漫谈聚乙二醇

提到聚乙二醇，相信许多朋友都会觉得陌生。不过如果告诉大家，在我们身边并不难找到聚乙二醇的身影，例如在化妆品、牙膏和药物中都少不了它，恐怕许多朋友不免要问，为什么聚乙二醇会出现在这些产品中？它有什么作用？对人体有毒吗？那么在今天，我就为大家简要介绍一下这种有着广泛应用的化合物。

聚乙二醇(polyethylene glycol，简称PEG)名字里有一个“聚”字，这表明它是一种高分子化合物。从图1我们可以看到，聚乙二醇可以看作由若干个CH2CH2O不断重复而得来。可是它与乙二醇有什么联系呢？ 大家都知道，“醇”是一大类带有羟基(-OH)的有机化合物，我们最熟悉的醇类化合物恐怕就是乙醇了，它含有两个碳原子，其中一个碳原子和羟基相连。如果我们把另外一个碳原子也接上羟基，那么乙醇就变成了乙二醇。乙二醇虽然没有它的“近亲”乙醇出名，我们的日常生活中也少不了它的身影，例如汽车中使用的冷却液就是在水与乙二醇按照一定比例混合而成。



图1 聚乙二醇（左）和乙二醇（右）的化学结构

现在让我们来想象一下，如果两个乙二醇分子互相发生反应失去一分子的水会是怎样呢？从图2我们可以看到，原来的两个分子就连接到一起变成一个分子。乙二醇分子上有两个碳原子，而新形成的分子上却有四个碳原子，显然分子变长了。如果再有第三个乙二醇分子过来，它还可以和这个新分子反应失去一分子水，其结果是新分子变得更长。不过这还不算完，这个分子还可以和第四个、第五个乃至更多的乙二醇分子反应从而长度不断增加，最终形成分子量少则几百，多至上万的高分子化合物。这也就是聚乙二醇这种高分子化合物名字的由来。不过实际上聚乙二醇的合成主要是通过另一种小分子——环氧乙烷来实现的（图3），所以聚乙二醇也时常被称为聚环氧乙烷(polyethylene oxide，简称PEO)。分子量比较低（例如几百）的聚乙二醇通常是粘稠的液体，但分子量稍高的话它就变成了白色的固体。



图2 乙二醇发生分子间失水反应形成聚乙二醇的过程



图3 通过环氧乙烷合成聚乙二醇

我们日常生活中常见的高分子化合物通常都是不溶于水的——很难想象一块塑料布或者一件化纤衣物放在水中会逐渐消失，但是聚乙二醇却在水中有很高的溶解度，这是因为它分子中的氧原子会和水分子发生比较强的相互作用，我们称之为氢键。当我们把聚乙二醇放到水中时，每个聚乙二醇分子都会和很多个水分子亲密地打成一团，所以即便是分子量高达数万的聚乙二醇分子，在水中也会很快溶解。聚乙二醇不仅极易溶于水，和许多有机化合物之间的溶解性也非常好。正是由于这个独特的性质，聚乙二醇被广泛应用于各种日用化学品，例如化妆品、洗浴用品和牙膏中（图4）。它的一个主要作用是作为溶剂或者表面活性剂，帮助化学性质互不相同的各个组分均匀混合在一起。同时，聚乙二醇与水之间具有强烈的相互作用，所以这些产品中加入的聚乙二醇有助于保持湿润。另外，有些日化用品要求具有一定的粘度，这时候聚乙二醇又派上用场了。由于低分子量的聚乙二醇是粘稠的液体，它们能够显著地增加这些日化用品的粘度。

图4 某种洗面奶（左）和牙膏（右）中的聚乙二醇成分（红线标出）

化妆品、牙膏等日化用品虽然不是食物，但与我们身体的各个部分也有着频繁的接触，这就要求它们必须具有良好的生物安全性，而作为其中一种成分的聚乙二醇自然也不例外。无论是乙二醇还是环氧乙烷都有着不小的毒性，环氧乙烷更是被用来杀灭微生物。那么由它们反应得到的聚乙二醇也应该有不小的毒性吧？恰恰相反，大量的研究证明，聚乙二醇的毒性非常低。例如经口服进入体内的聚乙二醇仅仅非常小一部分会被肠道吸收或者被降解为小分子化合物，特别是分子量较高的聚乙二醇，大部分都会在较短时间内经由尿液和粪便排除体外。动物实验表明聚乙二醇的半致死量一般都在1－10g/kg的范围，这个数值说明聚乙二醇的急性毒性几乎可以忽略不计。即便是长期摄入聚乙二醇，除非是非常大的量，否则也不会造成明显的伤害，其它的慢性毒副作用例如致癌性和影响生殖能力也没有被发现。由于聚乙二醇经常作为添加剂使用在化妆品和洗浴用品中，它对皮肤和眼睛的影响也比较受关注。研究表明，聚乙二醇很难透过正常完好的皮肤进入人体，动物实验中也没有发现由于皮肤渗透而导致的急性中毒，所以只要皮肤没有严重破损，基本上不用担心由于皮肤接触聚乙二醇而导致的中毒。同时聚乙二醇对皮肤和眼睛的刺激也非常轻微。[1]可以说聚乙二醇是对人体非常安全的一种化合物，这也是它被广泛应用于化妆品等领域的一个重要原因。

聚乙二醇虽然在日化用品中很常见，大部分时候只是默默地当“绿叶”——它们通常并不是化妆品或者洗浴用品中的活性成分。不过千万不要以为聚乙二醇只能充当配角，在很多领域，它们也可以独当一面起到不可替代的作用。一个重要的例子是在制药行业中，聚乙二醇会通过一些化学反应与某些特定的药物特别是蛋白质和多肽类药物相连，这个过程被称作聚乙二醇化(PEGylation). 那么为什么要把与治病不相干的聚乙二醇连接到药物上去呢？蛋白质和多肽类药物对于治疗许多疾病都起着非常重要的作用，但是这类药物的一大问题是注射进体内后很快通过肾脏排出体内或者被体内的酶分解，因此药物在体内停留的时间过短，难以有效地发挥作用。而聚乙二醇化技术可以很好地解决这个问题。首先，蛋白质或多肽表面连接上聚乙二醇之后体积会显著增大，这样就变得不太容易经由肾脏过滤被排出体内，从而增加了药物在体内发挥作用的时间。其次，聚乙二醇化相当于在蛋白质或者多肽表面覆盖了一层保护层，体内的酶因此不太容易接近这些药物，这样就延缓了蛋白质或者多肽在酶作用下的分解，这也有助于增加这类药物在体内发挥作用的时间。同时，由于聚乙二醇保护层的存在，人体免疫系统也不容易接近蛋白质或者多肽类药物，这也大大降低了这些药物的毒副作用。另外，聚乙二醇在水中有着良好的溶解性，一些不易溶于水的蛋白质药物经聚乙二醇修饰后水溶性大大增加，这也有助于药物更好地在体内发挥作用。[2,3]

研究表明，蛋白质或者多肽类药物经过聚乙二醇修饰后虽然活性有所下降，但是由于药物在体内的时间大大延长，总体上药效仍然是大大提高了。一个典型的例子是用于治疗丙型肝炎的干扰素。它在血浆中的半衰期只有4－6小时，也就是说被注射进人体之后很快就会被排出体外或者被分解。病人即便一周注射三次，体内干扰素的浓度仍然有较大起伏，这造成的一个问题是在药物浓度低的时间段，肝炎病毒仍然可以感染人体细胞，因此用干扰素治疗丙型肝炎的效果并不理想。当干扰素分子被聚乙二醇分子修饰后，虽然药物活性下降到原来的7％，但是由于药物半衰期大大延长，从几个小时增加到几十个小时，总体的效果仍然优于未经聚乙二醇修饰的干扰素。使用经聚乙二醇修饰的干扰素，病人每周只需注射一次，体内的药物浓度就可以保持稳定（图5）。临床试验的结果也表明聚乙二醇化后的干扰素治疗丙型肝炎的效果有显著提高。[2]

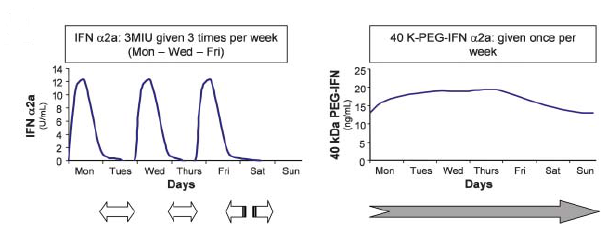


图5 干扰素与经聚乙二醇修饰的干扰素注射后在血浆中的浓度随时间的变化。左：未经修饰的干扰素，每周注射三次。右：经聚乙二醇修饰的干扰素，每周注射一次。引自参考文献[3].

正是由于聚乙二醇化带来的这些优点，自从上个世纪70年代被偶然发现以来，这项技术已经成为制药行业不可或缺的一个好帮手。1990年，第一种应用聚乙二醇化技术的药物Adagen被批准上市用来治疗重症联合型免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)。在此之后，又有多种应用聚乙二醇化技术的药物进入市场为人们的健康保驾护航（表1），而聚乙二醇化这项已经有了差不多40年历史的技术仍然是生物医药研究领域的一个热点，例如许多科研人员在试图把这项技术的应用范围从蛋白质类药物扩展到小分子药物。

表1 部分被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的应用聚乙二醇化技术的药物。 引自参考文献[3].

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 药物商品名 | 母体药物 | 用于治疗的疾病 | 批准上市年份 |
| Adagen | 腺苷脱氨酶 | 重症联合型免疫缺陷 | 1990 |
| Oncaspar | 门冬酰胺酶 | 急性淋巴性白血病 | 1994 |
| PEG-INTRON | α2B型干扰素 | 丙型肝炎 | 2000 |
| PEGASYS | α2A型干扰素 | 丙型肝炎 | 2001 |
| Somavert | 生长激素受体拮抗剂 | 肢端肥大症 | 2003 |

关于聚乙二醇这种神奇的高分子化合物，我就为大家简单介绍到这里吧。下次大家在使用化妆品或者牙膏的时候，不妨留意一下成分表，看看能不能找到这种虽然不起眼却又有着广泛用途的神奇分子。

参考文献

[1] Claudia Fruijtier-Polloth, Toxicology, 2005, 214, 1

[2] Francesco M.Veronese, Gianfranco Pasut, Drug Discovery Today, 2005, 10, 1451

[3] C. Simone Fishburn, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, 97, 4167