

特约专栏

抗蛋白/细胞粘附的两性离子功能化聚对二甲苯薄膜

钱思昊^{1,2}, 潘齐超^{1,2}, 张亚琼^{1,2}, 何 勇¹, 朱 波²

(1. 东华大学材料科学与工程学院 纤维材料改性国家重点实验室, 上海 201620)

(2. 上海大学材料科学与工程学院, 上海 200444)

摘 要: 目前生物电子器件材料在复杂的生物环境中容易粘附蛋白/细胞等, 进而影响器件的长期稳定性。研究并制备了抗非特异性蛋白/细胞粘附的两性离子功能化聚对二甲苯薄膜材料。通过原子转移自由基聚合方法在具有溴引发剂的聚对二甲苯表面接枝两性离子基团得到该薄膜材料。探索了不同两性离子聚合物分子链——聚甲基丙烯酸甲酯磷酸胆碱 (PMPC)、聚甲基丙烯酸甲酯磺酸甜菜碱 (PMSB)、聚甲基丙烯酸甲酯羧酸甜菜碱 (PMCB) 修饰的聚对二甲苯抗蛋白和细胞粘附的能力, 发现 PMPC 修饰的聚对二甲苯性能最为优异。此外, 采用光刻技术制备了 PMPC 修饰的聚对二甲苯图案化的生物界面, 实现了在空间上控制细胞粘附行为。为聚对二甲苯薄膜的表面抗炎症细胞粘附及控制神经细胞生长提供了可能性, 在生物电子器件领域具有潜在的应用价值。

关键词: 聚对二甲苯; 两性离子; 磷酸胆碱; 抗非特异性粘附; 图案化

中图分类号: O632.7⁺1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2023)07-0559-07

引用格式: 钱思昊, 潘齐超, 张亚琼, 等. 抗蛋白/细胞粘附的两性离子功能化聚对二甲苯薄膜[J]. 中国材料进展, 2023, 42(7): 559-565.

QIAN S H, PAN Q C, ZHANG Y Q, *et al.* Zwitterions Functionalized Parylene for Protein/Cell Repulsion[J]. Materials China, 2023, 42(7): 559-565.

Zwitterions Functionalized Parylene for Protein/Cell Repulsion

QIAN Sihao^{1,2}, PAN Qichao^{1,2}, ZHANG Yaqiong^{1,2}, HE Yong¹, ZHU Bo²

(1. State Key Laboratory for Modification of Chemical Fibers and Polymer Materials, College of Materials Science and Engineering, Donghua University, Shanghai 201620, China)

(2. School of Materials Science and Engineering, Shanghai University, Shanghai 200444, China)

Abstract: Biomaterials for bioelectronics are susceptible to the adhesion of proteins/cells, which will affect the chronic stability of devices. Here, Anti-fouling parylene films were studied and prepared to resist the adhesion of proteins or cells. Bromine functionalized parylene film was first deposited on parylene, and then, atom transfer radical polymerization was conducted to modify parylene with zwitterions. Three different types of zwitterionic polymers, poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC), poly(2-methacryloyloxyethyl sulfobetaine) (PMSB) and poly(2-methacryloyloxyethyl carboxybetaine) (PMCB) were used to modify parylene, and their properties were studied. It was observed that PMPC-functionalized parylene showed the best antifouling properties. Moreover, the PMPC-functionalized parylene was also utilized to fabricate patterned bio-platform by a lithography-combined microfabrication for spatially guiding neural cell attachment. These zwitterionic functionalized parylene films, which can resist anti-inflammatory cells and control the growth of nerve cells, have a promising future in the field of bioelectronic devices.

Key words: parylene; zwitterion; phosphorylcholine; antifouling; pattern

收稿日期: 2022-10-14 修回日期: 2023-02-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(22175111, 21474014)

第一作者: 钱思昊, 女, 1991 年生, 博士研究生

通讯作者: 朱 波, 男, 1971 年生, 教授, 博士生导师,

Email: bozhu@shu.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202210017

1 前 言

生物电子器件在组织工程领域以及生物医学领域具有非常重要的作用, 目前已被广泛应用于医学治疗^[1-3], 如起搏器、人工耳蜗、针对神经精神疾病和神经退行性

疾病的深部脑刺激,以及限制自身免疫疾病炎症反应的迷走神经刺激^[4]。然而,目前生物电子器件一般工作在生物流体等复杂的生理环境中,生物分子/细胞会非特异性地吸附在器件表面。生物材料的非特异性蛋白吸附已被证实是引发炎症的主要因素之一,并导致了细菌的粘附和增殖,极大地影响了其长期稳定性^[5,6]。对于生物电子器件来说,器件表面的绝缘封装部分的面积远远大于电极点的面积,因此绝缘封装材料对生物电子器件的组织相容性起着举足轻重的作用。传统的电绝缘材料常采用无机绝缘材料,如硅、硼和多种金属氧化物^[7],虽然这类材料具有耐高温、电极性能稳定等优点,但是其耐冲击性能差、抗张强度低。而且此类材料质地较硬,往往会导致应力集中、错位,并引发强烈的炎症反应或者组织破坏。因此,柔性的绝缘封装材料更有利于提高器件的生物相容性及长期稳定性。

聚对二甲苯(Parylene)具有优异的生物相容性和柔性,弹性模量比金和硅低 2~3 个数量级,能显著改善应力集中并降低组织的损伤,因此成为使用最广泛的生物绝缘材料之一^[8,9]。Parylene 薄膜可通过化学气相沉积(chemical vapor deposition, CVD)的方法制备,制备的薄膜厚度均匀可控、透明致密、无微孔缺陷且不产生死角,可均匀涂敷于任意复杂形状表面。然而,由于 Parylene 不具备抗细胞/蛋白粘附性能,该材料封装的生物电极在长期植入后仍然会导致强烈的组织炎症反应^[10]。为改善 Parylene 的生物相容性,氨基葡聚糖、多肽、蛋白等^[11]被用于 Parylene 的表面修饰。此外,为了克服绝缘材料非特异性相互作用,有研究者使用聚乙二醇对 Parylene 进行修饰,使得 Parylene 具有优异的亲水性,由此可以抵抗非特异性细胞/蛋白粘附,显著减弱组织炎症反应^[12]。但是聚乙二醇遇氧气或过渡金属离子时会分解,在生理温度下失去蛋白排斥作用,难以实现长期稳定的抗炎效果^[13]。两性离子基团——磷酸胆碱(PC)、磺酸甜菜碱(SB)、羧酸甜菜碱(CB),由于具有优异的抗蛋白/细胞粘附性能且在生理环境下性能稳定,在生物医药领域具有广泛的应用前景。已有大量研究表明,两性离子具有良好的组织相容性^[14],并且相比于聚乙二醇,具有更低的细胞毒性以及更好的抗非特异性细胞/蛋白粘附特性^[15-17]。

本文在 Parylene 表面通过原位引发生长两性离子分子链,以实现抗非特异性蛋白/细胞粘附,有望提高植入器件在复杂生物环境中的使用寿命。两性离子基团通过原子转移自由基聚合(atom transfer radical polymerization, ATRP)接枝在 Parylene 表面。分别采用聚甲基丙烯酸甲酯磷酸胆碱(PMPC)、聚甲基丙烯酸甲酯磺酸甜菜碱

(PMSB)、聚甲基丙烯酸甲酯羧酸甜菜碱(PMCB)对 Parylene 进行修饰,并对比研究了 3 种两性离子修饰的 Parylene 表面的润湿性、抗非特异性蛋白/细胞粘附性能。此外,将两性离子修饰的 Parylene 和未修饰的 Parylene 相结合制备图案化的生物界面,用于空间上调控细胞的粘附行为。

2 实验

2.1 实验试剂

[2,2]对环芳烷-4-甲基 2-溴异丁酯参考文献[18]进行合成。二聚对二甲苯、2-甲基丙烯酸酐氧乙基磷酸胆碱(MPC)于国药集团化学试剂有限公司购买;三(2-吡啶甲基)胺(TPMA)于梯希爱(上海)化成工业发展有限公司购买;3-[[2-(甲基丙烯酸酐氧)乙基]二甲基铵]丙酸酯(MCB)、溴化亚铜(CuBr)、溴化铜(CuBr₂)于萨恩化学技术(上海)有限公司购买;[2-(甲基丙烯酸酐氧基)乙基]二甲基-(3-磺酸丙基)氢氧化铵(MSB)、胎牛血清(FBS)、牛血清白蛋白(BSA)、纤维蛋白原(FNG)、新生牛血清、谷氨酰胺、非必需氨基酸、丙酮酸钠于西格玛德里奇(上海)贸易有限公司购买;DMEM 高糖培养基、DMEM 低糖培养基、Trypsin/EDTA 于杭州吉诺生物医药技术有限公司购买;新生牛血清于浙江天杭生物科技股份有限公司购买;大鼠小胶质细胞系(HAPI cell line)于 MerckMillipore 购买;小鼠胚胎成纤维细胞(NIH 3T3 cell line)、大鼠肾上腺嗜铬细胞(PC12 cell line)由中国科学院生命院干细胞库提供;光刻胶 S1813、显影剂 ZX238、去胶剂 N-甲基吡咯烷酮于苏州研材微纳有限公司购买。

2.2 Parylene 及 Parylene-Br 的制备

Parylene 及 Parylene-Br 均通过 CVD 法制备。本实验中 CVD 实验均使用自制的 CVD 装置,包括升华仓、高温裂解仓和低温沉积仓。

Parylene 样品制备过程为:将玻璃片/石英芯片置于低温沉积仓,5 g 二聚对二甲苯粉末置于升华仓内,升华仓温度控制在 90~200 °C,高温裂解仓温度控制在 670 °C 左右,低温沉积仓温度保持在 25 °C,真空压力保持在 10 Pa 以下。Parylene-Br 样品制备过程为:将样品置于低温沉积仓,500 mg [2,2]对环芳烷-4-甲基 2-溴异丁酯粉末置于升华仓内,升华仓温度控制在 90~200 °C,高温裂解仓温度控制在 550 °C 左右,低温沉积仓温度保持在 25 °C,真空压力保持在 10 Pa 以下。

2.3 原子转移自由基聚合反应

反应前准备反应溶剂——二甲基亚砜和超纯水混合溶剂(体积比为 1:1),通入氮气鼓泡除氧 2 h。后续实验在手套箱内完成。使用已准备好的反应溶剂配置浓度为

2.5 mmol/L CuBr、2.5 mmol/L CuBr₂、10 mmol/L TPMA、665 mmol/L MPC(或者 MSB、MCB)的混合溶液。将沉积有 Parylene-Br 的样品置于反应试管, 加入反应溶液并密封, 放入摇床中进行振荡, 反应温度为 50 ℃。反应结束后, 采用去离子水冲洗反应产物, 并吹干待用。

2.4 石英晶体微天平测试

石英晶体微天平(quartz crystal microbalance, QCM)测试实验用于原位模拟样品表面与生物分子的相互作用, 实验通过 QCM-D (Analyzer, 瑞典 Biolin) 进行测试。在 QSX301 金芯片(瑞典 Biolin)表面沉积 Parylene 及 Parylene-Br, 并通过 ATRP 反应在其上修饰两性离子基团。所有待测样品置于样品槽内, 使用蠕动泵(Ismatec ISM935C)将测试所用的磷酸缓冲液(PBS, pH = 7.2)或蛋白溶液流入样品槽。控制流速为 30 μL/min, 测试温度为 25 ℃。先流动 PBS 溶液, 使得基线稳定, 再开展具体的实验。流 10 min PBS 缓冲液(得到基线过程), 40 min 蛋白溶液(与蛋白作用过程), 30 min PBS 缓冲液(冲洗过程)。当溶液流入 QCM 腔室之后, 溶液中的蛋白与 QCM 芯片表面材料相互作用会引起传感器共振频率的变化(Δf), 若表面粘附蛋白会引起频率下降。QCM 的基准频率为 5 MHz, 存在 7 种谐频(15, 25, 35, 45, 55 和 65 MHz), 本实验均选择 3 阶谐频(15 MHz)。本实验利用 QCM 探索 Parylene 及修饰的 Parylene 与蛋白的作用。

2.5 薄膜表面性能测试

薄膜表面接触角实验采用光学接触角测量仪(Theta Flex, 瑞典 Biolin)测试, 测试溶液为超纯水, 液滴大小为 3 μL, 滴速为 2 μL/s。

X 射线光电子能谱(XPS, Thermo Scientific Al K Alpha XPS)用于分析沉积在电极表面的元素: 碳元素(C 1s)、氧元素(O 1s)、硫元素(S 2p、S 2s)、氮元素(N 1s)、磷元素(P 2p、P 2s)、溴元素(Br 3p、Br 3d)、氯元素(Cl 2s、Cl 2p)。

功能化 Parylene 及 Parylene 表面模量采用原子力显微镜(AFM, Bruker Multimode 8) DMT modulus 表征, AFM 的扫描尺寸为 1 μm×1 μm。

2.6 细胞培养

NIH 3T3 细胞所用培养基成分为: 87% DMEM 高糖培养基、10%新生牛血清、1%谷氨酰胺、1%非必需氨基酸、1%丙酮酸钠。HAPI 细胞所用培养基成分为: 95% DMEM 低糖培养基、5% FBS。NIH 3T3 细胞和 HAPI 细胞均在 37 ℃、5% CO₂ 的条件下培养。细胞直接种植在样品表面, 种植密度为 10⁵ 个/mL, 细胞培养时间分别为 1, 2 和 4 d, 采用显微镜进行拍照观察(Olympus CKX53)。

2.7 图案化生物界面构建

图案化 Parylene 生物界面的制备路线如图 1 所示, 在玻璃表面通过 CVD 法沉积一层 Parylene 薄膜; 在 Parylene 表面旋涂光刻胶 S1813, 旋转速度为 3500 r/min, 旋涂 60 s, 并在 115 ℃下热烘 60 s; 采用紫外光刻技术将带有图案的掩模版置于样品上进行光刻, 紫外光波长为 365 nm, 曝光时间为 2 s, 未曝光的区域采用显影剂 ZX238 洗去; 采用 CVD 法在制备好的图案上沉积一层 Parylene-Br, 并用 N-甲基吡咯烷酮去除残余光刻胶; 最后通过 ATRP, 在 Parylene-Br 上接枝两性离子聚合物分子链。

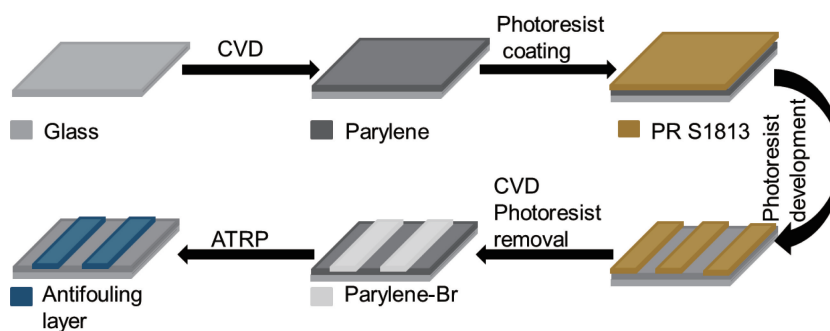


图 1 图案化 Parylene 生物界面的制备路线

Fig. 1 Route for preparing patterned Parylene biological interfaces

3 结果与分析

3.1 两性离子修饰 Parylene 薄膜表面性能

为制备抗非特异性粘附的 Parylene 薄膜, 首先在 Parylene 表面沉积一层 Parylene-Br, 随后通过 ATRP 反应, 将两性离子基团成功修饰在 Parylene 上, 如图 2 所

示。两性离子基团具有较强的亲水性能, 其表面会形成一层致密的水膜, 从而能够抵挡细胞、蛋白等的粘附^[19]。目前用于抗非特异性粘附最为广泛的两性离子主要分为 3 种, 即磷酸胆碱(PC), 磺酸甜菜碱(SB), 羧酸甜菜碱(CB)。因此在 Parylene 表面分别修饰 PC、SB、CB 这 3 种两性离子基团(图 3)。

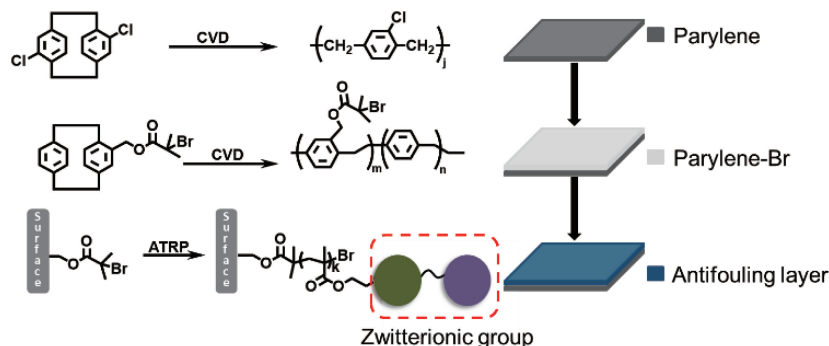


图 2 两性离子修饰 Parylene 的制备路线示意图

Fig. 2 Routine of designing zwitterionic Parylene

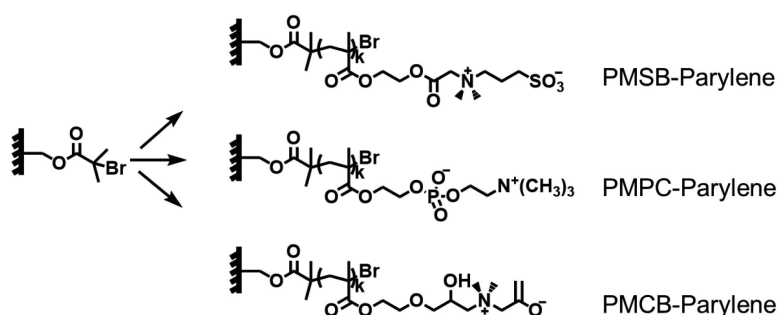


图 3 3 种两性离子修饰 Parylene 的结构示意图

Fig. 3 Schematic diagram of three different zwitterionic Parylene

对 3 种两性离子修饰的 Parylene 进行对比研究。通过分析 XPS 能谱(图 4), 可知已成功制备了 3 种两性离子基团修饰的 Parylene 薄膜。由于 Parylene 和两性离子基团修饰的 Parylene 中均含有碳原子和氧原子, 因此在 XPS 谱上可以观察到氧元素(O 1s: 532.0 eV)和碳元素(C 1s: 285.0 eV)的信号峰。由于选用的基底 Parylene 为 Parylene C, 其中含有氯原子, 因此可在 XPS 谱图中观察

到氯元素特征电子信号峰(Cl 2s: 271.0 eV; Cl 2p: 200.0 eV)。3 种两性离子修饰的 Parylene 均含还有氮元素(N 1s), 其信号峰位置在 402.0 eV。PMPC-Parylene 特征的磷元素(P 2p)电子信号峰出现在 133.0 eV, PMSB-Parylene 特征的硫元素 S 2s 电子信号峰出现在 231.0 eV, S 2p 电子信号峰出现在 167.0 eV。

原始 Parylene 膜的接触角能达到 91.3°。而由于 PC、SB 和 CB 修饰的 Parylene 表面水化强度大, 具有超亲水性能, 所以 Parylene 表面修饰此 3 种两性离子后呈现出超亲水性, 接触角均在 10°左右。如图 5 所示, PMPC-Parylene 接触角为 10.0°, PMSB-Parylene 接触角为 12.6°, PMCB-Parylene 表面接触角最小, 为 8.7°。

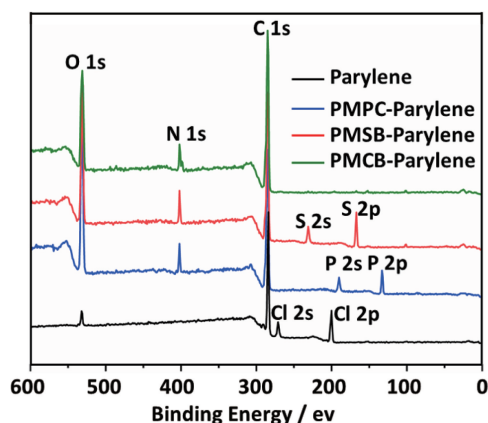


图 4 Parylene、PMPC-Parylene、PMSB-Parylene 及 PMCB-Parylene 的 XPS 谱图

Fig. 4 XPS spectra of Parylene, PMPC-Parylene, PMSB-Parylene and PMCB-Parylene films

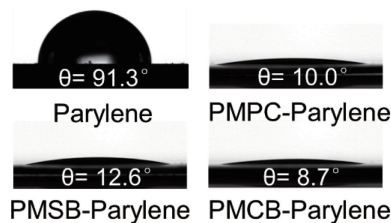


图 5 Parylene、PMPC-Parylene、PMSB-Parylene、PCMB-Parylene 薄膜表面的水接触角

Fig. 5 Water contact angle of Parylene, PMPC-Parylene, PMSB-Parylene and PMCB-Parylene

3.2 两性离子修饰 Parylene 薄膜抗非特异性粘附

生物电子器件在复杂的生物环境中, 其表面会被生物分子/细胞包覆, 造成生物组织的损伤以及器件的失效^[20]。而两性离子修饰的 Parylene 表面存在离子相互作用, 使得其表面产生的水化层更加致密和稳定^[17], 从而赋予薄膜优异的抗蛋白/细胞粘附的性能。为了评估 3 种两性离子修饰的 Parylene 薄膜 (PMPC-Parylene、PMSB-Parylene、PMCB-Parylene) 对蛋白的粘附性能, 使用 BSA、FNG 和 FBS 3 种蛋白作为粘附测试模型。其中 BSA 作为单一蛋白模型来初步评价薄膜的抗非特异性粘附。FNG 是一种大蛋白质 ($M_w = 340$ kDa) 模型, 具有较强的吸附能力^[21]。FBS 用来提供一个相对更加复杂的非特异性粘附环境, 其中包含血红蛋白和白蛋白等多种蛋白、葡萄糖、多种生长因子等, 可用于体外模拟电子器件的使用环境。由图 6 可知, 相比于 Parylene 薄膜, 3 种蛋白

流经 QCM 腔室时, 两性离子修饰的 Parylene 薄膜的频率基本无变化, 即经过修饰的 Parylene 薄膜具有优异的抗蛋白粘附效果。

为进一步验证 PC、SB 和 CB 基团修饰的 Parylene 对细胞的粘附情况, 选用 NIH 3T3 和 HAPI 细胞作为细胞模型进行体外测试。NIH 3T3 细胞是一种常用的细胞相容性验证模型。HAPI 细胞是一种典型的炎症细胞模型, 它是中枢神经系统中的主要免疫细胞。为方便作对比, 制备了修饰/未修饰交替存在的 Parylene 薄膜。图 7 结果表明, 与未修饰的 Parylene 薄膜相比, 两性离子修饰过的 PMPC-Parylene、PMSB-Parylene 和 PMCB-Parylene 薄膜对 NIH3T3 和 HAPI 细胞都具有比较优异的抗粘附性能。其中 PMPC-Parylene 薄膜相对另外 2 种两性离子修饰的 Parylene 薄膜具有更为优异的抗炎症细胞 HAPI 粘附性能。

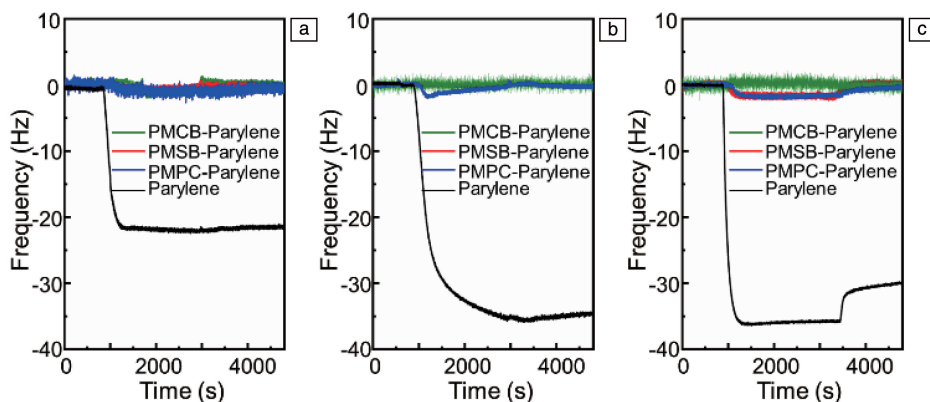


图 6 PMPC-Parylene、PMSB-Parylene、PMCB-Parylene 和 Parylene 对各类蛋白的粘附情况: (a) BSA, (b) FNG, (c) FBS

Fig. 6 Absorption of BSA (a), FNG (b), FBS (c) on PMPC-Parylene, PMSB-Parylene, PMCB-Parylene and Parylene

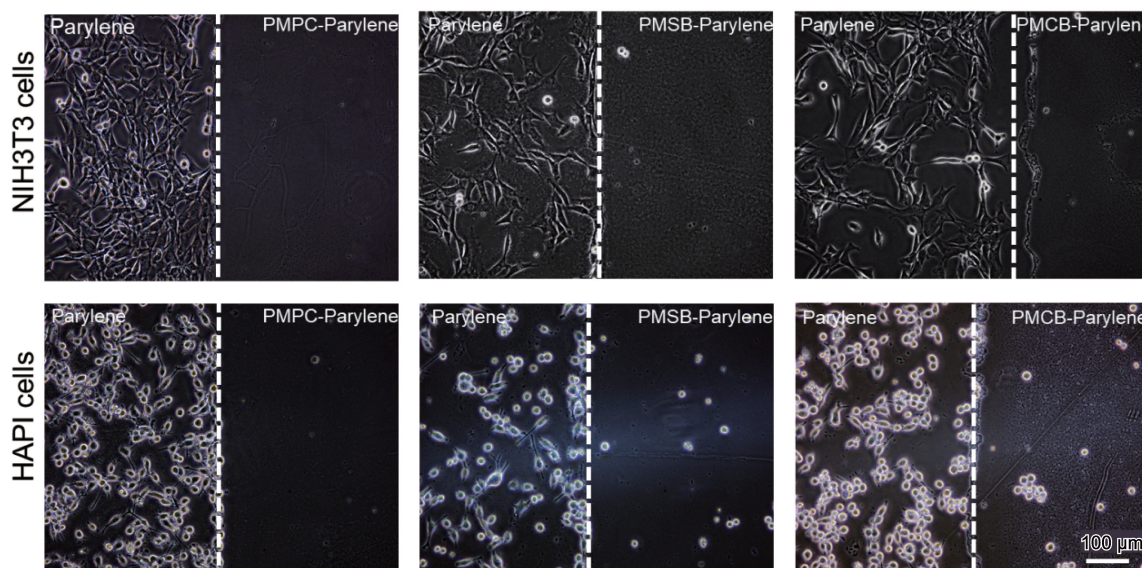


图 7 NIH3T3 细胞以及 HAPI 细胞在 Parylene 及抗非特异性粘附 Parylene 表面培养 48 h 的照片

Fig. 7 Micrograph images of NIH3T3 cells and HAPI cells attached and cultured 48 h on Parylene and antifouling Parylene films

两性离子主要是依靠静电力的作用与水在薄膜表面形成致密的水合层^[17]。与两性离子结合的水,其自由能较低^[22]、迁移率低且无取向分布^[23]。低的水分子迁移及无取向分布使两性离子修饰的表面存在对蛋白/细胞的高度排斥力。然而,相比于 PMPC-Parylene, PMSB-Parylene 和 PMCB-Parylene 的抗非特异性粘附性能略逊一筹。这可归因于 SB 中的阴离子和氧离子电荷不平衡。SB 基团中阳离子电荷为 3.0 e/nm^3 , 阴离子电荷为 -4.5 e/nm^3 , 因此其自缔合减弱^[24], 结构易受溶液中盐浓度的影响^[25], 从而导致 PMSB-Parylene 抗粘附性能减弱。而 CB 虽然不存在自缔合减弱的现象,但是它易受溶液 pH 值的影响。CB 中的羧基在弱酸性条件下会发生质子化,因此 CB 保持两性离子状态的条件比较苛刻,从而减弱了 PMCB-Parylene 的抗粘附性能^[26]。与 SB 和 CB 不同, PC 中阴阳离子电荷是平衡的,且 PC 结构高度规整,能够在不同浓度的盐溶液中保持稳定的结构^[25]。因此相比于其他功能化的 Parylene, PMPC-Parylene 具有最佳的抗非特异性粘附性能。

3.3 图案化细胞培养

目前植入式生物电子器件趋于小型化、微型化,因此在微型化线路中实现对细胞特定位置的粘附,是研究

细胞其他行为的基础^[27]。通过 CVD 法结合光刻技术及 ATRP 在玻璃片表面沉积 Parylene 及两性离子修饰的 Parylene 作为细胞粘附/排斥薄膜材料,用于研究细胞的粘附行为。由于两性离子对细胞具有强烈的排斥作用,能够在空间上限制细胞的粘附,因此制备不同条形化图案用于研究图案尺寸对细胞的粘附行为的影响。细胞粘附层材料为 Parylene, 条纹宽度为 $200/100/50/20/2 \text{ }\mu\text{m}$, 细胞排斥层材料为 PMPC-Parylene, 条纹宽度对应为 $200/200/100/40/200 \text{ }\mu\text{m}$ 。

选用 PC 12 细胞作为神经细胞模型,研究该细胞在修饰和未修饰的 Parylene 上的粘附情况,为未来进一步展开植入式神经电极和体内研究工作奠定基础。

如图 8 所示,当 PC12 细胞接种于 PMPC-Parylene 以及未经修饰的 Parylene 表面时,细胞倾向于粘附在未经修饰的 Parylene 上。随着未修饰 Parylene 条带的宽度由 $200 \text{ }\mu\text{m}$ 减小到 $2 \text{ }\mu\text{m}$, 即 PMPC-Parylene 部位的宽度发生改变时,细胞粘附区域也随之发生相应的变化(图 8a~8e)。PC12 细胞只粘附在未经过修饰的 Parylene 区域,此结果说明两性离子修饰的 Parylene 对细胞具有非常强烈的排斥作用,该图案设计能很好地限制细胞在空间上的粘附。

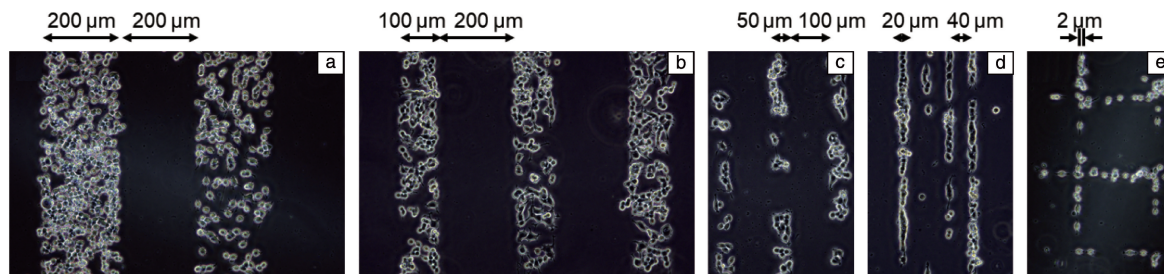


图 8 空间上限制 PC12 细胞粘附行为的图案化 Parylene/PMPC-Parylene 薄膜, 细胞粘附层材料为 Parylene, 条纹宽度从图 8a~8e 为 $200/100/50/20/2 \text{ }\mu\text{m}$, 细胞排斥层材料为 PMPC-Parylene, 条纹宽度从图 8a~8e 为 $200/200/100/40/200 \text{ }\mu\text{m}$

Fig. 8 Fabrication of Parylene/PMPC-Parylene platforms to spatially define PC12 cells, PC12 cells seeded and cultured on the Parylene/PMPC-Parylene platform featured with cell-adhesive stripes of width $200/100/50/20/2 \text{ }\mu\text{m}$ (Parylene), and cell-repellent stripes of width $200/200/100/40/200 \text{ }\mu\text{m}$ (PMPC-Parylene), from fig. 8a~8e

4 结 论

本文通过原子转移自由基聚合在 Parylene 表面分别修饰聚甲基丙烯酸甲酯磷酸胆碱(PMPC)、聚甲基丙烯酸甲酯磺酸甜菜碱(PMSB)、聚甲基丙烯酸甲酯酸甜菜碱(PMCB)。发现这 3 种两性离子修饰的 Parylene 表面的润湿性能和抗蛋白粘附性能并无显著差别。但是 PMPC-Parylene 薄膜的抗炎症细胞粘附能力明显优于 PMSB-Parylene 及 PMCB-Parylene 薄膜。因此, PMPC 修饰的 Parylene 和未修饰的 Parylene 结合制备图案化的生物界面, 更有希望应用于在空间上调控神经细胞的生长。

参考文献 References

- [1] VÁZQUEZ-GUARDADO A, YANG Y, BANDODKAR A J, *et al.* Nature Neuroscience[J], 2020, 23(12): 1522–1536.
- [2] PARK S, HEO S W, LEE W, *et al.* Nature[J], 2018, 561(7724): 516–521.
- [3] YANG Q, WEI T, YIN R T, *et al.* Nature Materials[J], 2021, 20(11): 1559–1570.
- [4] FOX D. Nature[J], 2017, 545(7652): 20–22.
- [5] ZHANG L, CAO Z, BAI T, *et al.* Nature Biotechnology[J], 2013, 31(6): 553–556.
- [6] SWARTZLANDER M D, BARNES C A, BLAKNEY A K, *et al.* Bio-

- materials[J], 2015, 41: 26–36.
- [7] CHEN C H, YAO D J, TSENG S H, *et al.* Biosensors and Bioelectronics[J], 2009, 24(7): 1911–1917.
- [8] WILLIAMSON A, FERRO M, LELEUX P, *et al.* Advanced Materials[J], 2015, 27(30): 4405–4410.
- [9] KHODAGHOLY D, DOUBLET T, QUILICHINI P, *et al.* Nature Communications[J], 2013, 4(1): 1–7.
- [10] KUO J T, KIM B J, HARA S A, *et al.* Lab on a Chip[J], 2013, 13(4): 554–561.
- [11] KO H, LEE E H, LEE G Y, *et al.* Biosensors and Bioelectronics[J], 2011, 30(1): 56–60.
- [12] KOZAI T D Y, LANGHALS N B, PATEL P R, *et al.* Nature Materials[J], 2012, 11(12): 1065–1073.
- [13] SNYDER T A, TSUKUI H, KIHARA S I, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research Part A[J], 2007, 81(1): 85–92.
- [14] MORO T, TAKATORI Y, ISHIHARA K, *et al.* Nature Materials[J], 2004, 3(11): 829–836.
- [15] YANG W J, CAI T, NEOH K G, *et al.* Biomacromolecules[J], 2013, 14(6): 2041–2051.
- [16] JIANG C, WANG G, HEIN R, *et al.* Chemical Reviews[J], 2020, 120(8): 3852–3889.
- [17] SHAO Q, JIANG S. Advanced Materials[J], 2015, 27(1): 15–26.
- [18] JIANG X, CHEN H Y, GALVAN G, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2008, 18(1): 27–35.
- [19] ZHU B, LUO S C, ZHAO H, *et al.* Nature Communications[J], 2014, 5: 4523.
- [20] XIE Y, TANG C, WANG Z, *et al.* Journal of Materials Chemistry B[J], 2017, 5(34): 7186–7193.
- [21] HEMMERSAM A G, FOSS M, CHEVALLIER J, *et al.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces[J], 2005, 43(3/4): 208–215.
- [22] SHAO Q, HE Y, WHITE A D, *et al.* The Journal of Physical Chemistry B[J], 2010, 114(49): 16625–16631.
- [23] KONDO T, NOMURA K, GEMMEI-IDE M, *et al.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces[J], 2014, 113: 361–367.
- [24] SHAO Q, MI L, HAN X, *et al.* The Journal of Physical Chemistry B[J], 2014, 118(24): 6956–6962.
- [25] KOBAYASHI M, ISHIHARA K, TAKAHARA A. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition[J], 2014, 25(14/15): 1673–1686.
- [26] PASCHKE S, LIENKAMP K. ACS Applied Polymer Materials[J], 2020, 2(2): 129–151.
- [27] ZHANG Y Q, LIN H A, PAN Q C, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2020, 12(10): 12362–12372.

(编辑 费蒙飞)