

解析聚氨酯复合材料在生物医学领域的应用

何芝英,曹有名*,洪树达,曾柳惠
(广东工业大学材料与能源学院,广州 510006)

摘要:聚氨酯(Polyurethane)作为一种性能优异的有机高分子合成材料,是目前使用范围最广且具有粘弹性和可生物降解性的聚合物之一。因其优异的力学特性、耐磨性、可加工性及柔韧性,在表面材料、涂料、包装材料、建筑物的室内地板、人造皮革及生物医学领域有广泛应用。其中,最具前瞻性的是其作为功能材料在生物医学领域的应用,如人工器官、组织工程支架、伤口敷料、医用分离膜、三维细胞培养基质。因此,本文综述了国内外聚氨酯在生物医学领域的研究进展和先进应用,并展望了其未来发展方向。

关键词:聚氨酯;组织工程;抗菌性;生物医学应用

引言

聚氨酯(PU)是分子链上含有氨基甲酸酯基团的一类多嵌段聚合物,可看作是由热力学不相容的软段和硬段交替形成,如图 1 所示^[1]。硬段是由分子链上异氰酸酯、扩链剂、交联剂反应形成的链段,它与材料的力学性能相关,如拉伸性能和硬度;软段则是由聚合物多元醇、聚酯或聚醚组成,其分布直接影响材料的柔韧性和低温性能^[2]。通过改变软段和硬段的配比及反应条件,可合成一系列应用于不同领域的聚合物,具有很强的分子可设计性^[3]。

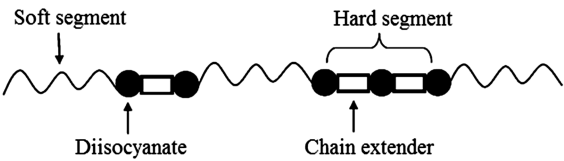


图 1 PU 分子链段机构示意图^[1]
Figure 1 Schematic representation of a segmented PU^[1]

聚氨酯家族庞大、种类繁多,从塑料、橡胶、纤维到涂料、粘合剂、功能材料,产品类型几乎涵盖了日常生活中的所有领域^[4]。20 世纪 30 年代,PU 首次由德国科学家拜耳和同事发明合成,由于其良好的弹性和热塑性,主要以纤维和软泡的形式被使用。到上世纪 60~80 年代,科学家发现 PU 具有良好的血液相容性,这引起了许多研究者的重视并开拓了 PU 在生物医学领域的应用,尤其是 PU 制备的人工心脏的移植成功进一步加速其在医学领域的发展^[5~7]。

聚合物的性能与分子结构息息相关,而基团是组成聚合物大分子的基本结构单元^[8]。PU 大分子链中含有强极性氨基甲酸酯基团,赋予材料良好的韧性、耐磨性及粘合性。PU 的生物相容性(细胞、血液或组织相容性)可通过引入分子改性得到增强,拓展了其在生物医学领域的应用^[9]。因此,本文探讨了聚氨酯在生物医学领域的研究进展和先进应用,并展望其未来的发展方向。

10.14028/j.cnki.1003-3726.2021.04.003
收稿:2020-02-20;修回:2021-01-12;
作者简介:何芝英,女,硕士研究生,研究方向为聚合物降解及再合成研究;
* 通讯联系人:曹有名,男,教授,主要从事高分子阻燃材料的制备及应用。E-mail: annyisla@sina.com.

1 PU 在生物医学领域的应用

1.1 组织工程领域

组织工程生物材料类似于细胞外基质,主要是为细胞生长和骨组织形成提供物理支持和生物环境^[10,11]。PU 由于具有良好的附着力、生物相容性和优异的机械强度,被广泛用作组织工程材料^[12]。Karahaliloğlu 等^[13]将聚乙二醇(PEG)和 PC 分别加入到 PU 的静电纺丝溶液中制备 PU-PEG 和 PU-PC 纤维纳米复合材料,并对其用作血管组织的生物相容性、亲水性、血液相容性进行评估,发现加入 PEG 和 PC 后,复合材料的接触角由单一 PU 的 $122.3\pm0.8^\circ$ 分别下降到 $41.6\pm0.8^\circ$ 、 $39.1\pm0.8^\circ$,亲水性能明显提高(见图 2)。利用人脐静脉内皮细胞系(HUVECs)验证了该复合材料的血液相容性与生物相容性,发现与单一 PU 材料相比,PU-PEG 和 PU-PC 复合材料具有较低的溶血率。

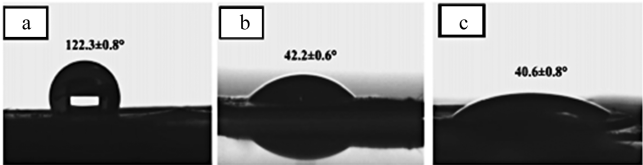


图 2 水接触角示意图
(a)单一 PU;(b)PU-PEG 纳米复合支架;(c)PU-PC 纳米复支架^[13]
Figure 2 Images of the water contact angles
(a)bare PU,(b)PU-PEG,(c)PU-PC nanofiber scaffolds^[13]

Mi 等^[14]以聚(酯-醚)三嵌段共聚物二元醇(组分 A:异氰酸酯封端的聚己内酯-聚四氢呋喃-聚己内酯的三嵌段共聚物(PCTC))与聚己内酯(PCL)三醇(组分 B:异氰酸酯封端的聚己内酯三醇)为原料,将组分 A 和组分 B 以不同比例混合,制备出一种具有高弹性且可生物降解的新型 PU(见图 3),克服了传统聚酯型 PU 高结晶度的特点。尽管该材料是由刚性的 PCL 链制成,但由于三嵌段共聚物和交联位点的产生,表现出良好的柔韧性和可恢复性;压缩回复率超过 95%,在磷酸缓冲液中浸泡 10 周后重量损失小于 2%(质量分数)。此外,体外培养 3T3 成纤维细胞和 MG63 成骨样细胞表明了该材料具有良好的生物相容性,且不同硬度的 PU 材料可促进不同细胞的增殖(较低硬度时促进成纤维细胞生长,较高硬度时促进成骨样细胞生长),这一属性使得该 PU 材料非常适合于动态负荷的组织再生领域。

Li 等^[15]使用 α,ω -二偶氮基聚乙二醇(DAPEG)与六亚甲基二异氰酸酯(HMDI)合成偶氮基 PU-PEG,将该偶氮基 PU-PEG 与 α,ω -二炔基聚乙二醇(DAKPEG)作为前躯体,经热诱导制备具有优异热响应性能和高机械强度的 PU-PEG 水凝胶,克服了传统水凝胶机械性能差的缺陷。通过 MTT 测定表明,该水凝胶具有良好的生物相容性,对常规细胞具有无毒作用。Ng 等^[16]在无催化、无溶剂的条件下,用戊二酸棕榈油基甘油单硬脂酸酯(DGMS)缩聚合成了棕榈油基聚酯多元醇(PPP),采用不同含量的 PPP 与工业多元醇(PEG、PCL)共混制备一系列具有多孔结构的水性 PU;研究了不同含量的 PPP 对 PU 的物理、化学、机械、热性能和生物降解性能的影响,发现加入 PPP 后的 PU 孔径更小,吸水率明显提高,表观密度增加,拉伸模量和弹性模量提高,且用于细胞培养后介质中 PH 变化不明显,表明加入 PPP 后的 PU 具有良好的软硬组织工程应用前景。

细胞培养广泛应用于生物医学研究的各个领域^[17]。Arefin 等^[18]使用旋转涂布技术在硅基板上制备了一种可拉伸、拥有良好生物相容性的 PU 薄膜($<20\mu\text{m}$)。研究表明该 PU 薄膜具有良好的力学性能及韧性;在该膜上培养腺癌人肺泡基底上皮细胞(A549),发现细胞形态和存活率与标准组织培养板上培养的细胞相当(见图 4)。

Chen 等^[19]将不同浓度(2.0g/L, 6.0g/L, 10.0g/L)的季铵盐壳寡糖(G-COS)通过聚多巴胺(PDOPA)作为中间层固定在 PU 纤维膜表面(见图 5),得到 G-COS 功能化的聚氨酯(G-C-D-PU),旨在

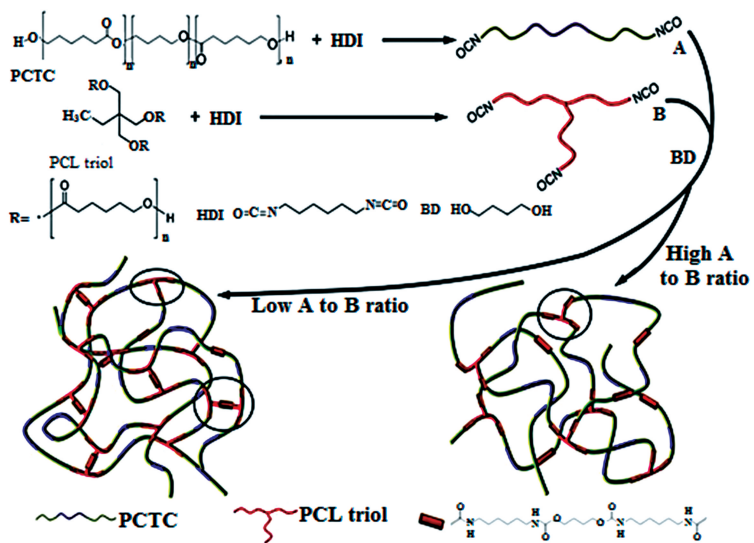


图 3 组分 A 与 B 的合成及通过改变 A、B 组分比例控制 PU 的交联示意图^[14]
Figure 3 Schematic showing the synthesis route of components A and B, and the controlled crosslinking of PUs by varying the A to B ratio^[14]

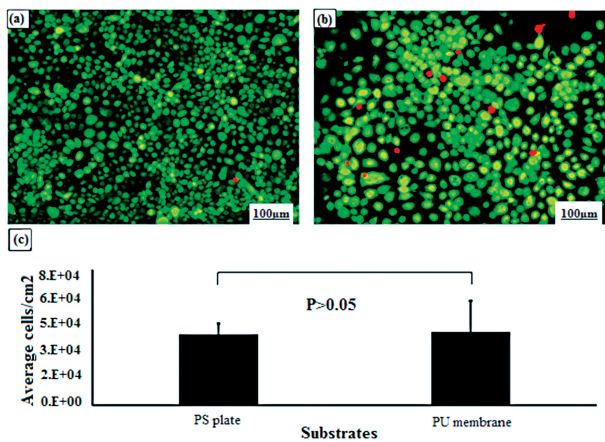


图 4 在 PU 膜上培养细胞的相容性研究, 将该 PU 膜上培育 5 天后的人体 A549 细胞染色, 红色代表死亡细胞; 绿色代表活细胞; 细胞培养在 (a) PS 板上; (b) PU 膜上; 以 PS 板上培养作为对照组, 比例 100 μm;
(c) 培养 5 天后验证 PU 膜上的细胞活性 (n = 3)^[18]

Figure 4 Cell culture compatibility of PU membrane. Live and Dead cell staining of the human adenocarcinoma cells (A549) after 5 days culture on polyurethane (PU) membrane, Red: dead cells; Green: live cells;
(a) Cells cultured on tissue culture polystyrene (PS) plate; (b) Cells cultured on PU membrane;
The tissue culture polystyrene (PS) plate was served as the control, scale bar = 100 μm;
(c) Cell viability on the PU membrane was verified after 5 days of culture (n = 3)^[18]

提高 PU 纤维膜的抗菌活性和细胞相容性; 同时制备了壳寡糖 (COS) 功能化的聚氨酯 (C-D-PU) 作为对照实验, 发现引入 COS 和 G-COS 后, PU 纤维膜表面粗糙度和亲水性明显增加, 抗菌活性明显增强, 且 G-C-D-PU 纤维膜的抗菌活性明显优于单一 PU 膜和 C-D-PU 纤维膜, 季铵基团的存在显著提高 COS 的抗菌活性, 当 G-COS 浓度为 6 g/L 时, G-C-D-PU 纤维膜不仅具有良好的抗菌性能, 而且能够促进细胞的粘附、增殖与扩散。

Antolín-Cerón 等^[20] 通过不同的化学处理得到四种碳纳米管 (含有羟基和羧基—CNT_{SOH,COOH}, 含脂

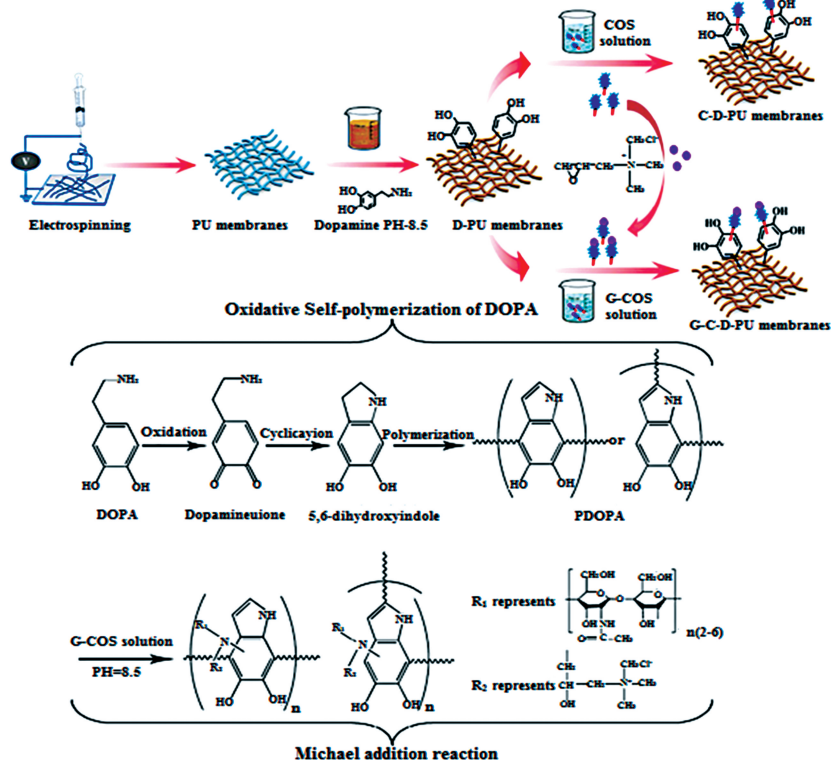


图 5 实验制备路线示意图,DOPA 的自氧化聚合及 G-COS 固定于 PU 纤维膜上的反应机理^[19]

Figure 5 Schematic diagram of the preparation route of the whole process of the experiment, and the reaction mechanism of the oxidative self-polymerization of DOPA and subsequent G-COS immobilization on PU fibrous membrane^[19]

肪胺—CNT_{set diam},含芳香胺—CNT_{s4AB},同时含有芳香胺、羟基和羧基—CNT_{s4AB,OH,COOH})增强 PU 制备聚氨酯/碳纳米管复合材料多孔膜。改性的 CNT 的化学基团与 PU 基质的软段或硬段之间有氢键形成,该纳米复合材料是一种具有良好弹性的坚韧膜材料,且在碱性条件下显示出高的热稳定性和降解性,可作细胞生长的基质。

除了从制备方法上进行考量之外,通过加入纳米颗粒进行改性也是一种经济有效的方法。一般情况下,在聚合物基体中掺入纳米颗粒有以下两个目的:第一起到结构支撑的作用并通过增加其分散性使基体材料官能化;第二是赋予聚合物某些特定功能^[21,22]。在 PU 中掺入一定量的纳米粒子,PU 基体中的极性基团通过和纳米粒子的相互作用从而影响分子结构。

Shahrousvand 等^[23]在 PU 中加入氧化铁纳米颗粒(IONs)制备纳米粒子增强的 PU 纳米复合材料(PU/Fe₂O₃)(见图 6)。对 PU/Fe₂O₃ 纳米复合材料进行表面形态、力学性能、电学性能和生物性能评估,发现该纳米复合材料具有良好的柔韧性,IONs 的加入增加了材料的表面粗糙度,拉伸强度和拉伸模量。由于 IONs 具有良好的导电性,将其加入到 PU 基体中时能通过受体改善细胞间的连接,从而提高细胞间的粘附性。

1.2 伤口敷料

伤口敷料是应用于创伤表面的一种保护材料,在伤口愈合期间暂时替代受损皮肤起到保护作用。理想伤口敷料应具有优异的水蒸气透过率、透氧率、渗出物吸收率、对伤口部位有较低的粘附性及良好的抗菌性能以减少伤口周围细菌的生长。最早使用的伤口敷料是天然纱布,其加工过程简单,能快速吸收伤口渗液,但通透性太高,创面易脱水且微生物容易通过,交叉感染机会高。目前市场上的伤口敷料可分为低端敷料和高端敷料两种,低端敷料由外层纱布和内层医用粘结带两部分组成;高端敷料由薄膜、泡

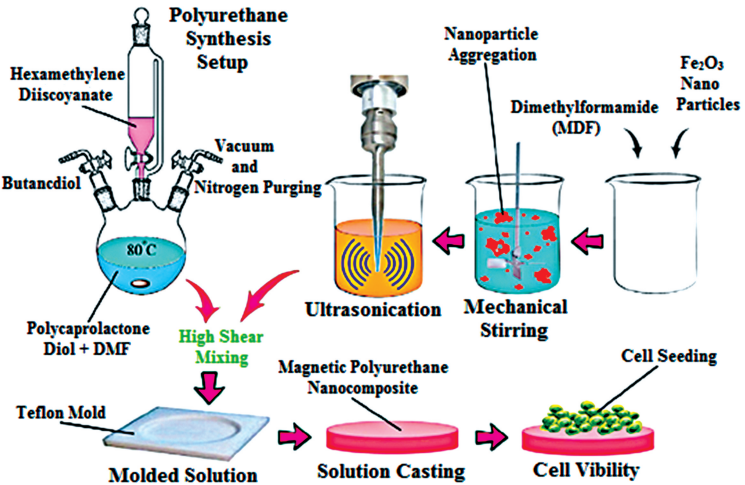


图 6 热塑性聚氨酯纳米复合材料的合成机理^[23]

Figure 6 Schematic representation of the process flow of thermoplastic polyurethane nanocomposite fabrication^[23]

棉、皮肤粘结带三部分组成^[24]。由于 PU 具有良好的生物相容性、透氧率及吸收性,可作为一种理想的伤口敷料。

Jafari 等^[25]使用有机纳米颗粒壳聚糖(CS)和无机纳米颗粒二氧化钛(TiO₂)经相转换法制备具有非对称结构的 PU 纳米复合膜,该纳米复合膜表现出海绵状微观结构(见图 7(a)),具有较高的溢出物吸收能力及抗菌性能。Lundin 等^[26]将不同含量的高岭土(1、5、10wt%)加入到 PU 水凝胶泡沫中,在保持材料聚合度不变的情况下,高岭土的加入大大提高了 PU 泡沫塑料的细胞相容性,且质量分数在 5%以下时,高岭土-聚氨酯泡沫具有良好的弹性,而 5%(质量分数)和 10%(质量分数)的高岭土明显的增强了材料的止血能力(见图 7(b)),可达到商业止血绷带的水平。

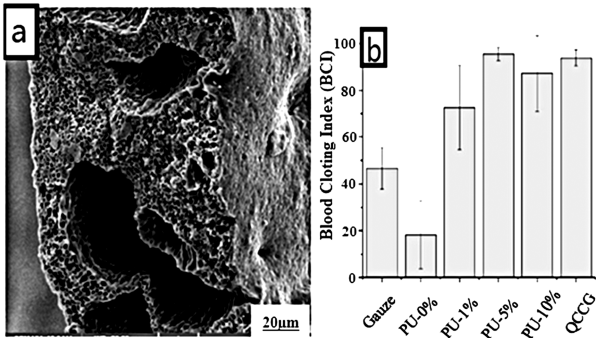


图 7 (a)PU 纳米复合膜的扫描电镜图^[25]; (b)溶血法测定 PU 泡沫的凝血指数^[26]

Figure 7 (a)SEM images of PU nanocomposite membrane^[25]; (b)blood clotting index of PU foams determined via hemolysis assay^[26]

张鹏等^[27]使用脱水 PEG、丙三醇、甲苯二异氰酸酯(TDI)、DMPA(2,2-二羟甲基丙酸)按计量制备 TDI 亲水预聚体,用该 TDI 亲水预聚体制备一种安全无毒且具有良好亲水性、保水性、柔软性的聚氨酯亲水泡沫,该亲水泡沫能很好地用于医用泡沫敷料,为实现聚氨酯医用泡沫的国产化奠定技术基础。

1.3 骨组织工程

骨修复材料指机体骨组织出现损伤时,对损伤部位具有一定修复和再生能力的一类功能材料。一般而言,用于骨损伤修复材料需具备优良的理化性质(如机械性能和可加工性)和生物学特性(如生物相容性、骨传导性、可降解性)^[28,29]。当前,用于骨组织修复的材料可分为金属材料、生物陶瓷材料、有机材料

三大类。金属材料具有较好的机械性能,但植入人体后容易发生腐蚀且缺乏生物可降解性;生物陶瓷材料包括生物玻璃、无机材料、陶瓷复合材料等,具有良好的生物活性、生物兼容性和骨传导性,但其韧性和强度较差,不能满足临床要求,致使它们在骨组织工程领域的应用受到很大限制。有机材料是可生物降解的合成聚合物,它具有高度的可控性和优异的拉伸强度、弹性模量等物理机械性能,适合用于制作骨修复材料。PU 因其良好的力学性能,在骨修复材料方面拥有巨大的应用潜能。

Shahrousvand 等^[30]以废纸为原料制备纤维素纳米晶须(CNW),以 PU 为基体制备不同含量的 CNW 新型 PU/CNW 纳米复合材料,由于硬质的 CNW 在基体材料中起到增强作用,PU/CNW 纳米复合材料的拉伸强度和拉伸模量随 CNW 的加入而提高(见图 8)。在 PU/CNW 纳米复合材料上进行 hMSCs(人骨髓间充质干细胞)成骨分化,发现该纳米复合材料能支持 hMSCs 在三维合成细胞外基质中的增殖和成骨分化。

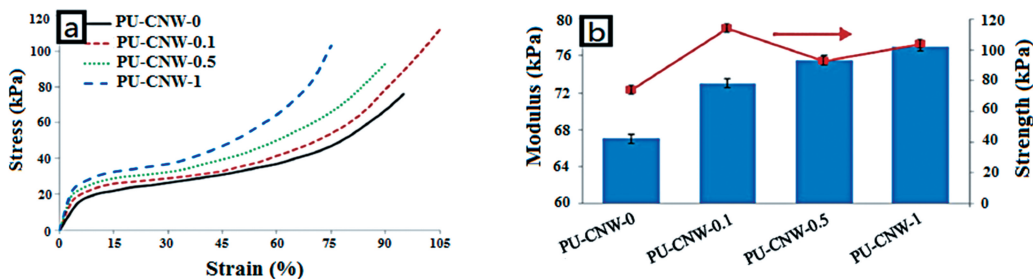


图 8 PU/CNWs 纳米复合材料的力学性能示意图

(a) 应力应变曲线; (b) 杨氏模量及拉升强度^[30]

Figure 8 (a) Typical stress-strain curves of PU/CNWs and (b) Young's Modulus and tensile strength of PU/CNWs^[30]

Jiang 等^[31]采用原位发泡法制备不同磷酸银(Ag_3PO_4)含量的多孔纳米羟基磷灰石/聚氨酯(n -HA/PU)复合材料,当 Ag_3PO_4 的加入量为 3%(质量分数)时, n -HA/PU 复合材料具有优异的抗菌作用、骨传导性和细胞相容性,是一种理想的骨修复生物材料。Szaraniec 等^[32]以 PU 为基体材料,加入石墨烯和磷酸三钙制备多功能的聚合物复合涂层,涂覆在钛植入体的表面,经过表面改性后的植入体可应用在骨外科和牙科领域,能够减少细菌感染;其中,石墨烯作为抗菌剂,磷酸三钙起到提高生物活性的作用,而 PU 则可作钛表面的防腐保护层。这种拥有聚合物复合涂层的植入体可以改善骨组织结合的耐久性和植入后的安全性。Shrestha 等^[33]以 PU 为基体,利用静电纺丝技术制备不同含量的氧化锌(ZnO)和功能化多壁碳纳米管(fMWCNTs)的纳米生物活性材料,发现 fMWCNTs 和 ZnO 纳米颗粒的加入有效地增强了 PU 纤维的机械强度、亲水性、导电性[见图 9(a)]、可降解性和生物相容性等,且当 fMWCNTs 和 ZnO 纳米颗粒含量分别为 0.4%(质量分数)和 0.2%(质量分数)时,该复合材料表现出最佳的抗菌活性和细胞相容性。此外,由于 fMWCNTs 具有较高的电荷密度、较大的比表面积,大量官能团的引入使得该材料能促进成骨前细胞(MC3T3-E1)的成骨分化[见图 9(b)]。因此,这种新型的静电纺丝纤维材料可作为一种具有良好的成骨和诱导骨分化功能的生物材料应用。

1.4 药物载体

药物载体是指能将药物送到指定靶向器官并能控制药物释放速率的一种运载工具,它能够增强靶向释药使药物长效化、稳定化及对健康组织无毒害作用,只参与药物在体内的运输,且转运后能在体内自发降解,因此,可生物降解的高分子材料成了药物载体的首选。Shoaib 等^[34]以精氨酸和淀粉基为原料制备 PU 基体,向该 PU 材料中加入不同含量的介孔生物活性玻璃(MBG)得到具有生物活性的纳米复合材料,该复合材料同时克服了 PU 生物活性差,MBG 低韧性和两者药物“爆释”问题,表现出较高的细胞活性(96%~100%)[见图 10(a)]和良好的机械强度(杨氏模量 0.5~0.8MPa),且在与生理体液接触三周后,仍呈现出药物缓释现象(累积药物释放 52%~84%)[见图 10(b)、(c)]。

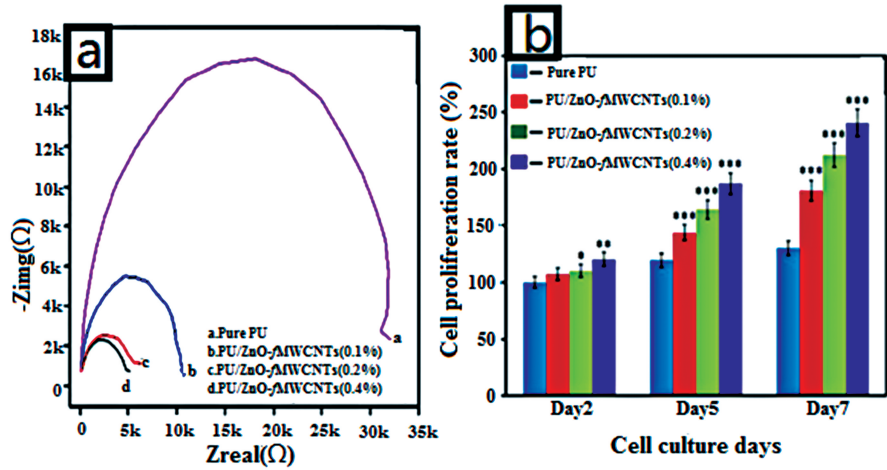


图 9 (a)不同静电纺丝纤维支架的尼奎斯特图(阻抗谱);(b)MC3T3-E1 细胞在不同的静电纺丝
支架上培育 2、5、7 天后的增殖示意图^[33]

Figure 9 (a)different electrospun fibrous mats of Nyquist plots (impedance spectra);
(b)Proliferation of MC3T3-E1 cells cultured on various electrospun scaffolds after 2, 5and 7 days^[33]

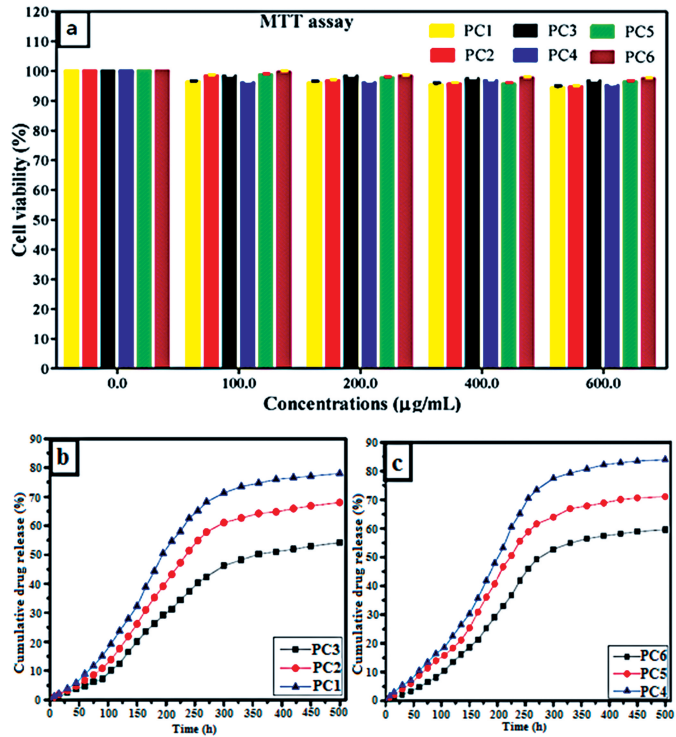


图 10 (a)采用 MTT 法对 MBG-PU 纳米复合材料的毒性评估;在生理 PH 下 MBG-PU 纳米复合材料药物释放研究
(b)以精氨酸为基体的 PU,(c)以淀粉为基体的 PU^[34]

Figure 10 (a)MTT assay for cytotoxicity evaluation of MBG-PU nanocomposites;(b)drug release studies of
MBG-PU nanocomposites (arginine-based PU),(c)drug release studies of MBG-PU nanocomposites
(starch-based PU) at physiological pH^[34]

Daban 等^[35]以三氯甲烷为溶剂,在相对湿度 55%~80%的条件下通过静态呼吸图法制备 PU 多孔材料,将阿托伐他汀钙(一种高脂血症剂)加载到所制备的 PU 多孔材料中,发现大约 60%~80%的药物

在 14 天内释放,表现出持续的药物释放性能,该 PU 多孔材料有望成为一些心血管应用领域的长效药物释放载体。Su 等^[36]采用自组装的方法制备具有疏水性 PCL 核和亲水性 PEG 壳的三种不同 PU 胶束,即 PEG-*c*-PU、PEG-*g*-PU 和 PEG-*b*-PU。将三氯生负载到 PCL 核中,发现与游离的三氯生相比,包封在 PU 中的三氯生对浮游细菌的抗菌活性明显增强。此外,负载到 PEG-*g*-PU 胶束中的三氯生与另外两组相比表现出更好的抗生物膜活性(生物膜:粘附于生命体表面的一种细菌群体);该 PEG-*g*-PU 胶束可用于疏水性抗生素载体,将抗生素运输到细菌生物膜中并根除成熟的生物膜。

1.5 抗菌应用

能够抑制或具有杀灭真菌、细菌能力的材料称为抗菌材料^[37]。CS 作为天然的抗菌聚合物,对各种病原和真菌都具有优异的抗菌活性。Muzaffar 等^[38]使用异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)、聚己内酯二醇(CAPA)、2,2-二羟甲基丙酸(DMPA)反应制备末端带有氨基甲酸酯基团(—NCO)的 PU 预聚物,用三乙胺(TEA)中和,在 PU 预聚物链上引入低分子壳聚糖(CS_(LWM)),形成 CS_(LWM)-PU 分散体。研究发现,该分散体除了具有良好的抗菌性能外,还有紫外防护功能。将该 CS_(LWM)-PU 分散体用到染色和印花的聚酯织物样品表面,能赋予织物抗菌和紫外防晒性能。Javaid 等^[39]以 PU 为基体制备一系列 CS 和蒙脱土(MMT)基 PU 生物纳米复合材料。研究表明 CS 的加入明显增加了 PU 的热稳定性;通过圆盘扩散法测量 PU 的抗菌性能,发现 CS 能显著改善 PU 的抗菌性能。Zia 等^[40]以 HMDI 与端羟基聚丁二烯(HTPB)为原料通过逐步聚合法制备 PU,将不同摩尔比(0~1mol)的 CS 和姜黄素(CUR)接枝到 PU 分子链上,发现 CS 和 CUR 的含量越高,PU 的模量、拉伸强度等力学性能越好;通过生物活性分析发现,当 CS 和 CUR 用量分别为 0.75mol 和 0.25mol 时,PU 表现出最高的抗菌性能。Jiang 等^[41]将聚二甲基硅氧烷(PDMS)与阳离子羧酸甜菜碱二醇经简单的交联后,由酸水解将两性离子基团引入到 PU 中获得具有双亲性的 PU 网络结构。羧酸甜菜碱水解成的两性离子基团对细菌和蛋白质具有抗粘附性,而 PDMS 表面能低、柔韧性好,PDMS 的引入增加了材料的稳定性,该网络结构具有良好的杀菌性能(抗菌率为 97.7%)、抗粘附性能、防污性及稳定性(见图 11)。Picca 等^[42]利用光沉积银纳米颗粒(AgNP)对 PU 泡沫材料进行改性,制备具有抗菌性能的杂化材料。通过 SEM 观察纳米颗粒(NP)在 PU 样品内的分布,发现 NP 具有较好的分散性(见图 12);经 ICP-MS 测量表明,改性后的 PU 在生理溶液中能够快速地释放抗菌离子,是一种良好的抗菌材料。

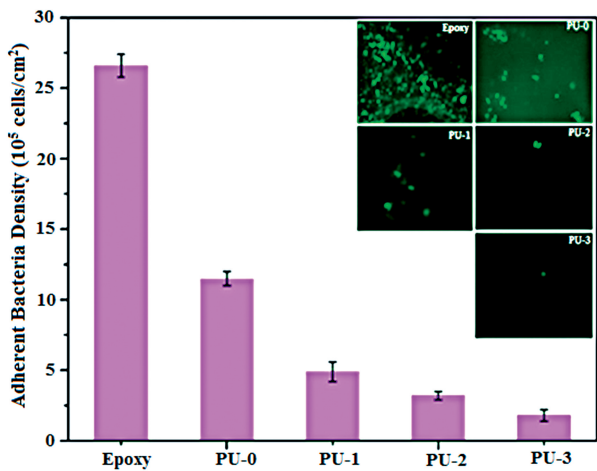


图 11 不同双亲性 PU 网络结构及环氧树脂表面的大肠杆菌附着密度和荧光显微镜图^[41]

Figure 11 Adherent bacteria density of *E. coli* and representative fluorescence microscopic images on different amphiphilic PU network films as well as on the epoxy resin control surface^[41]

1.6 智能缝合线

形状记忆聚合物(SMP)是具有刺激响应的“智能”材料,在一定的外部条件下(例如受热、光照、磁场

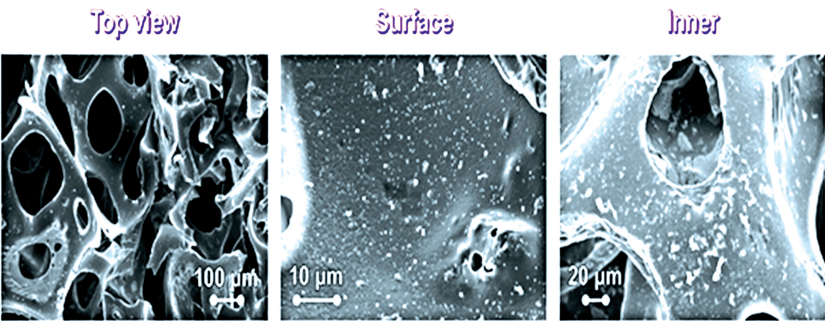


图 12 4%银纳米颗粒处理的 PU 泡沫的 SEM 横截面图^[42]

Figure 12 Cross-sectional SEM micrographs of 4%w/w-treated foams^[42]

或电场)具有双重形状的表现能力^[43~45]。与传统的形状记忆合金相比,形状记忆聚合物具有多种化学结构、制造成本低、易于预处理、恢复变形高、回复温度低等特点^[46,47]。人们将 SMP 的形状记忆特性应用于手术缝合线上,制备具有形状记忆功能的智能缝合线。聚合物用于手术缝合线最大的优点是能在体内慢慢降解,无需二次手术。因 PU 分子链上存在不同的软硬段结构,有很大的分子可设计性,可合成一系列具有不同响应性的形状记忆材料,用于手术智能缝合线。

Jing 等^[48]以 TPU 作固定点,高度结晶的 PCL 作可逆的转换链段,通过调节不同的 TPU/PCL 比例由双螺杆挤出机熔融共混制备具有热诱导效应的可生物降解 TPU/PCL 形状记忆共混物,当 TPU:PCL 为 25%:75%时,该共混物具有最佳的形状记忆性能,其形状固定率达 98%,形状回复率达 90%;此外,在 TPU/PCL 共混物中培养 3T3 成纤维细胞表现出较高的基质-细胞相互作用。Joo 等^[49]以无毒的异山梨醇为原料合成可生物降解 PU,以不同含量的 PU 为软段,高结晶度的 PCL 为硬段共混制备形状记忆聚合物 PU/PCL,当 PU/PCL 中 PU 含量为 30%(质量分数)时,该混合物具有最佳的形状记忆特性,在 40℃ 水浴中能快速恢复形状(见图 13)。此外,在 PU/PCL 共混物上培养的 MC3T3-E1 具有明显的粘附性和增殖能力,表明该混合物具有很好的生物相容性,可用于外科缝合线或医疗设备方面。

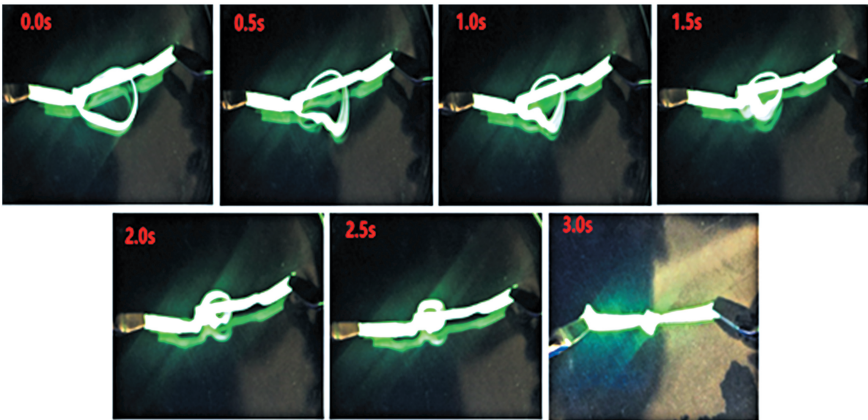


图 13 30%的 PU/PCL 共混物在 40℃ 水浴中的形状恢复示意图^[49]

Figure 13 Illustration of shape recovery process of 30%PU/PCL blend in a 40℃ water bath^[49]

1.7 其它生物应用

生物打印是一种将细胞与生物材料“印刷”在一起的技术,为生物材料和细胞生产定制的组织工程替代品,用于受损组织和器官的修复或替换。常用的 3D 生物打印材料是可降解的聚合物水凝胶,主要存在的问题是机械稳定性差,打印过程中容易坍塌,打印后材料保真度差。Hsiao 等^[50]开发了一种可用于 3D 生物打印的可降解性双刺激响应(热敏和光敏)PU 纳米分散体。该团队主要是在 PU 链末端引入丙

烯酸酯基团作为光敏部分改善材料的可印刷性,软段中的低聚二醇作为热敏部分。分析表明,在 37℃ 下,该 PU 水凝胶具有动态粘弹性,表现出剪切变稀行为(见图 14),利于 3D 打印的微挤出过程,在打印之前易于细胞混合产生细胞-负载结构;与热响应相比,双响应水凝胶结构表现出更高的分辨率和形状保真度,能够更好的为人造组织提供细胞分化和生长的场所。

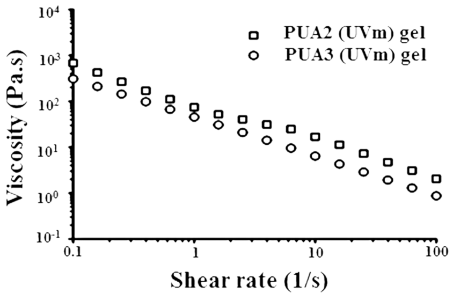


图 14 两种 PU 水凝胶的静态剪切粘度随剪切速率的变化关系,在 37℃下平衡约 1200 s 后进行测量。

所有水凝胶在培养基中的固含量为 25 % 的 PU^[50]

Figure 14 Static shear viscosities of the two PU hydrogels versus shear rate,the measurement was conducted after being equilibrated at 37℃ for approximately 1200s. Solid content of all hydrogels was 25wt% PU in culture medium^[50]

TiO₂ 和 HA 纳米颗粒是当前研究和报导得较多的纳米材料,具有较好的生物相容性,其复合材料广泛地应用于生物医学领域。Ratnakar 等^[51]以 PU 为基体材料,TiO₂ 和 HA 纳米颗粒为填料合成具有多孔结构的 PU-TiO₂-HA 纳米复合材料。该复合具有良好的机械性能和生物相容性,可用于一些生物体液的过滤。

2 结语

聚氨酯因优异的力学性能、热稳定性和生物相容性,在生物医学领域扮演着重要角色。这些优异的理化特性使聚氨酯成为最有价值的医用合成材料之一,但软硬段间表现出微相分离结构,存在不同的表面自由能分布状态,导致在长期使用时的生物稳定性差,最终影响其在生物医学中的应用。随着医疗用品的高功能化发展,作为生物医用材料,不仅要具备良好的生物相容性,还要保证长期使用过程中的生物稳定性。当前用于生物医学领域的聚氨酯的制备应着重从以下几个方面考虑:(1)从原料上着手,采用一些环境友好且降解产物对人体无害的异氰酸酯及多元醇;(2)表面改性,通过接枝在 PU 主链上引入相容性更好的基团;(3)共混,将具有特定功能的纳米颗粒与 PU 进行共混改性。随着科学技术的发展及人们对健康问题的重视,越来越多的改性手段将被利用。未来对 PU 在医学领域的应用主要集中在生物相容性的改良及临床实验等方面,而高性能、高品质的 PU 将在生物医学领域也将拥有更加广阔地应用前景。

参考文献:

[1] Yilgör I, Yilgör E, Wilkes G L. Polymer, 2015, 58: A1~A36.
[2] Zhou X, Fang C, Yu Q, Yang R, Xie L, Cheng Y, Li Y. Int J Adhes Adhes, 2017, 74: 49~56.
[3] 罗锋,李洁华,谭鸿,傅强. 高分子通报, 2017, 10: 128~138.
[4] Zia F, Zia K M, Zuber M, Ahmad H B, Muneer M. Int J Biol Macromol, 2016, 87: 229~236.
[5] Kim S, Liu S. ACS Biomater Sci Eng, 2018, 4: 1479~1490.
[6] Chen J, Wang Q, Luan M, Mo J, Yan Y, Li X. Prog Org Coat, 2019, 137: 105288.
[7] Miller A T, Safranski D L, Wood C, Guldberg R E, Gall K J. Mech Behav Biomed Mater, 2017, 75:1~13.
[8] Javaid M A, Rizwan M, Khera R A, Zia K M, Saito K, Zuber M, Iqbal J, Langer P. Int J Biol Macromol, 2018, 117: 762~772.
[9] Zuber M, Zia F, Zia K M, Tabasum S, Salman M, Sultan N. Int J Biol Macromol, 2015, 80: 366~374.
[10] 徐婷婷,迟波,毛春,徐虹. 生物加工过程, 2018, 16: 97~104.

- [11] Savaris M, Garcia C S C, Roesch-Ely M, Henriques J A P, Santos V, Brandalise R N. *Mater Sci Eng: C*, 2019, 96: 539~551.
- [12] Usman A, Zia K M, Zuber M, Tabasum S, Rehman S, Zia F. *Int J Biol Macromol*, 2016, 86: 630~645.
- [13] Karahaliloğlu Z. *Fibers Polym*, 2017, 18: 2135~2145.
- [14] Mi H Y, Jing X, Yilmaz G, Hagerty B S, Enriquez E, Turng S. *Chem Eng J*, 2018, 348: 786~798.
- [15] Li K, Zhou C, Liu S, Yao F, Fu G, Xu L. *React Funct Polym*, 2017, 117: 81~88.
- [16] Ng W S, Lee C S, Chuah C H, Cheng S F. *Ind Crops Prod*, 2017, 97: 65~78.
- [17] Król P, Uram L, Król B, Pielichowska K, Walczak M. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 93: 483~494.
- [18] Arefin A, Huang J H, Platts D, Hypes V D, Harris J F, Iyer R, Nath P. *Biomed Microdevices*, 2017, 19: 1~9.
- [19] Chen S, Luo C, Wen W, Tian J, Zhou C, Luo B. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 93: 319~331.
- [20] Antolin-Cerón V H, Nuño-Donlucas S M, Barrera-Rivera K A, Martínez-Richa A. *J Appl Polym Sci*, 2019, 136: 1~14.
- [21] Chi C, Sun B, Zhou N, Zhang M, Chu X, Yuan P, Shen J. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 163: 301~308.
- [22] 程俊,陈刚,汤紫俊,郭丽缨,赵强. *涂料工业*, 2019, 49: 35~40.
- [23] Shahrousvand M, Hoseinian M S, Ghollasi M, Karbalaieimahadi A, Salimi A, Tabar F A. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 74: 556~567.
- [24] 林晓琪,陈维胜,张芹芹. *化工进展*, 2020, 39: 212~218.
- [25] Jafari A, Hassanajili S, Karimi M B, Emami A, Ghaffari F, Azarpira N J. *Mech Behav Biomed Mater*, 2018, 88: 395~405.
- [26] Lundin J G, McGann C L, Daniels G C, Streifel B C, Wynne J H. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 79: 702~709.
- [27] 张鹏,孙复钱,钱泉水,曾国屏. *应用化工*, 2019, 48: 1608~1610.
- [28] Raic A, Friedrich F, Kratzer D, Bieback K, Lahann J, Lee-Thedieck C. *Sci Rep*, 2019, 9: 20003.
- [29] 刘璐,黄天意,史金先,王晓容. *口腔医学*, 2019, 39: 167~170.
- [30] Shahrousvand E, Shahrousvand M, Ghollasi M, Seyedjafari E, Jouibari I S, Babaei A, Salimi A. *Carbohydr Polym*, 2017, 171: 281~291.
- [31] Jiang J, Li L, Li K, Li G, You F, Zuo Y, Li Y, Li J. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2016, 27: 1584~1598.
- [32] Szaraniec B, Pielichowska K, Pac E, Menaszek E. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 93: 950~957.
- [33] Shrestha B K, Shrestha S, Tiwari A P, Kim J I, Ko S W, Kim H J, Park C H, Kim C S. *Mater Des*, 2017, 133: 69~81.
- [34] Shoaib M, Rahman M S U, Saeed A, Naseer M M. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 172: 806~811.
- [35] Daban G, Bayram C, Bozdogan B, Denkbaz E B. *J Appl Polym Sci*, 2019, 136: 1~9.
- [36] Su Y, Zhao L, Meng F, Qiao Z, Yao Y, Luo J. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 93: 921~930.
- [37] 周登健,杨建军,吴庆云,吴明元,张建安. *聚氨酯工业*, 2019, 34: 1~4.
- [38] Muzaffar S, Bhatti I A, Zuber M, Bhatti H N, Shahid M. *Int J Biol Macromol*, 2017, 94: 51~60.
- [39] Javaid M A, Khera R A, Zia K M, Saito K, Bhatti I A, Asghar M. *Int J Biol Macromol*, 2018, 115: 375~384.
- [40] Zia F, Zia K M, Zuber M, Rehman S, Tabasum S, Sultana S. *Int J Biol Macromol*, 2016, 92: 1074~1081.
- [41] Jiang J, Fu Y, Zhang Q, Zhan X, Chen F. *Appl Surf Sci*, 2017, 412: 1~9.
- [42] Picca R A, Paladini F, Sportelli M C, Pollini M, Giannossa L G, Di Franco C, Panico A, Mangone A, Valentini A, Cioffi N. *ACS Boil Sci Eng*, 2016, 3: 1417~1425.
- [43] Kim J T, Kim B K, Kim E Y, Park H C, Jeong H M. *React Funct Polym*, 2014, 74: 16~21.
- [44] Liu Y, Li Y, Chen H, Yang G, Zheng X, Zhou S. *Carbohydr Polym*, 2014, 104: 101~108.
- [45] Pattanashetti N A, Heggannavar G B, Kariduraganavar M Y. *Procedia Manufacturing*, 2017, 12: 263~279.
- [46] 郝来顺,云鹏,王元斗,张冠宏,邢泉生,陈阳生,宿烽. *中国生物工程杂志*, 2018, 38: 76~81.
- [47] 孙芙蓉,何屹,魏燕红,李娟娟,赵丽娟. *塑料工业*, 2017, 45: 5~8.
- [48] Jing X, Mi H Y, Huang H X, Turng L S. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2016, 64: 94~103.
- [49] Joo Y S, Cha J R, Gong M S. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 91: 426~435.
- [50] Hsiao S H, Hsu S H. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 29273~29287.
- [51] Ratnakar A, Prasad K H, Vivekananthan S, Karthika P C, Kumar A. *Mater Today: Proc*, 2016, 3: 4052~4057.

A Review of Polyurethane Composite Materials in Biomedical Application

HE Zhi-ying, CAO You-ming^{*}, HONG Shu-da, ZENG Liu-hui

(School of Materials and Energy, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China)

Abstract: Polyurethane (PU), an organic polymer composite material with the superior properties, is currently one of the most widely used polymers with viscoelasticity and biodegradability. PUs have been a hot topic surface materials, coatings, packaging materials, indoor floors of buildings, artificial leather and biomedicine, due to its excellent mechanical properties, abrasion resistance, workability and flexibility. Among them, the most forward-looking is that the application as a functional material in the biomedical field, such as artificial organs, tissue engineering scaffolds, wound dressings, medical membranes, and three-dimensional cell culture substrates. Based on this, this paper reviews its research progress and advanced applications in the biomedical field at home and abroad, and looks forward to its future development direction.

Key words: Polyurethane; Tissue engineering; Antibacterial; Biomedical applications