

学校编码: 10384

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_

学号: 20520111151567

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

苯硼酸基聚合胶体光子晶体的制备  
与糖敏性研究

Synthesis and Glucose-Responsive Properties of  
Phenylboronic Acid based Polymerized  
Crystalline Colloidal Array

胡玉梅

指导教师: 吴伟泰 教授

专 业: 高分子化学与物理

论文提交日期:

论文答辩时间: 2014 年 5 月 22 日

学位授予日期:

答辩委员会主席: 李磊 教授

评阅人: 李巧伟 副研究员  
李磊 教授

2014 年 5 月

# **Synthesis and Glucose-Responsive Properties of Phenylboronic Acid based Polymerized Crystalline Colloidal Array**



**A Thesis Presented for the Degree of Master of Science**

**In Xiamen University**

**By**

**Yumei Hu**

**Advisor: Prof. Weitai Wu**

**Department of Chemistry**

**College of Chemistry and Chemical Engineering**

**Xiamen University**

**May, 2014**

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（吴伟泰）课题（组）的研究成果，获得（吴伟泰）课题（组）经费或实验室的资助，在（卢嘉锡楼 605、609）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

年 月 日

# 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

目录

摘要 .....	i
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>iii</b>
<b>第一章 绪论 .....</b>	<b>1</b>
<b>第一节 葡萄糖检测概述.....</b>	<b>1</b>
1.1 葡萄糖检测的重要性 .....	1
1.2 葡萄糖检测方法 .....	5
<b>第二节 高分子凝胶概述.....</b>	<b>13</b>
2.1 高分子凝胶简介 .....	13
2.2 高分子微凝胶简介 .....	18
2.3 高分子/无机复合微凝胶简介 .....	18
2.4 微凝胶/复合微凝胶的应用 .....	19
<b>第三节 聚合胶体光子晶体概述.....</b>	<b>23</b>
3.1 光子晶体简介 .....	23
3.2 聚合胶体光子晶体 .....	26
<b>第四节 研究意义及主要内容.....</b>	<b>32</b>
4.1 研究意义 .....	32
4.2 研究内容 .....	32
参考文献 .....	33
<b>第二章 新型聚合胶体光子晶体的制备及其用于近红外光检测葡萄糖</b> <b>.....</b>	<b>40</b>
2.1 前言 .....	40
2.2 实验部分 .....	41

2.3 结果与讨论 .....	47
2.4 本章小结 .....	58
参考文献 .....	59
<b>第三章 抗菌性聚合胶体光子晶体的制备及其用于泪糖检测研究 .....</b>	<b>61</b>
3.1 前言 .....	61
3.2 实验部分 .....	62
3.3 结果与讨论 .....	69
3.4 本章小结 .....	82
参考文献 .....	83
<b>全文总结 .....</b>	<b>85</b>
<b>附录 .....</b>	<b>86</b>
附录 I: 文章发表 .....	86
附录 II: 会议与奖励 .....	87
<b>致谢 .....</b>	<b>88</b>

## Contents

<b>Abstract in Chinese .....</b>	<b>i</b>
<b>Abstract in English.....</b>	<b>iii</b>
<b>Chapter 1 Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Section 1 Overview of Sensing Glucose.....</b>	<b>1</b>
1.1 The Significance of Sensing Glucose.....	1
1.2 The Method of Detection Glucose.....	5
<b>Section 2 Overview of Polymer Gel .....</b>	<b>13</b>
2.1 Introduction of Polymeric Macrogel .....	13
2.2 Introduction of Polymeric Microgel.....	18
2.3 Introduction of Polymer /Inorganic Hybrid Microgels.....	18
2.4 Applications of Microgels/Hybrid Microgels .....	19
<b>Section 3 Overview of Polymerized Crystalline Colloidal Arrays.....</b>	<b>23</b>
3.1 Introduction of Photonic Crystals.....	23
3.2 Polymerized Crystalline Colloidal Arrays.....	26
<b>Section 4 Significance of Research and Main Contents .....</b>	<b>32</b>
4.1 Significance of Research .....	32
4.2 Main Contents .....	32
Reference.....	33
<b>Chapter 2 Construction of Near-infrared Photonic Crystal Glucose-sensing Materials for Sensing of Glucose in Tears .....</b>	<b>40</b>
2.1 Introduction .....	40
2.2 Experimental.....	41

2.3 Results and Discussion .....	47
2.4 Chapter Summary .....	58
Reference .....	59
<b>Chapter 3 Construction of Antibacterial Photonic Crystal Glucose-sensing Materials for Long-term Noninvasive Monitoring of Glucose .....</b>	<b>61</b>
3.1 Introduction .....	61
3.2 Experimental.....	62
3.3 Results and Discussion .....	69
3.4 Chapter Summary .....	82
Reference .....	83
<b>Conclusions .....</b>	<b>84</b>
<b>Appendix .....</b>	<b>86</b>
Appendix I: Publication.....	86
Appendix II: Conferences and Rewards.....	87
<b>Acknowledgements.....</b>	<b>88</b>



## 摘要

葡萄糖是体内碳循环和能量的主要运输形式。若人体内正常血糖平衡遭到破坏将引起纤维囊肿、肾性糖尿、糖尿病等疾病，从而严重影响人类身体健康。准确测定人体血糖浓度是控制和治疗糖尿病等糖代谢相关疾病的重要基础。

目前常用的针刺指尖采血检测法给患者带来一定的痛苦和不便，这使得无创检测葡萄糖以获取血糖浓度的途径显得尤为重要。其中，较有实际意义的无创伤技术是通过检测人体组织液（例如：泪液、尿液）中的葡萄糖浓度，并且利用组织液葡萄糖含量与血糖浓度之间的关系，以间接得到血糖浓度。

本文选用苯硼酸基团（phenylboronic acid）作为识别基元，制备了葡萄糖响应性聚合胶体光子晶体，主要工作如下：

### 1、新型聚合胶体光子晶体（缩写为 NIR-PCCA）的制备及其用于近红外光检测葡萄糖

该 NIR-PCCA 是由葡萄糖响应性的胶体阵列单元聚（苯乙烯-*co*-丙烯酰胺-*co*-苯硼酸基丙烯酰胺）[poly(St-*co*-AAm-*co*-PBA)]嵌入到带正电荷的凝胶骨架聚（丙烯酸二甲胺基乙酯-*co*-丙烯酰胺）[poly(DMAEA-*co*-AAm)]中而构成。NIR-PCCA 对葡萄糖识别具有快速响应（[Glu] = 7.5 mg/dL,  $\tau_{\text{响应}} = 22.1 \pm 0.1 \text{ s}$ ）、高灵敏度（检测限为 6.1  $\mu\text{g/dL}$ ）、高选择性（糖类干扰为  $\pm 3.3\%$ ）的特点。本课题组进一步开展了模拟人工泪液的葡萄糖检测实验，以探索 NIR-PCCA 用于近红外定量检测泪液中葡萄糖浓度的可行性。

### 2、抗菌性聚合胶体光子晶体（缩写为 AB-PCCA）的制备及其用于泪糖检测研究

该 AB-PCCA 是由葡萄糖响应性的胶体阵列单元聚 Ag@聚（4-乙基苯硼酸-*co*-丙烯酸二甲胺基乙酯）[Ag@poly(VPBA-*co*-DMAEA)]复合微凝胶嵌入到聚丙烯酰胺 [poly(AAM)]凝胶骨架中而构成。将 AB-PCCA 结合到日常使用的隐形眼镜镜

片，得到含 AB-PCCA 的隐形镜片（缩写为 AB-PCCA lens）。AB-PCCA 具有抗菌性，且与葡萄糖结合具有响应速度快（ $[\text{Glu}] = 7.5 \text{ mg/dL}$ ， $\tau_{\text{响应}} = 11.8 \pm 0.1 \text{ s}$ ）、高灵敏度（检测限为  $81.6 \mu\text{g/dL}$ ）、高选择性（糖类干扰为  $\pm 2.7\%$ ）的特点。进一步通过兔子静脉注射葡萄糖耐量检测，以探索 AB-PCCA lens 用于长时间无创伤定量检测葡萄糖的可行性。

**关键字：** 聚合胶体光子晶体；葡萄糖响应性微凝胶；近红外；泪液；抗菌性

**ABSTRACT**

Glucose is the main transport form of the Carbon-cycle and energy in the body. Certain diseases such as cystic fibrosis, renal glycosuria, and diabetes have been aroused because that the balance of blood sugar is breakdown, which has been seriously affected human life. Therefore, the accurate monitoring of glucose concentrations is important foundation in the management and treatment of the diseases such as diabetes and other disease which associated to the glycometabolism.

However, the finger-stick blood test, which is commercialized, causes pain and discomfort to patients. Many researchers are putting on the development of non-invasive glucose sensors to get blood sugar concentration. Among those sensors, practical non-invasive technology is to measure glucose in a continuously accessible body fluid, such as tear-fluid or urine, and then get the blood sugar concentration indirectly based on the relation between glucose content in fluid and blood sugar concentration.

In this dissertation we select the phenylboronic acid (PBA) as the glucose sensitive element, and the main results were shown as follows:

1. We present a NIR-PCCA, comprising a crystalline colloidal array (CCA) of glucose-responsive poly (styrene-*co*-acrylamide-*co*-3-acrylamidophenylboronicacid) microgels embedded within a slightly positive charges hydrogel matrix of poly (acrylamide-*co*-2-(dimethylamino)-ethylacrylate).

This newly designed NIR-PCCA can reflect near-infrared (NIR) light, whose intensity (at 1722 nm) would decrease evidently with increasing glucose concentration over the physiologically relevant range in tears. The lowest glucose concentration reliably detectable was as low as ca. 6.1  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . The characteristic response time  $\tau_{\text{sensing}} = 22.1 \pm 0.1$  s when adding glucose to 7.5 mg/dL, and the higher the glucose

concentration is, the faster the time response. Such a rationally designed NIR-PCCA is well suited for NIR sensing of tear glucose under physiological conditions.

2. We present an AB-PCCA, comprising a CCA of glucose-responsive Ag@poly(4-vinylphenylboronic acid-co-2-(dimethylamino)ethyl acrylate) hybrid microgels embedded in a hydrogel matrix of poly(acrylamide), which is then incorporated into daily wear soft contact lens (denoted by AB-PCCA lens).

These newly designed AB-PCCA and AB-PCCA lens not only possess good antibacterial properties, but also can reflect near-infrared (NIR) light, whose intensity (at 1448 nm) would decrease evidently with increasing glucose concentration over the physiologically relevant range in tears with high sensitivity, high selectivity at a fast time response. The lowest glucose concentration reliably detectable was as low as ca. 81.6  $\mu\text{g/dL}$ , and the characteristic response time  $\tau_{\text{sensing}}$  was  $11.8 \pm 0.1$  s when adding glucose to 7.5 mg/dL. When subject to rabbits (act as the model), the AB-PCCA lens appeared to track glucose well in an intravenous glucose tolerance test (a 90-min period) up to 91 days.

**Key Words:** Polymerized Crystalline Colloidal Array; Glucose-sensing Nanogel; Near-infrared; Tear-fluid; Antibacterial Property

## 第一章 绪论

### 第一节 葡萄糖检测概述

#### 1.1 葡萄糖检测的重要性<sup>[1]</sup>

糖是自然界含量最丰富的物质之一，其化学本质为多羟基醛类或多羟基酮类衍生物。人体内的糖类物质主要是葡萄糖（Glucose）和糖原（Glycogen），其中糖原是由葡萄糖组成的多糖，主要存在于肝脏和肌肉组织内，是葡萄糖的存储形式；而葡萄糖则是运输和利用形式。葡萄糖容易被吸收，因此，医院、运动爱好者将其作为快速能量补充品；它也是医药、化工、发酵等行业的重要原料。

人体血液中的葡萄糖称为血糖（blood glucose），其来源有四种：食物中的糖类物质，在胃肠中经消化后以单糖的形式被吸收进入血糖中（这是血糖的主要来源）；糖异生作用；肝存储的糖原分解成葡萄糖进入血液中；其他单糖的转化。血糖的消耗主要是通过组织细胞的摄取和利用，可分为五种：氧化分解供能；转变为非糖物质如非必需氨基酸、脂肪等；肌肉和肝脏等组织将其转为糖原；转变成其他糖类物质及其衍生物；当血糖浓度超过肾糖阈（9.0 mM）时，葡萄糖会随着尿液排出，亦称尿糖。

血糖浓度会随着进食、运动等变化而有所波动。正常空腹血糖（FPG）浓度相对恒定，一般维持在 3.9 ~ 6.1 mM，这对维持人体各组织特别是脑组织正常活动具有重要意义。维持血糖浓度的相对恒定必须维持血糖产生及消耗的动态平衡，这需要内分泌激素、神经系统及肝、肾等组织器官的协同调节。正常人体内都存在调节血糖产生和消耗动态平衡机制，若这种调节机制遭到破坏，将会引发多种异常的生理状况，其中常见的有高血糖症（hyperglycemia）。

##### 1.1.1 糖尿病简介

高血糖指空腹血糖浓度超过 7.0 mM，其症状表现为尿糖，可分为生理性与病

理性。糖尿病（diabetes）是临床上最常见的病理性高血糖症，由胰岛素分泌不足或其作用低下而引起的糖代谢紊乱综合征，其主要特点是高血糖，伴随多尿、多饮、多食、消瘦等典型症状。

根据糖尿病病因，国际糖尿病学会将其分为四大类型：I 型糖尿病（胰岛素绝对缺乏，占患者人数 5% ~ 10%）；II 型糖尿病（包括胰岛素抵抗及胰岛素相对不足，占患者人数 90% 以上）；妊娠型糖尿病（妊娠期间首次发现的糖耐量减退或糖尿病发作，多数患者分娩后血糖恢复正常，但约有 30 % 的患者在 5 到 10 年后，转为 II 型糖尿病）；特殊类型糖尿病（包括继发性以及一系列病因明确的糖尿病）。

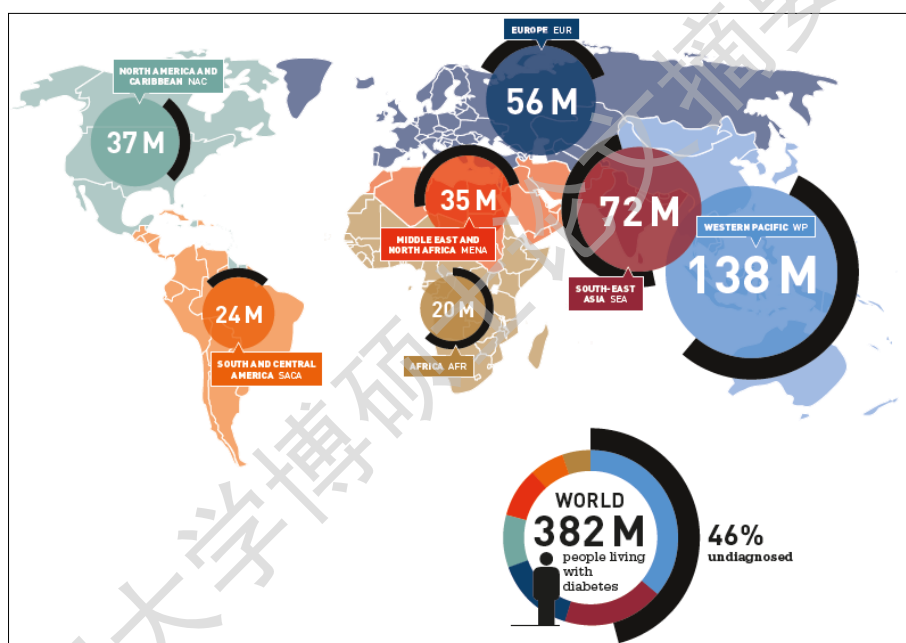


图 1-1：2013 年，IDF 对世界各地糖尿病患者（20-79 岁）统计分布图<sup>[2]</sup>。

2013 年，国际糖尿病联盟（IDF）对成年人（20-79 岁）糖尿病患者的最新统计<sup>[2]</sup>如图 1-1 所示：全球糖尿病患病率为 8.3%，患者人数已达 3.82 亿。到 2035 年，患者人数将会达到 4.1 亿。糖尿病已经成为严重威胁全球人类健康的慢性非传染性疾病之一。糖尿病真正危害在于改变血糖、蛋白质、脂肪等代谢情况，引发多种并发症，例如：酮症酸中毒、非酮症性高渗综合症等病症而危及生命。仅 2013 年糖尿病患者死亡人数约 510 万，这意味每 6 s 一位患者死亡。IDF 统计<sup>[2]</sup>表明中国糖尿病患者人数居世界之首，它将给我国社会 and 经济发展带来沉重负担。

### 1.1.2 糖尿病诊断标准

血糖的正常值与糖代谢异常的诊断切点主要是依据血糖值与糖尿病并发症及糖尿病发生风险的关系来确定。目前常用诊断标准和分类有 WHO（1999 年）标准和 ADA（2003 年）标准。根据美国糖尿病协会（ADA）2013 最新发布指南<sup>[3]</sup>，糖尿病诊断标准（2003 年）仍然适用见表 1-1。

中国目前采用 WHO（1999 年）糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>，如表 1-2 所示内容。空腹血浆葡萄糖或 75 g 口服葡萄糖耐量检测（OGTT）后 2h PG 值可以单独用于流行病学调查或人群筛查。但我国资料显示仅查空腹血糖，糖尿病漏诊率较高，理想的调查是同时检查空腹血糖及 OGTT 后 2h PG 值。

表1-1：美国糖尿病诊断标准<sup>[3]</sup>

- 
- ① 糖化血红蛋白 A1C  $\geq 6.5\%$ 。试验应使用经过 NGSP 认证，且由 DCCT 试验标准化的方法在实验室测定\*。
- 或
- ② 空腹血糖 FPG  $\geq 126$  mg/dL（7.0 mM）。空腹指禁食至少 8 小时\*。
- 或
- ③ 口服 75 g 葡萄糖耐量试验 OGTT 2h PG  $\geq 200$  mg/dL（11.1 mM）。试验应参照世界卫生组织（WHO）的标准进行，用 75 g 无水葡萄糖溶于水中作为糖负荷。
- 或
- ④ 患者有高血糖症状或高血糖危象，随机血糖  $\geq 200$  mg/dL（11.1 mM）。
- 

2013 美国糖尿病协会（ADA）最新发布指南，\* 如果没有明确的高血糖，标准 1~3 应通过重复检测来确定诊断。

在中华医学会糖尿病学分会第十七次全国学术会议（CDS 2013）对我国糖尿病诊断做出如下推荐<sup>[4]</sup>：

#### 1. 暂不将 HbA1c 作为糖尿病诊断切点：

美国糖尿病学会（ADA）和世界卫生组织（WHO）将糖化血红蛋白（HbA1c）水平  $\geq 6.5\%$  作为诊断切点。其原因，在我国 HbA1c 法诊断糖尿病的资料相对不足，且其标准化程度不够。

## 2. 综合控制目标：

空腹血糖控制目标改为 4.4 ~ 7.0 mM；血压控制目标改为  $< 140/80$  mmHg。甘油三酯控制目标为  $< 1.5$  mM；合并心血管病时，低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）控制目标为  $< 1.8$  mM；未合并心血管病，但年龄  $> 40$  岁并有  $\geq 1$  种心血管危险因素者，LDL-C 控制目标为  $< 2.6$  mM。

## 3. 妊娠期糖尿病：

诊断标准继续使用 2011 年我国卫生部发布的行业标准。取消 75 g OGTT 试验服糖后 3 小时血糖水平，且空腹血糖标准改为  $\geq 5.1$  mM，服糖后 2 小时血糖标准改为  $\geq 8.5$  mM，3 个时间点只需有  $\geq 1$  个时间点符合标准即可诊断妊娠期糖尿病。

表1-2：中国糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>

诊断标准	静脉血浆葡萄糖水平 (mM) <sup>a</sup>
① 糖尿病症状（高血糖所导致的多饮、多食、多尿、体重下降、皮肤瘙痒、视力模糊等急性代谢紊乱表现）加上随机血糖检测，	$\geq 11.1$
或	
② 空腹血糖（FPG），	$\geq 7.0$
或	
③ 葡萄糖负荷后 2h 血糖无糖尿病症状者，需改日重复检查	$\geq 11.1$

注：空腹状态指至少连续 8 h 没有进食热量；随机血糖指不考虑上次用餐时间，一天中任意时间的血糖，不能用来诊断空腹血糖受损（IFG）或糖耐量减低（IGT）；<sup>a</sup> 只有相对应的 2 h 毛细血管血糖值有所不同，糖尿病：2 h 血糖  $12.2$  mmol/L，IGT：2 h 血糖  $< 8.9$  mM 且  $< 12.2$  mM。



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库