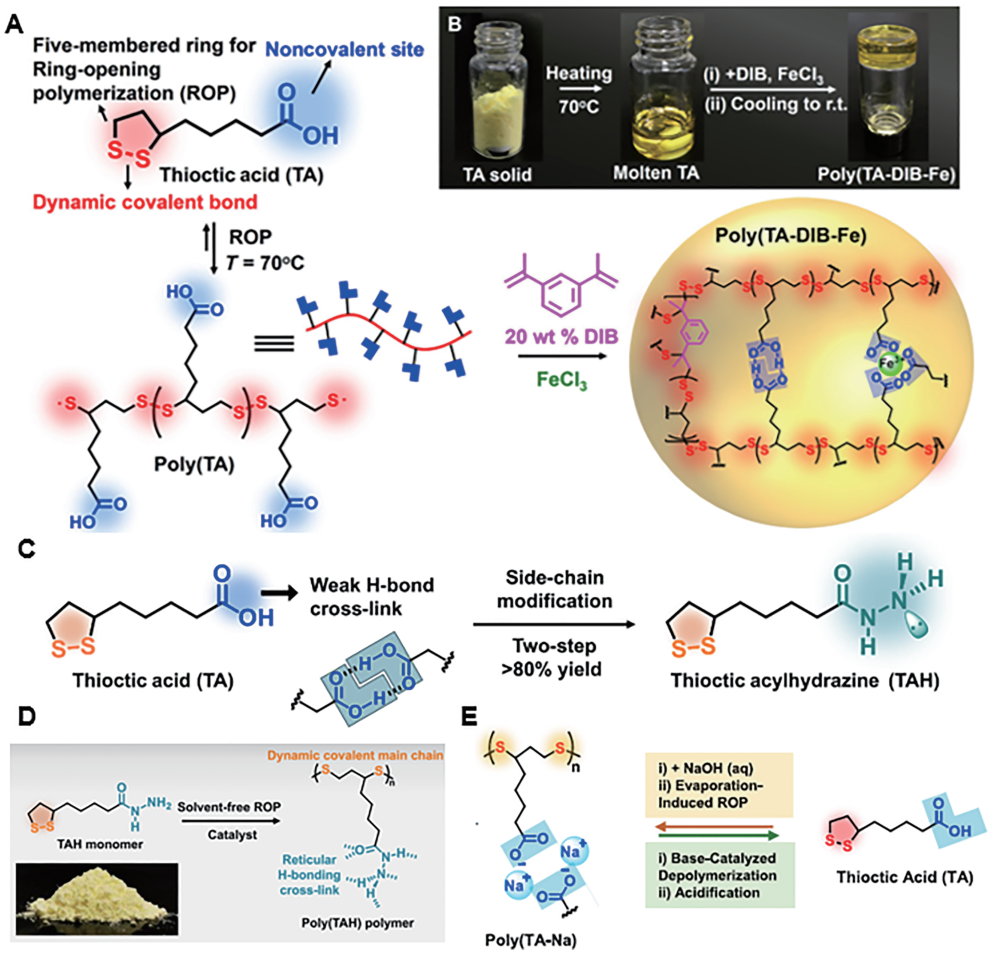

图4 (A) 含有聚硫辛酸、1,3-二异丙烯基苯和三价铁离子的聚合物网络的合成; (B) 硫辛酸固体、熔体和聚合物的照片[9]; (C) 具有网状氢键的硫辛酸酰肼单体的制备及其 (D) 无溶剂开环聚合和所得聚合物结构[14]; (E) 硫辛酸基聚合物的回收[15].

Figure 4 (A) Synthesis of the polymer network containing poly (TA), 1,3-diisopropenylbenzene (DIB) and iron (III) ions (poly(TA-DIB-Fe)); (B) Photographs of the thioctic acid (TA) solid, molten TA and poly(TA-DIB-Fe)[9]; (C) Preparation of the thioctic acylhydrazine (TAH) monomer with reticular H-bonds and (D) Solvent-free ROP of TAH and the resulting polymer structure[14]; (E) Schematic diagram of TA-based polymers recycling[15].

题组还对有关硫辛酸构建动态材料进行了总结和展望[18]。Choi等[36]将硫辛酸连接在聚二甲基硅氧烷的链端，并对此大分子单体在常温下进行光引发ROP，制备了瓶刷聚合物。动态二硫键的存在使得材料具有光介导的自修复能力，兼具动态材料和弹性体的性质。

天津大学刘文广课题组[37]一直以来致力于生物医用材料的研究，利用硫辛酸和Na^+的结合，提高了纯聚硫辛酸的稳定性；通过加热一步法构建了LA/LA-Na超分子聚合物，发现由于多重氢键的作用，LA/LA-Na之间具有深共晶效应，有助于网络的稳定，并可以通过调节2者的比例，使材料的熔点与生理温度接近，从而可用于体内。因为具有原位固化效应和大量羧基带来的黏合性，实验发现聚合物可以代替手术缝线，有效地促进大鼠皮肤创面愈合，而且有很好的再生效果。此外，还通过硫辛酸与N,N-二丙烯酰基-赖氨酸的共聚反应，以后者为交联剂，用于稳定并增强聚硫辛酸的黏附性，以此制备了抗氧化性生物黏合剂，用于治疗辐射放疗后的皮肤损伤[38]。四川大学张仕勇课题组[39]同样利用硫辛酸及其钠盐的热引发聚合，得到了带有高密度羧基的生物胶，通过调节2种组分的比例，可以调控材料形态及降解速度，降解后的硫辛酸分子能够作用于炎症部位，为抑制瘢痕的形成提供了有效方案。此外，在硫辛酸水凝胶中引入具有抗菌抗炎效果的壳寡糖(COS)，在病灶部位可以持续释放硫辛酸和

COS，2者的协同作用可有效降低肿瘤复发概率[40]。华东理工大学刘坐镇等[41]将基于硫辛酸的聚合物与PEG、二丙烯酸酯结合，提高了其稳定性，构建了一种具有良好组织黏附性的干凝胶，可用于伤口再生。

水凝胶材料因其优越的弹性和生物相容性，在生物医学领域一直受到人们的广泛研究。Du等[42]利用硫辛酸的动态二硫键和羧基带来的大量氢键，通过ROP制备出了透明的聚(硫辛酸-硫辛酸钠) (PLAS)水凝胶，具有孔径数十到数百微米的孔隙结构。水凝胶良好的自愈性、组织黏附性保证了很好的治疗效果。细胞活力检测试剂盒检测以及自由基消除实验发现其同样具有良好的生物相容性和抗氧化效果。皮肤愈合实验发现，PLAS水凝胶覆盖的伤口能够愈合并形成新的上皮组织，可用于伤口止血和修复。Amir等[43]以聚硫辛酸为主体，引入Fe^{3+}、均苯四甲酸和导电聚苯胺，制备出导电自修复凝胶，分子结构与图4(A)类似，自身形成了多重非共价连接，可逆离子键提供很高的自愈率，其具有稳定的导电性能和对各种基材的出色黏附性，可作为生物医学传感器检测人体的关节和肌肉运动变形。东华大学武培怡等[44]通过常温下硫辛酸ROP制备了离子凝胶，其表现出突出的性能，拓展了硫辛酸在电子领域方面的应用。Sun等[45]则采用硫辛酸与1-乙基-3-甲基咪唑乙基硫酸酯制备了用于传感器的自修复凝胶材料，动态二硫键和大量氢键的存在提供了良好的自修复能力，而且在热和紫外线条件下愈合率接近80%，自愈后依然具有较好的力学性能。此外，基于硫辛酸的聚合物具有的抗菌性和黏附性使得材料在电子皮肤领域具有应用潜力。南京理工大学迟波课题组[46]最近通过没食子酸修饰的聚赖氨酸与硫辛酸的一锅加热法制备了可生物降解的超分子黏合剂，硫辛酸的加入赋予了其强大的瞬时黏合能力，实验证明它对紧急止血和创伤修复具有应用价值。

随着对硫辛酸的深入了解，人们不断尝试将之改性为各种不同形式，以应用于多种生物环境。除了用于黏合剂、弹性体和水凝胶材料之外，还可以将硫辛酸均聚物制备成涂层。郑州大学关绍康等[47]将小分子硫辛酸作为原料，通过ROP得到聚硫辛酸后再加入$ZnCl_2$溶液，采用浸渍法在镁合金表面制备了稳定、柔软且透明的涂层，发现改性后的合金基底表现出优异的耐腐蚀性，而且聚合物涂层表现出良好的自修复能力、黏附性、抗菌性和抗氧化性能。通过将REDV小肽偶联到涂层上，表现出对血小板生理活动的明显抑制作用，并且促进内皮细胞的增殖，从而提高了基底的再内皮化能力。

4 硫辛酸-蛋白质及硫辛酸-糖类偶联物

近年来，蛋白质药物受到越来越多的关注，蛋白质-聚合物偶联物(PPC)的提出有望解决蛋白质成药性的关键难题[48]。Bang等[49-50]首次通过硫辛酸在底物(如药物、蛋白质、核酸等)上直接生长，以硫醇引发的ROP合成了富含精氨酸的细胞穿透性聚二硫化物(PDS)，扩展了硫辛酸在生物医学领域的应用。吕华课题组[21]采用从表面接枝(grafting-from)的方法，在蛋白质表面进行原位生长，以碘代乙酰胺封端终止，得到PPC (图5(A))，在GSH等还原条件下，可以快速靶向释放蛋白质。偶联物具有高引发效率和窄分散性，而且采用了低温聚合的方法，在-30 ℃有很好的反应效果，有效解决了潜在的生物沉淀问题。在偶联物的应用过程中，聚硫辛酸的动态特性起到关键作用，使得它所修饰的蛋白质可实现可逆释放，且原始生物活性不受影响，为其在蛋白质药物递送方面的应用提供了潜力。上述低温聚合会使得一些酶失活和变性，因此尝试探索生理温度下的接枝合成PPC。吕华课题组[22]还发现甲氧基寡乙二醇修饰的硫辛酸(LPA-OEG_7)存在聚集诱导效应，以此实现了低浓度(10 mmol/L)下的室温ROP，这比通常的平衡单体浓度低80倍。同样在还原条件下，偶联物可以完全降解，蛋白质的活性不受影响，而且发现利用偶联物对蛋白质的修饰可以实现在温和的条件下从杂质中快速有效地分离、纯化带有巯基的蛋白质，而不需要昂贵的仪器或试剂，是一种简单、经济的方法(图5(B))。吕华课题组[23]最近利用聚集诱导效应，成功制备了一种靶向治疗药物，也是一种PPC，聚合物部分为PDS，末端连接的N-乙酰半乳糖胺

(GalNAc) 可与肝细胞上的ASGPR受体特异性结合 (图5(C))，并且二硫键的存在有助于偶联物穿透细胞膜，最终将产品递送到肝细胞中。

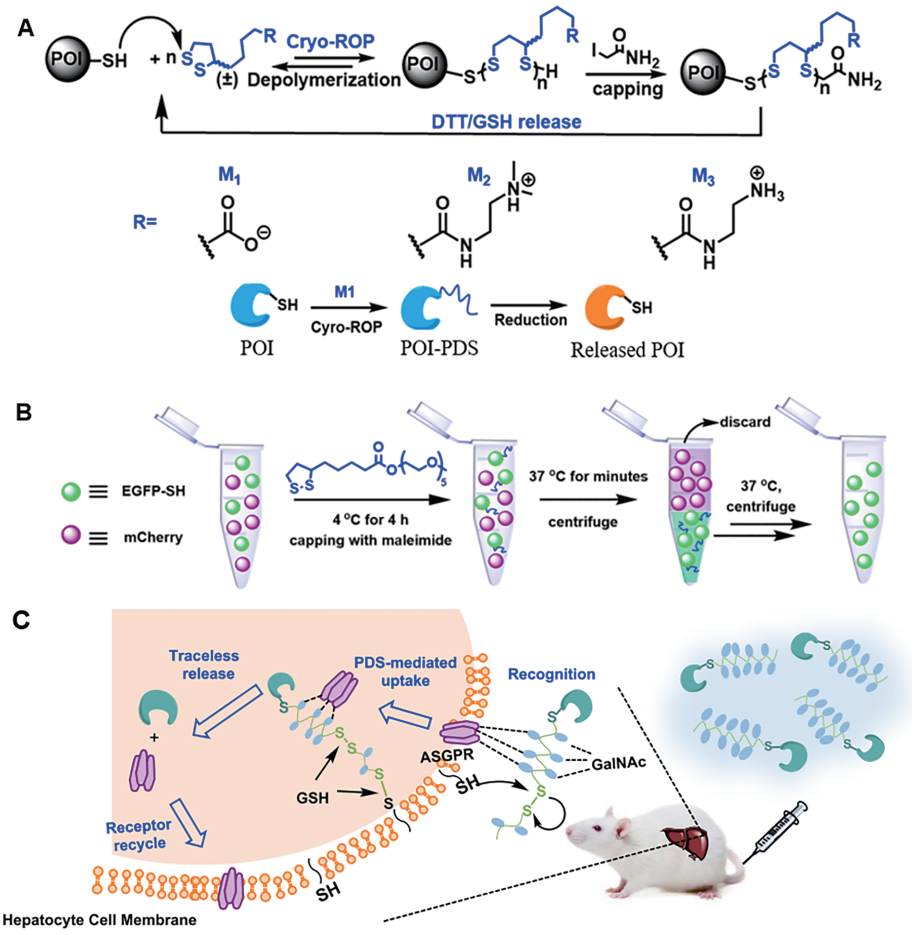

图5 (A) 蛋白质引发的M_1~M_3低温解聚和可逆降解[21]; (B) 蛋白质纯化原理示意图[22]; (C) 靶向肝细胞内递送蛋白质/寡核苷酸-PDS缀合物[23].

Figure 5 (A) Cryopolymerization and reversible degradation of M_1~M_3 initiated by protein[21]; (B) Schematic illustration of protein purification principle[22]; (C) Targeted intracellular delivery of protein/oligonucleotide-PDS conjugates into liver cells[23].

作为一种重要的非还原性二糖，海藻糖在抑制蛋白质聚集、保护细胞和生物体免受低温损伤等方面发挥着重要作用[51-54]。Hsieh等[24]致力于海藻糖在药用保健方面的应用，成功地使用生物催化的方法将海藻糖与硫辛酸连接，得到海藻糖酯衍生物；使用催化效率最高的脂肪酶 (Novozym 435)，在一定的反应条件下可以实现75.9%±1.9%的转化率。硫辛酸衍生物在应用方面表现出很好的抗氧化活性，这得益于硫辛酸内在的抗氧化性[1]，而且衍生物比硫辛酸本身的自由基清除活性高2.5倍以上。海藻糖作为结构简单的二糖，具有对生物大分子的保护作用[51,56]。Suman等[58]通过化学方法合成了硫辛酸-海藻糖偶联物 (图6(A))，利用金与巯基之间特殊相互作用，制备了海藻糖功能化的金纳米颗粒 (图6(B))，颗粒尺寸为20~30 nm，其中疏水的硫辛酸和亲水的海藻糖协同作用有利于保持胶体稳定性。由于海藻糖的修饰，纳米粒子表现出抑制细胞内蛋白质聚集的功能，而且表现出比分子海藻糖更好的抑制效果 (图6(C))，这可能是由于纳米颗粒形式的内吞作用有助于细胞摄取，并且每个粒子表面的海藻糖分子数量高达 (350±50) 个。Tao等[25]首次将硫辛酸作为猪精子的冷冻保护剂，硫辛酸同时具有抗氧化作用，对照实验表明硫辛酸对精细胞的冷

冻-解冻过程具有一定的保护作用，最佳浓度为6.0 mg/mL。这一工作开拓了硫辛酸在细胞冷冻保存方面的应用，又由于海藻糖也具有对细胞冷冻条件下的保护作用[51,59]，因此预计硫辛酸与海藻糖结合得到的化合物有望在细胞冷冻保护方面发挥协同作用。

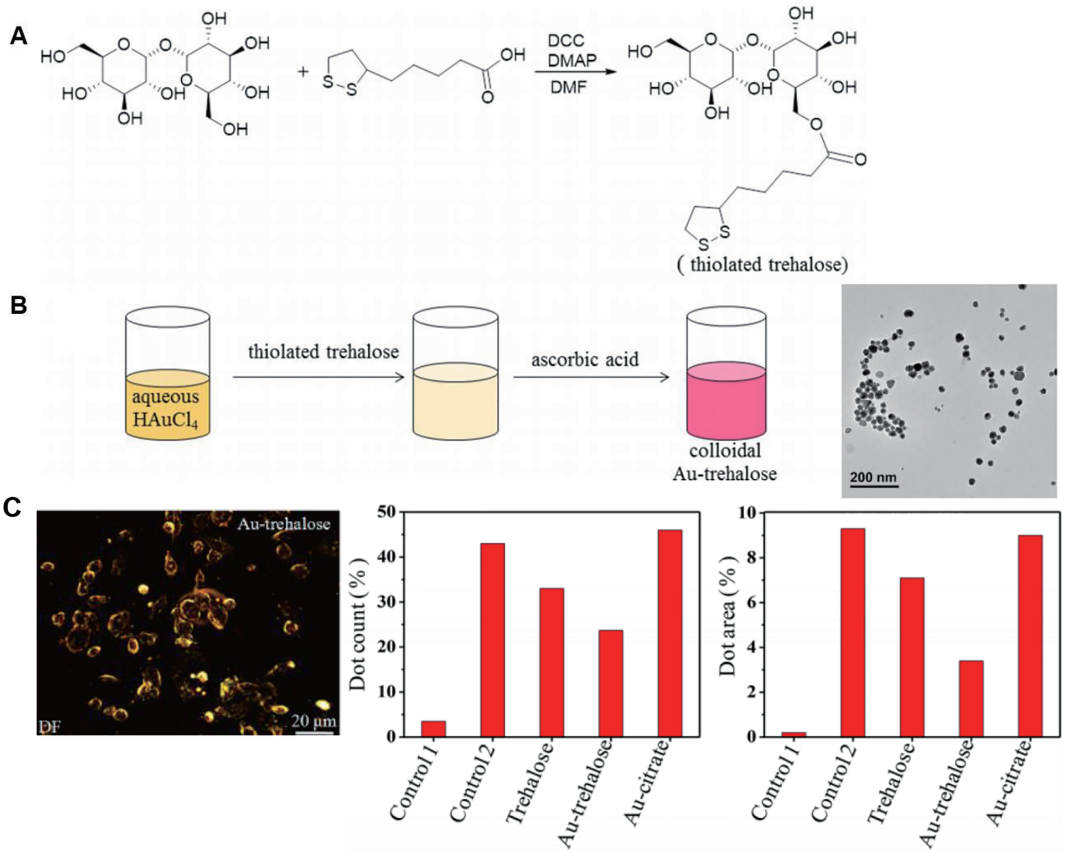

图6 (A) 海藻糖转化为硫辛酸海藻糖酯的化学方法; (B) 海藻糖功能化胶体金纳米粒子的合成策略及其抑制胞内蛋白聚集的TEM照片; (C) 与HD150Q细胞相互作用/摄取的暗场照片和抑制蛋白聚集作用的定量评估[58].

Figure 6 (A) Chemical transformation approach from trehalose to thiolated trehalose; (B) Synthesis strategy of the trehalose functionalized colloidal gold nanoparticle (Au-trehalose) and the TEM image of Au-trehalose for inhibiting intracellular protein aggregation; (C) Dark-field image of Au-trehalose interaction/uptake and quantitative estimation of the inhibitory effect on protein aggregates in HD150Q cells[58].

5 总结与展望

本文概括了基于硫辛酸的聚合物在生物医学中的应用，其因二硫键具有的氧化还原响应性被广泛应用于药物靶向治疗方面，而利用二硫键的动态化学特性可以制备具有自修复能力、黏附性、可回收性、可降解性和自适应性的动态材料。体系中动态二硫键的引入带来了一系列特殊性质，通过自由基聚合或后修饰可将二硫键引入作为聚合物的侧基，而由ROP方法得到的聚合物主链含有二硫键，从而扩大了基于硫辛酸聚合物的应用范围。借助不同的合成路线，可扩大基于硫辛酸的聚合物在生物医学领域的应用，例如，使其在细胞冷冻保存等方面发挥作用，推动实现更多临床上的应用，拯救更多病患。

参考文献

1 Lester P, Eric H W, Hans J T. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, **1995**, 19(2): 227-250.

2 Sonia T, Roberta C, Teresa F, Sonia L, Francesco P, Nevio P. Preparation, characterization and efficacy evaluation

of synthetic biocompatible polymers linking natural antioxidants [J]. *Molecules*, **2012**, 17(11): 12734-12745.

3 Maria M K, Kaja B L, Alexander N Z. Mechanisms of degradation for polydisulfides: Main chain scission, self-immolation, or chain transfer depolymerization [J]. *ACS Macro Letters*, **2023**, 12(7): 955-960.

4 Kaitlin R A, Parker T M, Javier R A, Christopher M B, Craig J H. Controlled-radical polymerization of α-lipoic acid: A general route to degradable vinyl copolymers [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2023**, 145(41): 22728-22734.

5 Marlena P, Vishal B P, Joanna P, Christopher M P. Disulfide-containing monomers in chain-growth polymerization [J]. *Polymer Chemistry*, **2023**, 14(1): 7-31.

6 Zhang Y, Lu H. Ring-opening copolymerization of hydroxyproline-derived thiolactones and lipoic acid derivatives [J]. *Polymer Chemistry*, **2023**, 14(33): 3813-3820.

7 Zhang X, Robert M W. 1, 2-Dithiolane-derived dynamic, covalent materials: Cooperative self-assembly and reversible cross-linking [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2017**, 139(10): 3822-3833.

8 Thomas R C, Reed L J. Disulfide polymers of DL-α-lipoic acid [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **1956**, 78(23): 6148-6149.

9 Zhang Q, Shi C, Qu D H, Long Y, Ben L, Tian H. Exploring a naturally tailored small molecule for stretchable, self-healing, and adhesive supramolecular polymers [J]. *Science Advances*, **2018**, 4(7): eaat8192.

10 Meng F, Hennink W E, Zhong Z. Reduction-sensitive polymers and bioconjugates for biomedical applications [J]. *Biomaterials*, **2009**, 30(12): 2180-2198.

11 Wu L, Zou Y, Deng C, Cheng R, Meng F, Zhong Z Y. Intracellular release of doxorubicin from core-crosslinked polypeptide micelles triggered by both pH and reduction conditions [J]. *Biomaterials*, **2013**, 34(21): 5262-5272.

12 Wang X X, Cheng R, Cheng L, Zhong Z Y. Lipoyl ester terminated star PLGA as a simple and smart material for controlled drug delivery application [J]. *Biomacromolecules*, **2018**, 19(4): 1368-1373.

13 Zhang R, Nie T, Fang Y, Huang H, Wu J. Poly(disulfide)s: From synthesis to drug delivery [J]. *Biomacromolecules*, **2022**, 23(1): 1-19.

14 Deng Y X, Zhang Q, Shi C Y, Ryojun T, Qu D H, Tian H, Ben L F. Acylhydrazine-based reticular hydrogen bonds enable robust, tough, and dynamic supramolecular materials [J]. *Science Advances*, **2022**, 8(4): eabk3286.

15 Zhang Q, Deng Y X, Shi C Y, Ben L F, Tian H, Qu D H. Dual closed-loop chemical recycling of synthetic polymers by intrinsically reconfigurable poly(disulfides) [J]. *Matter*, **2021**, 4(4): 1352-1364.

16 Shi C Y, He D D, Zhang Q, Tong F, Shi Z T, Tian H, Qu D H. Robust and dynamic underwater adhesives enabled by catechol-functionalized poly(disulfides) network [J]. *National Science Review*, **2023**, 10(2): nwac139.

17 Shi C, Zhang Q, Wang B, Chen M, Qu D H. Intrinsically photopolymerizable dynamic polymers derived from a natural small molecule [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2021**, 13(37): 44860-44867.

18 Zhang Q, Qu D H, Ben L, Tian H. Disulfide-mediated reversible polymerization toward intrinsically dynamic smart materials [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2022**, 144(5): 2022-2033.

19 Hei M, Zhan Y R, Chen P, Zhao R, Tian X, Yu X, Zhang J. Lipoic acid-based poly(disulfide)s as versatile biomolecule delivery vectors and the application in tumor immunotherapy [J]. *Molecular Pharmaceutics*, **2023**, 20(6): 3210-3222.

20 Li Y, Hou H, Zhang P, Zhang Z. Co-delivery of doxorubicin and paclitaxel by reduction/pH dual responsive nanocarriers for osteosarcoma therapy [J]. *Drug Delivery*, **2020**, 27(1): 1044-1053.

21 Lu J, Wang H, Tian Z, Hou Y, Lv H. Cryopolymerization of 1,2-dithiolanes for the facile and reversible grafting-from synthesis of protein-polydisulfide conjugates [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2020**, 142(3): 1217-1221.

22 Lu J, Xu Z, Fu H, Lin Y, Wang H, Lv H. Room-temperature grafting from synthesis of protein-polydisulfide conjugates via aggregation-induced polymerization [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2022**, 144(34): 15709-15717.

23 Lu J, Dai Y, He Y, Zhang T, Zhang J, Chen X, Jiang C, Lv H. Organ/cell-selective intracellular delivery of biologics via N-acetylated galactosamine-functionalized polydisulfide conjugates [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2024**, 146(6): 3974-3983.

24 Hsieh S, Lee M, Tsai C, Lai L, Yeh T, Hsieh C W, Yang T, Chang S. Enzymatic synthesis, purification and

identification of bioactive trehalose ester derivatives for health applications [J]. *Food and Bioproducts Processing*, **2015**, 95: 163-172.

25 Tao S, Jiang Z L, Li C J, Hu X C, Li Q W. Effect of alpha-lipoic acid on boar spermatozoa quality during freezing-thawing [J]. *Zygote*, **2016**, 24(2): 259-265.

26 Allan S H. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems [J]. *Journal of Controlled Release*, **2008**, 132(3): 153-163.

27 How S C, Chen Y F, Hsieh P L, Wang S, Jan J SS. Cell-targeted, dual reduction- and pH-responsive saccharide/lipoic acid-modified poly(L-lysine) and poly(acrylic acid) polyionic complex nanogels for drug delivery [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2017**, 153: 244-252.

28 Liu G Y, Luo Q Q, Wang H B, Zhuang W H, Wang Y B. In situ synthesis of multidentate PEGylated chitosan modified gold nanoparticles with good stability and biocompatibility [J]. *RSC Advances*, **2015**, 5(86): 70109-70116.

29 Liu G Y, Li K J, Wang H B. Polymeric micelles based on PEGylated chitosan-*g*-lipoic acid as carrier for efficient intracellular drug delivery [J]. *Journal of Biomaterials Applications*, **2017**, 31(7): 1039-1048.

30 Mondal A, Das S, Ali S M, Kolay S, Sengupta A, Molla M R. Bioderived lipoic acid-based dynamic covalent nanonetworks of poly(disulfide)s: Enhanced encapsulation stability and cancer cell-selective delivery of drugs [J]. *Bioconjugate Chemistry*, **2023**, 34(3): 489-500.

31 Liu Z L, Shen N, Tang Z H, Zhang D W, Ma L L, Yang C G, Chen X S. An eximious and affordable GSH stimulus-responsive poly(*α*-lipoic acid) nanocarrier bonding combretastatin A4 for tumor therapy [J]. *Biomaterials Science*, **2019**, 7(7): 2803-2811.

32 Liu H, Deng Z, Li T, Bu J, Wang D, Wang J, Liu M, Li J, Yang Y, Zhong S. Fabrication, GSH-responsive drug release, and anticancer properties of thioctic acid-based intelligent hydrogels [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2022**, 217: 112703.

33 Friederike R, Prosper M, Liam M, Jana I S, Franziska H, Jochen J F, Thomas E, Stephanie H, Johannes C B, Anja T. Improved gene delivery to K-562 leukemia cells by lipoic acid modified block copolymer micelles [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, **2021**, 19(1): 70.

34 Kong X, Jin X, Xiao M, Yang J, Zou Y, Xie X, Liu C, Wei X, Yang J, Wang W. An extensively adhesive patch with multiple physical interactions and chemical crosslinking as a wound dressing and strain sensor [J]. *ACS Applied Polymer Materials*, **2022**, 4(5): 3926-3941.

35 Zhang H, Hu Y, Liu Z, Li R, Cao Y. A highly transparent, underwater self-healing, self-adhesive, and recyclable supramolecular eutectogel for liquid metal encapsulation [J]. *ACS Materials Letters*, **2023**, 5(10): 2621-2628.

36 Choi C, Self J L, Okayama Y, Levi A E, Gerst M, Speros J C, Hawker C J, Alaniz J R, Bates C M. Light-mediated synthesis and reprocessing of dynamic bottlebrush elastomers under ambient conditions [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2021**, 143(26): 9866-9871.

37 Cui C Y, Sun Y G, Nie X F, Yang X X, Wang F S, Liu W G. A coenzyme-based deep eutectic supramolecular polymer bioadhesive [J]. *Advanced Functional Materials*, **2023**, 33(49): 2307543.

38 Zhang Z D, Cao Q N, Xia Y, Cui C Y, Qi Y, Zhang Q, Wu Y H, Liu J F, Liu W G. Combination of biodegradable hydrogel and antioxidant bioadhesive for treatment of breast cancer recurrence and radiation skin injury [J]. *Bioactive Materials*, **2024**, 31: 408-421.

39 Liu C K, Lu R L, Jia M Q, Xiao X, Chen Y, Li P, Zhang S Y. Biological glue from only lipoic acid for scarless wound healing by anti-inflammation and TGF-*β* regulation [J]. *Chemistry of Materials*, **2023**, 35(6): 2588-2599.

40 Jia M Q, Lu R L, Liu C K, Zhou X, Li P, Zhang S Y. In situ implantation of chitosan oligosaccharide-doped lipoic acid hydrogel breaks the “vicious cycle” of Inflammation and residual tumor cell for postoperative skin cancer therapy [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2023**, 15(27): 32824-32838.

41 Chen J Y, Yuan T, Liu Z Z. Supramolecular medical antibacterial tissue adhesive prepared based on natural small molecules [J]. *Biomaterials Science*, **2020**, 8(22): 6235-6245.

42 Du J, Wang F, Li J, Yang Y, Guo D, Zhang Y, Yang A, He X, Cheng Y. Green polymer hydrogels from a natural monomer with inherent antioxidative capability for efficient wound healing and spinal cord injury treatment [J]. *Biomaterials Science*, **2023**, 10(11): 3683-3694.

43 Amir K, Ravinder R K, Chinmayananda G, Dipti G, Lin H. Highly stretchable supramolecular conductive self-healable gels for injectable adhesive and flexible sensor applications [J]. *Journal of Materials Chemistry A*, **2020**, 8 (38): 19954-19964.

44 Wang Y J, Sun S T, Wu P Y. Adaptive ionogel paint from room-temperature autonomous polymerization of *α* -thioctic acid for stretchable and healable electronics [J]. *Advanced Functional Materials*, **2021**, 31(24): 2101494.

45 Sun P, Wang Y, Huang Z, Yang X, Dong F, Xu X, Liu H. Limonene-thioctic acid-ionic liquid polymer: A self-healing and antibacterial material for movement detection sensor [J]. *Industrial Crops and Products*, **2022**, 189: 115802.

46 Guo H, Zhang W, Jia Z, Wang P, Shao Q, Shen H, Li J, Chen Q, Chi B. A biodegradable supramolecular adhesive with robust instant wet adhesion for urgent hemostasis and wound repair [J/OL]. *Advanced Functional Materials*, **2024**, 2401529 (Early View). https://doi.org/10.1002/adfm.202401529.

47 Zhang Z Q, Tong P D, Wang L, Qiu Z, Li J, Li H, Guan S K, Lin C, Wang H. One-step fabrication of self-healing poly(thioctic acid) coatings on ZE21B Mg alloys for enhancing corrosion resistance, anti-bacterial/oxidation, hemocompatibility and promoting re-endothelialization [J]. *Chemical Engineering Journal*, **2023**, 451: 139096.

48 Liu X, Gao W. Precision conjugation: An emerging tool for generating protein-polymer conjugates [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, **2021**, 60(20): 11024-11035.

49 Bang E K, Gasparini G, Molinard G, Roux A, Sakai N, Matile S. Substrate-initiated synthesis of cell-penetrating poly(disulfide)s [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2013**, 135(6): 2088-2091.

50 Gasparini G, Bang E K, Molinard G, Tulumello D V, Ward S, Kelley S O, Roux A, Sakai N, Matile S. Cellular uptake of substrate-initiated cell-penetrating poly(disulfide)s [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2014**, 136(16): 6069-6074.

51 Hu Y, Liu X, Liu F, Xie J, Zhu Q, Tan S. Trehalose in biomedical cryopreservation-properties, mechanisms, delivery methods, applications, benefits, and problems [J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **2023**, 9(3): 1190-1204.

52 Gao S, Zhu K, Zhang Q, Niu Q, Chong J, Ren L, Yuan X. Development of icephilic ACTIVE glycopeptides for cryopreservation of human erythrocytes [J]. *Biomacromolecules*, **2022**, 23(2): 530-542.

53 Gao S, Niu Q, Wang Y, Ren L, Chong J, Zhu K, Yuan X. A dynamic membrane-active glycopeptide for enhanced protection of human red blood cells against freeze-stress [J]. *Advanced Healthcare Materials*, **2023**, 12(10): 2202516.

54 Li Z, Zhu K, Ren L, Yuan X. Sulfonium-containing glycopolypeptides tethering trehalose for protein stabilization [J]. *ACS Macro Letters*, **2022**, 11(11): 1278-1284.

55 Li Z, Zhu K, Ren L, Yuan X. Synthesis of trehalose-grafted poly(ester amide) with potential ice recrystallization inhibition activity [J]. *Polymer*, **2024**, 296: 126819.

56 John H, Lois M C, Ann E O, Nelly T, Willem W, Fern T. The trehalose myth revisited: Introduction to a symposium on stabilization of cells in the dry state [J]. Cryobiology, **2001**, 43(2): 89-105.

57 Marcos B, Gary L L. Interfacial activity of polymer-coated gold nanoparticles [J]. *Langmuir*, **2007**, 23(25): 12497-12502.

58 Suman M, Koushik D, Nihar R J, Nikhil R J. Trehalose-functionalized gold nanoparticle for inhibiting intracellular protein aggregation [J]. *Langmuir*, **2017**, 33(49): 13996-14003.

59 Eiman M A, Terada T. Trehalose-enhanced fluidity of the goat sperm membrane and its protection during freezing [J]. *Biology of Reproduction*, **2003**, 69(4): 1245-1250.

Review

Applications of Lipoic Acid-Based Polymers in Biomedicine

LIU Yu-cao, YUAN Liang, SHANG Ke, YUAN Xiao-yan*
(*School of Materials Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300350, China*)

Abstract Lipoic acid (LA) is a small molecular substance that widely exists in organisms. Because of its low melting temperature (60~62 ºC), LA is easy to undergo thermally initiated ring-opening polymerization via the dithiolane in its structure, resulting in the polymer holding disulfide bonds in the backbone with dynamic characteristics. LA derivatives can be obtained through a series of chemical reactions using the terminal carboxyl group, which is beneficial to extend the application of LA in biomedicine. LA and LA derivatives can also participate in free radical polymerization to produce polymers. This review summarizes the recent publications on LA-based polymers from three aspects—drug delivery, dynamic materials, and lipoic acid-protein or lipoic acid-saccharide conjugates, so as to provide an insight on functional applications of LA in biomedicine.

Keywords Lipoic acid, Lipoic acid-based polymers, Drug delivery, Dynamic chemistry, Conjugates

* **Corresponding author:** YUAN Xiao-yan, E-mail: yuanxy@tju.edu.cn.