

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: 19120051301907

UDC \_\_\_\_\_

廈門大學

硕士学位论文

Gemini 表面活性剂诱导卵磷脂囊泡  
结构改变的机理研究

Mechanism of Vesicle Structure Transform  
with Gemini Surfactants

黄贝蓓

指导教师姓名: 韩国彬 教授

专业名称: 物理化学

论文提交日期: 2008 年 月

论文答辩时间: 2008 年 月

学位授予日期: 2008 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2008 年 7 月

Gemini 表面活性剂诱导卵磷脂囊泡结构改变的机理研究

黄贝蓓

指导教师 韩国彬 教授

厦门大学

## 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(厦门大学化学化工学院化学系物理化学专业胶体与界面化学)课题(组)的研究成果,获得(胶体与界面化学)课题(组)经费或实验室的资助,在(韩国彬教授)实验室完成。

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
第一章 前言.....	1
1.1 Gemini表面活性剂及其特性.....	1
1.2 囊泡.....	3
1.2.1 囊泡的形成与制备.....	4
1.2.2 囊泡的性质.....	6
1.2.3 囊泡的表征.....	6
1.2.4 囊泡的应用.....	7
1.3 细胞膜模拟.....	8
1.3.1 细胞膜模拟概述.....	8
1.3.2 细胞膜模拟系统.....	9
1.3.3 不同膜模拟剂的比较.....	10
1.3.4 生物膜模拟模型.....	11
1.4 表面活性剂—脂质体体系.....	12
1.4.1 表面活性剂—脂质体体系研究现状.....	12
1.4.2 Gemini表面活性剂—脂质体体系研究意义.....	14
第二章 理论部分.....	15
2.1 堆积参数.....	15
2.2 囊泡的破坏.....	17
2.2.1 表面活性剂的影响.....	17
2.2.2 温度的影响.....	18
2.2.3 pH的影响.....	18
2.3 DLVO理论.....	20
2.4 化学弛豫法在表面活性剂研究中的应用——胶束化动力学.....	21
2.4.1 Aniansson和Wall处理方法的基本假设.....	22
2.4.2 交换过程弛豫时间的表达式.....	23
2.4.3 胶束形成——破坏的弛豫时间表达式.....	24
第三章 实验部分.....	25

3.1 试剂.....	25
3.2 仪器.....	27
3.2.1 仪器使用.....	27
3.2.2 主要仪器及其工作原理.....	27
3.3 试验方法.....	32
3.3.1 Tris-HCl缓冲液的配制.....	32
3.3.2 卵磷脂囊泡的制备.....	32
3.3.3 动态光散射对聚集体的平均流体力学直径及散射光强度的测定.....	32
3.3.4 囊泡到胶束转变时, 荧光性质的测定.....	32
3.3.5 停流法对表面活性剂对囊泡破坏作用的研究.....	33
3.3.6 透射电子显微镜(TEM)对相互作用的观察.....	33
第四章 季铵盐型Gemini表面活性剂对无添加卵磷脂囊泡破坏的影响.....	34
4.1 动态光散射实验.....	34
4.1.1 表面活性剂浓度对囊泡粒径的影响.....	34
4.1.2 散射光强度与表面活性剂浓度的关系.....	35
4.2 荧光.....	36
4.3 浊度的测定及活化能的求算.....	37
4.4 透射电镜观测结果.....	39
4.5 表面活性剂诱导卵磷脂囊泡结构改变机理.....	40
第五章 季铵盐型Gemini表面活性剂对添加胆固醇卵磷脂囊泡的破坏影响.....	43
5.1 动态光散射实验.....	43
5.2 荧光.....	44
5.3 浊度的测定及活化能的求算.....	46
5.4 透射电镜观测结果.....	49
5.5 小结.....	50
第六章 总结.....	51
参考文献.....	52
攻读硕士学位期间发表论文.....	62
致谢.....	63

<b>Abstract</b> .....	III
<b>Chapter 1 Introduction</b> .....	1
<b>1.1 Gemini Surfactants and Its Properties</b> .....	1
<b>1.2 Overview of Vesicle</b> .....	3
<b>1.2.1 The Formation and Preparations of Vesicle</b> .....	4
<b>1.2.2 Properties of Vesicle</b> .....	6
<b>1.2.3 Characterization of Vesicle</b> .....	6
<b>1.2.4 Application of Vesicle</b> .....	7
<b>1.3 Simulation of Cell Membrane</b> .....	8
<b>1.3.1 Overview of Cell Membrane Simulation</b> .....	8
<b>1.3.2 Cell Membrane Simulation System</b> .....	9
<b>1.3.3 Compare of different Membrane Simulation Reagent</b> .....	10
<b>1.3.4 Model of Biologic Membrane Simulation</b> .....	11
<b>1.4 Surfactants-Vesicle System</b> .....	12
<b>1.4.1 Actuality of Gemini Surfactant—Vesicle System Study</b> .....	12
<b>1.4.2 Support of Gemini Surfactant—Vesicle System Study</b> .....	14
<b>Chapter 2 Theory</b> .....	15
<b>2.1 Packing Parameter</b> .....	15
<b>2.2 Breach of Vesicle</b> .....	17
<b>2.2.1 Influence of Surfactant</b> .....	17
<b>2.2.2 Influence of Temperature</b> .....	18
<b>2.2.3 Influence of pH</b> .....	18
<b>2.3 Theory of DLVO</b> .....	20
<b>2.4 The Application of CRM in Surfactants Research—Micellization Kinetics</b> .....	21
<b>2.4.1 Basic Assumption of Aniansson-Wall Method</b> .....	22
<b>2.4.2 Relaxation Time for the Exchange Process</b> .....	23
<b>2.4.3 Relaxation Time for the Micelle Formation-Breakdown</b> .....	24
<b>Chapter 3 Experiment</b> .....	25

<b>3.1 Materials</b> .....	25
<b>3.2 Instruments</b> .....	27
<b>3.2.1 Instruments Used</b> .....	27
<b>3.2.2 Instruments' Principle</b> .....	27
<b>3.3 Method of Experiment</b> .....	32
<b>3.3.1 Preparation of Tris-HCl Stock Solution</b> .....	32
<b>3.3.2 Preparation of Lecithin Vesicle</b> .....	32
<b>3.3.3 Average Hydrodynamics Diameter of the Aggregations and Intensity of Light Scattering Measured by Dynamic Light Scattering</b> .....	32
<b>3.3.4 Measurements of Fluorescence as Vesicle to Micelle Transition</b> .....	32
<b>3.3.5 Surfactants adsorption on Vesicle Researched by Stopped-flow</b> .....	33
<b>3.3.6 The Interaction Detected by TEM</b> .....	33
<b>Chapter 4 Quaternary Ammonium Gemini Surfactants Induced Vesicle without Cholesterol</b> .....	34
<b>4.1 Experiment of Dynamic Light Scattering</b> .....	34
<b>4.1.1 Influence of Surfactants Concentrations to Diameter of the Vesicle</b> .....	34
<b>4.1.2 Influence of Surfactants Concentrations to Intensity of Light Scattering</b> .....	35
<b>4.2 Fluorescence</b> .....	36
<b>4.3 Measurement of Turbidity and Calculation of Activation Energy</b> .....	37
<b>4.4 Observation of TEM</b> .....	39
<b>4.5 Mechanism of Vesicle Structure Transform with Surfactants</b> .....	40
<b>Chapter 5 Quaternary Ammonium Gemini Surfactants Induced Vesicle with Cholesterol</b> .....	43
<b>5.1 Experiment of Dynamic Light Scattering</b> .....	43
<b>5.2 Fluorescence</b> .....	44
<b>5.3 Measurement of Turbidity and Calculation of Activation Energy</b> .....	46
<b>5.4 Observation of TEM</b> .....	49
<b>5.5 Conclusions</b> .....	50
<b>Chapter 6 Conclusions</b> .....	51
<b>References</b> .....	52
<b>Acknowledgments</b> .....	63

## 摘要

囊泡是由两亲分子定向单层尾对尾地结合成封闭单分子双层所构成的外壳，和壳内包藏的微水相构成，它可分为两种类型：由天然的或合成的磷脂所组成的囊泡（脂质体）和由双亲分子自组装形成的囊泡。细胞膜一般是由 40-50% 的类脂和 50-60% 的蛋白质组成。按照流体镶嵌模型，由磷脂和糖脂等类脂构成的双分子层是生物膜的基本骨架，而蛋白质则包埋于磷脂基质中，可以从两侧表面嵌入或穿透整个双层分子，起着渗透屏障的作用。双分子层的每个磷脂分子都可以自由横向移动，其结果使双分子层具有流动性、柔韧性、高电阻性及对高极性分子的不通透性。因此，生物膜结构不是僵硬、静止的，而是动态、流动的结构。

Gemini 表面活性剂是由联接基以共价键将两个两亲分子单体联接而成的，它代表了一类新型表面活性剂。大量的研究表明联接基的性质（长度、柔韧性和化学结构）最终决定了 Gemini 表面活性剂在溶液中的性质。因而在学术上以及工业上，都对它产生浓厚的兴趣。本文所研究的季铵盐型 Gemini 表面活性剂是以  $(\text{CH}_2)_s$  为联接基的季铵盐型 Gemini 表面活性剂。

本文采用卵磷脂自发形成的囊泡来模拟细胞膜，以缓冲体系模拟细胞所处的环境，研究季铵盐 Gemini 表面活性剂对卵磷脂囊泡结构的影响以及胆固醇对囊泡结构稳定性的作用，并对其机理进行了探讨。论文的研究内容分为二部分：

第一部分是研究季铵盐型 Gemini 表面活性剂对未添加胆固醇，即单纯的卵磷脂囊泡稳定性的影响。用动态光散射技术、停留法、电子透射显微镜以及荧光探针的方法，研究不同联接基长度的季铵盐型 Gemini 表面活性剂对卵磷脂囊泡结构改变的影响，并借助理论模型和临界堆积参数理论探索 Gemini 表面活性剂诱导囊泡结构改变的机理。实验结果表明表面活性剂诱导囊泡结构改变的主要原因是表面活性剂嵌入到囊泡的双分子层中从而改变了囊泡的表面电荷强度以及嵌入后的表面活性剂在囊泡双分子层中分布的不均匀性。此外，表面活性剂分子的结构也对其产生影响，不同联接基长度的季铵盐型 Gemini 表面活性剂对囊泡结构改变的影响不尽相同，但会呈现出一定的规律性。

第二部分是研究季铵盐型 Gemini 表面活性剂对添加了胆固醇的卵磷脂囊泡的影响。实验结果表明，同样浓度的季铵盐型 Gemini 表面活性剂对添加了胆固醇的卵磷脂囊泡



体系的破坏能力较弱。因此推测这是由于胆固醇分子与卵磷脂分子之间是相互吸引，导致其形成的囊泡结构更加紧密，从而阻止了季铵盐型 Gemini 表面活性剂对其的破坏作用。

关键词：膜模拟， Gemini 表面活性剂，卵磷脂囊泡

厦门大学博硕士论文摘要库

## Abstract

Vesicle is composed of crust which forms from closed unimolecule-bilayer that combined with monolayers of two amphiphilic molecules in tail-to-tail orientationally, and micro-hydrofacies that is contained within the crust. It can be sort into two types: vesicle made up of natural or complex lecithin and vesicle made by self assembly of amphiphilic molecules. Cell membrane is made up of 40-50% lipid and 50-60% protein. According to the model of liquid incrustation, bilayer of molecule composed by lecithin is the base frame work of cell membrane, where protein enchase to act as osmotic barriers. Every lecithin molecule of bilayer can move freely. As a result, the bilayer is moveable, flexile, high electric resisitant and resistant for high polarity molecule. So, the cell membrane has a dynamic and floating structure.

Gemini surfactants are made up of two amphiphilic moieties covalently connected by a spacer group, and represent a new class of surfactants. According to lots of papers, the nature of the spacer group (length, flexibility, chemical structure) has been shown to be of the utmost importance in determining the solution properties of aqueous Gemini surfactants. So they are attracting considerable interest in the academic and industrial communities working on surfactants. In this paper, we study a kind of Gemini surfactants——quaternary ammonium Gemini connected by the space chain of  $(\text{CH}_2)_8$ .

The structural transitions induced by addition of the cation surfactants (quaternary ammonium Gemini surfactants) to small unilamellar lecithin vesicles have been studies by means of dynamic light scattering, transmission electron microscopy (TEM) and fluorescence. The mechanism is studied at the mean time.

When the quaternary ammonium Gemini surfactants are added into the pure lecithin vesicle system without adding cholesterol, a combination of dynamic light-scattering and fluorescence probe techniques has been used to study the structure transform of lecithin vesicle with surfactants with different spacer chain length. The mechanism of structure transform of vesicle is explored by model and effective packing parameter theory. The results

show that the main reason which leads the structure transform is the change of superficial electric charge of vesicle and the asymmetric distributing of the surfactant molecular in the vesicle. Further more, the structure of surfactant is also one of the reasons. Surfactants with different spacer chain length have different effects on changing the structure of the vesicle, which turn out to have some rules.

Secondly, we studied the lecithin vesicle system with cholesterol. When the quaternary ammonium Gemini surfactants are added, the results turn out that the same concentration of the quaternary ammonium Gemini surfactants can not breach the vesicle. So we speculate that it is because the molecule of the lecithin and cholesterol can allure each other which induce the vesicle becomes too tight for the surfactants to embed.

**Keywords:** Membrane mimetic, Gemini surfactants, Lecithin vesicle

## 第一章 前言

### 1.1 Gemini 表面活性剂及其特性

表面活性剂(surfactant)是这样一种物质,它在加入量很少时即能大大降低溶剂(一般为水)的表面张力(或液/液界面张力),改变体系界面状态,从而产生润湿或反润湿、乳化或破乳、起泡或消泡以及增溶等一系列性质。日常生活中很早就使用的肥皂(主要成分为脂肪酸钠盐),就是这类物质之一。

众所周知,表面活性剂分子一般总是由非极性的、亲油碳氢链和极性的、亲水基团共同构成,这两部分分别处于分子两端,形成不对称的两亲结构。这样的结构使得在低浓度时,表面活性剂分(离)子可自发吸附到气/液界面上,将其碳氢链伸出水相外以降低体系自由能。当体相中表面活性剂分(离)子达到一定浓度(临界胶束浓度 cmc)时,气/液界面吸附的表面活性剂分(离)子已达饱和,体相中的溶质分(离)子通过扩散而相互接触进而聚集,形成碳氢链被包裹在内,亲水头基构成外层的所谓“核—壳”结构的分子有序聚集体。分子有序聚集体的形成同样有利于降低体系的自由能,因而聚集过程也是自发进行的。在较低浓度时,这种分子聚集体称为胶团。

当前,一类新型分子结构的表面活性剂突破性地提高了表面活性,即低聚表面活性剂(oligomeric surfactant)。所谓低聚表面活性剂是将两个或两个以上的同一或几乎同一结构的表面活性剂单体,在其亲水头基或靠近亲水头基附近用联接集团(spacer group)通过化学键将这些两亲成分联接在一起<sup>[1]</sup>。采用化学键而不是简单的物理方法不仅增大了碳氢链间的紧密接触,而且不破坏头基的亲水特征,使得这类表面活性剂既有很好的水溶性又呈现出很高的表面活性,其中典型的例子是二聚表面活性剂(dimeric surfactant)<sup>[2,3]</sup>。

二聚表面活性剂的分子顺序结构为:长碳链、离子头基、联接基团、第二个离子头基、第二个长碳链(如图 1.1 示)

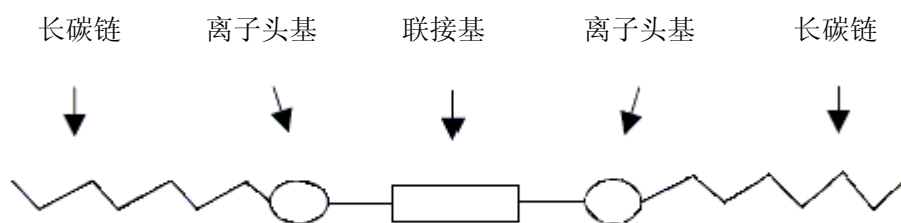


图 1.1 Gemini 表面活性剂分子结构示意图

1971年, Bunton等首次报道了季铵盐二聚表面活性剂的合成, 然而真正开展系统研究是在1991年以后, 该年Menger合成了以刚性基团联接离子头基的双烷烃链表面活性剂, 并给以这种顺序排列的两亲分子起了个名称: Gemini表面活性剂<sup>[4]</sup>。Gemini在天文学上意思是双子星座, 借用在此形象地表达了这类二聚表面活性剂的分子结构特点, 即在中文译文中常见到的“双子”表面活性剂的由来。此后, 美国的Rosen采纳了“Gemini”的命名, 并系统合成和研究了聚氧乙烯或氧丙烯柔性基团联接的Gemini表面活性剂<sup>[3]</sup>。同时, 法国的Zana小组也以亚甲基作为联接基团, 研究了一系列双烷基季铵盐表面活性剂<sup>[5-10]</sup>。1998年Renouf等<sup>[11]</sup>首次合成了不对称Gemini表面活性剂。1999年Mariano等<sup>[12]</sup>从葡糖苷出发合成了无公害、高活性的环保型Gemini表面活性剂。研究表明, 与传统的表面活性剂相比, Gemini表面活性剂具有比单烷烃链单离子头基构成的普通表面活性剂高得多的表面活性。例如, 若保持每个亲水基团联接的碳原子数相等, 与单烷烃链单离子头基构成的传统表面活性剂相比, 离子型的Gemini表面活性剂具有如下的特性<sup>[3]</sup>:

- 1) 更易吸附在气/液表面, 从而更有效地降低水的表面张力。
- 2) 更易聚集生成胶团。
- 3) 若比较上述 Gemini 自身降低水表面张力和聚集生成胶团二者相对倾向的强弱, 则前者比后者更强。这表明 Gemini 表面活性剂在降低水表面张力方面具有相当突出的特点。
- 4) 具有很低的 Krafft 点。对降低水溶液表面张力的能力和效率上, Gemini 表面活性剂和普通表面活性剂间的复配能产生更大的协同效应。
- 5) 具有良好的钙皂分散性能。
- 6) 在很多场合是优良的润湿剂。

事实上, 由于 Gemini 表面活性剂独特的分子结构, 使得人们可望有效控制住表面活性剂在有序聚集过程中的头基分离力, 从而使它们在分子有序组合体中紧密排列, 这大幅度降低了水溶液的表面张力, 极大提高其生成胶团的能力。因而, 通过设计不同联接链长度来调节二聚表面活性剂例子头基间的距离, 可望控制分子间的静电力、疏水相互作用力以及分子自身的几何形状与体积, 进而调控分子自组装的行为和有序组合体的结构与性能。

上述关于Gemini表面活性剂本身的高表面活性,以及可望实现对分子有序聚集体形成与转化、结构与功能的调控,表明这类新颖的表面活性剂无论在实际应用中还是在操纵分子自组装行为过程中都将显示出明显的优越性,具有科学和使用的重要意义,因而Rosen郑重地将Gemini誉为新一代的表面活性剂<sup>[3]</sup>。当前,关于Gemini表面活性剂的研究正成为该领域的前沿课题,受到越来越强烈的关注。几篇重要的综述见文献<sup>[3, 13-17]</sup>。

## 1.2 囊泡

细胞膜和细胞器的基本结构都是由两亲分子的双分子层闭合或折叠而成,因此双分子层在膜模拟的研究中处于重要的地位。双分子层亦即层状胶团,其基本结构如McBain对层状胶团所描绘的那样:像两把牙刷毛对毛地合在一起,“毛”代表表面活性剂疏水基<sup>[18]</sup>(如图 1.2A)。当双分子层聚集结构在水溶液中形成时,为避免双层边缘处成膜分子的碳氢基与水相接触,以便降低体系的能量,双层有可能弯曲,边缘自行闭合,就形成了一种新的结构<sup>[19]</sup>(如图 1.2B)。如果这些双亲分子是天然表面活性剂卵磷脂,则形成的结构就称为脂质体;若由合成表面活性剂组成,则称之为囊泡<sup>[20]</sup>。

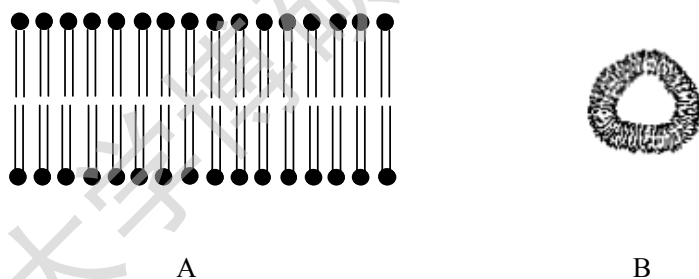


图 1.2 双分子层 (A) 与单室囊泡 (B)

如果只有一个封闭双层包裹着水相,称为单室囊泡。多室囊泡则由多个双亲分子封闭双层成同心球式的排列,不仅中心部分而且各个双层之间都包含水<sup>[21]</sup>(如图 1.3)。囊泡的形状多为大致球形、椭球形或扁球形,也曾观察到管状囊泡<sup>[22]</sup>。根据大小与脂双层的数目,脂质体可分为如下几类<sup>[23]</sup>:单室小囊泡(SUV,直径



图 1.3 多室囊泡

20-50 nm)、单室大囊泡(LUV,直径 0.1-10  $\mu\text{m}$ )、多室囊泡(MLV,直径 100-800 nm)等。单室囊泡只有一个封闭的双层包裹着水相;多室囊泡则是多个双亲分子封闭成同心球式的排列,不仅中心部分,而且各个双层之间都包有水。其中,单室大囊泡有利于生

物大分子，特别是酶分子的捕获，而且它能重新使膜蛋白处于功能性的状态。多室囊泡是胆固醇的主要载体，常用于胆固醇结石的研究中<sup>[24]</sup>。

许多天然的和合成的表面活性剂在水中不能缔合成胶团的磷脂，分散于水中时会自发形成被称为囊泡或脂质体的聚集体。囊泡和脂质体都是以两亲分子定向双分子层为基础的封闭双层结构，其中包含一个或多个水室。一般认为囊泡是此类聚集体的总称，而脂质体则特指由磷脂形成的囊泡。脂质体是人类最早发现的囊泡体系。Stoeckenius<sup>[25]</sup>在1959年发现磷脂在水中会溶胀形成多层结构。1965年Bangham等<sup>[26]</sup>将干磷脂分散于水中制得了多室囊泡，这标志着人工制备囊泡研究的开始。1977年Kunitake等<sup>[27]</sup>首次以全人工合成表面活性剂——双十二烷基二甲基溴化铵制得了囊泡，带动了这一方面研究工作的迅速发展。从此，囊泡便在生命科学及许多高新技术领域的研究中扮演着重要角色。由合成表面活性剂组成的闭合双层结构，有时被称作表面活性剂囊泡或合成囊泡。

### 1.2.1 囊泡的形成与制备

由于囊泡把内容物与外界环境分隔开，因此产生了物质的局部化，人们设想囊泡尤其是由磷脂形成的脂质体可能与生命的起源有关。在水溶液与空气的界面上形成脂的单分子层，因扰动会产生两种单层小囊泡，一种内容物为空气，另一种内容物为水。前者不稳定而趋向于水-空气界面移动，后者通过范德华力等与磷脂作用，这样就形成了具有双层膜结构的囊泡（如图1.4）。

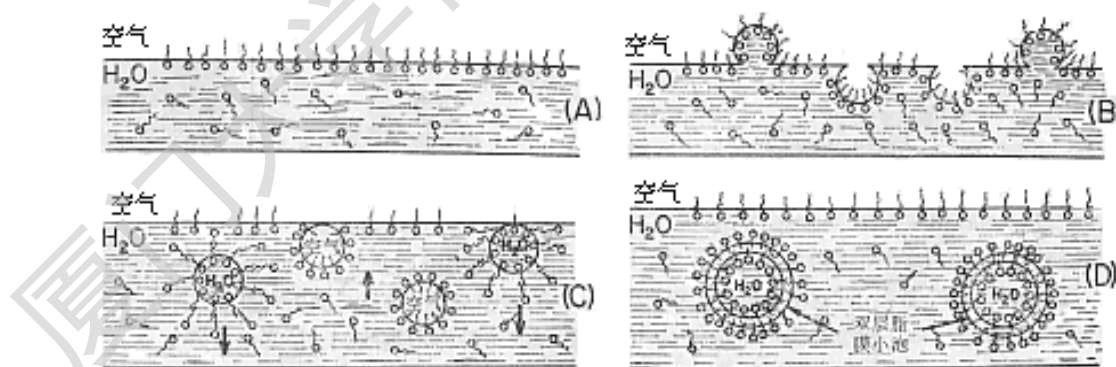


图 1.4 囊泡自然形成的设想<sup>[28]</sup>。

(A) 脂在空气/水界面形成单分子层；(B) 界面受到扰动；(C) 形成两种球形聚集体，含空气聚集体向界面移动；(D) 含水聚集体与脂作用形成囊泡

囊泡的制备受温度、浓度、电解质、pH 值等影响。形成囊泡可采用多种方法，最简单的是让两亲化合物在水中溶胀，自发生成囊泡。根据应用目的以及内容物的性质，人们开发了很多种制备脂质体的方法，有反向蒸发法、溶剂注入法、冷融法、钙诱导融

合法、超声波法、旋涡分散法、前体脂质体法、复乳法、乙醇—喷射法等<sup>[29-31]</sup>。囊泡的制备一般包括三个步骤：首先是脂质体原料的水合和非均质囊泡的形成，然后将囊泡均质化，最后将脂质体分离或分散到相应的介质中。常用的方法为以下两种<sup>[32]</sup>：

(1) 反向蒸发法。类脂溶于有机溶剂，待混合均匀后，小心地将有机溶剂蒸发出去，容器内壁上就会形成平板双层膜，再与欲包封物质的水溶液混合，就可形成脂质体。

(2) 注射法。将成膜类脂物质及脂溶性物质（如药物）共溶于有机溶剂中（乙醇或乙醚），然后将此溶液用注射器缓慢加入到50~60℃的缓冲溶液中，不断搅拌至溶剂全部蒸发为止，即可制得脂质体。由这两个方法制备成多室囊泡和(或)单室囊泡。在相变温度以上时，对多层囊泡进行超声，则形成单室囊泡，其直径为30~60 nm，囊泡的壁厚一般为5 nm 左右，每个囊泡含有80000~100000 个表面活性剂分子。

注射法中常使用乙醚、氯仿和乙醇来溶解两亲化合物，因而有乙醚注射法、氯仿注射法和乙醇注射法。本文制备囊泡的方法就是采用乙醇注射法，将两亲化合物（本文为卵磷脂）制成乙醇溶液，然后注射到水中，待乙醇挥发后就可以形成囊泡。相反的操作也是可以的，即将水注射到到磷脂的乙醇溶液中，再除去乙醇，也能制备囊泡。

这两种方法可以认为是自发形成囊泡，所形成的囊泡一般较稳定。用超声波法或挤压法等以施加外力的方法来制备的囊泡一般比较不稳定，失去外力作用后，囊泡会解体。

但不是所有的两亲分子都能形成囊泡，开始时只知道某些磷脂可以形成囊泡。它们是类脂中具有只溶胀不溶解特性的一类化合物。从分子结构上看，其特点是带有两条碳氢尾巴和较大头基的两亲分子，例如双棕榈酰磷脂酰胆碱（卵磷脂的一种），如图 1.5。

随后发现合成的双尾表面活性剂，例如双烷基季铵盐和双烷基磷酸盐也可以形成囊泡。这说明囊泡的生成与表面活性剂分子的几何因素有关。一般认为，囊泡的形成要求表面活性剂分子满足临界堆积参数 $P$ 略小于 1 的条件。最近发现混合表面活性剂体系，特别是混合阴阳离子型表面活性剂可以自发形成囊泡<sup>[33]</sup>。

脂质体制备过程中应注意几个问题<sup>[32]</sup>：首先，应注意脂质体的稳定性，脂质体的稳定性与膜质材料的相转变温度有密切的联系，氢化卵磷脂比不饱和卵磷脂有更高的相转

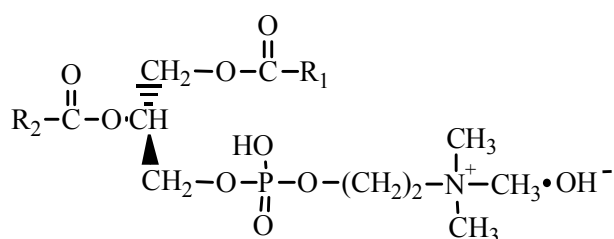


图 1.5 双棕榈酰磷脂酰胆碱的分子结构式



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