

生物材料表面高分子改性的研究进展

王 蕾¹, 张思炫¹, 杨 贺¹, 唐增超², 李 丹¹, 陈 红^{1*}

(1. 苏州大学材料化学与化工学部, 苏州 215123; 2. 江苏百赛飞生物科技有限公司, 苏州 215123)

摘要:生物材料的表面性质对其生物相容性和生物学功能的实现具有决定性的作用。通过高分子改性的方法可以赋予材料表面多样化的界面性质, 并且可以通过反应活性单元和功能性单元的引入实现材料表面的多功能集成, 最终决定生物材料的应用。本文综述了高分子改性生物材料表面的相关研究和最新进展, 以及目前该领域存在的一些挑战。

关键词:生物材料; 表面改性; 高分子改性

引言

生物材料在应用过程中首先是通过材料的表面与其接触的生物环境发生相互作用, 并基于这种相互作用诱导相关生物学活性, 进而实现特定的生物功能^[1~3]。由此可见, 各种生物材料能否成功应用, 很大程度上取决于材料表面的生物学性能, 即表面的生物相容性和生物功能诱导性^[4~6]。然而, 绝大多数生物材料表面都缺乏良好的生物相容性, 在直接应用时往往会引起严重的机体排异反应, 最终导致其应用失败。因此, 通过表面改性来改善材料的生物相容性, 甚至引入特定的生物功能诱导活性, 是生物材料发展的关键环节。

目前已发展出多种生物材料表面改性策略用以提高材料表面的生物学性能。其中, 采用高分子改性生物材料表面可以更加有效地实现对材料表面的覆盖和修饰。分子链的柔顺性不仅可以赋予表面更加多样化的界面性能, 还可以通过合理的设计在分子链中引入丰富的反应活性或功能性基元, 有利于实现表面性质的精细可调以及多功能集成。本文综述了高分子改性生物材料表面领域的相关研究和最新进展, 具体从生物材料表面高分子改性方法、高分子改性表面的设计策略、功能性高分子改性表面的应用三个方面展开讨论。

1 生物材料表面高分子改性方法

高分子改性生物材料表面的方法主要分为物理方法和化学方法两大类, 其中化学法主要包括表面化学接枝、超分子组装和通用性聚合物涂层。

1.1 物理法

通过物理法将高分子修饰到生物材料表面的方法有物理涂覆法和物理共混法。物理涂覆法是利用高分子良好的成膜性将高分子涂覆到材料表面形成聚合物薄膜^[7]。物理共混法则是在材料本体内混入高分子改性剂, 通过分子运动迁移到材料表面从而改变材料的表面性质^[8~9]。

物理改性获得高分子修饰生物材料表面的方法具有操作简单、成本低廉等优点。然而, 在物理改性方法中, 由于聚合物与材料表面的结合力比较弱, 导致改性表面容易出现聚合物的脱落, 存在改性效果持

10.14028/j.cnki.1003-3726.2019.02.005

收稿: 2018-11-27; 修回: 2018-12-05;

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(21334004), 国家重点研发计划(2016YFC1100402)以及江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20180849)资助;

作者简介: 王蕾(1987—), 女, 助理研究员, 主要从事生物材料表面与生物大分子相互作用研究;

* 通讯联系人, E-mail: chenh@suda.edu.cn.

久性差等问题,从而限制其应用推广。

1.2 表面聚合物接枝

通过表面聚合物接枝以改性材料表面的方法大体可以分为“接枝到表面”法(“grafting to”)和“从表面接枝”法(“grafting from”)(见图 1)^[10]。

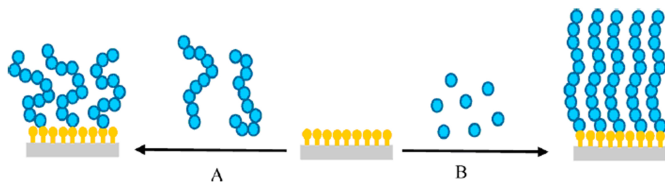


图 1 聚合物刷制备示意图

(A)“接枝到表面”法和(B)“从表面接枝”法^[10]

Figure 1 Schematic illustration of the preparation of polymer brushes via

(A) “Grafting to” and (B) “Grafting from”^[10]

“接枝到表面”法是通过聚合物链末端或侧链的反应活性基团与材料表面特定化学组分之间的化学反应将聚合物接枝到材料表面,如图 1(A)所示。通过“接枝到表面”法制备聚合物刷常用的化学反应包括金-硫键自组装法、硅烷化法、点击化学法^[11]、光化学接枝法^[12]等。例如,采用双官能度的二异氰酸酯分子活化聚氨酯材料表面后,可以进一步接枝链末端含有羟基的聚乙二醇(PEG)分子^[13]。“接枝到表面”法可以使大分子链以共价键的方式连接到基材表面,改性表面较物理法更为稳定,但是由于聚合物链之间的空间位阻效应,难以达到较高的接枝密度,接枝层厚度一般只能达到数纳米。

近年来,“从表面接枝”法(“grafting from”)制备聚合物刷受到越来越广泛的关注^[14]。“从表面接枝”法首先将反应活性种(引发剂)以化学键接枝到基材表面,而后在表面原位引发单体聚合生成高分子链,如图 1(B)所示。这种方法首先需要在材料表面形成含有可引发聚合反应的活性种,例如,通过等离子体处理在材料表面产生自由基或过氧化物,然后将材料置于含有单体的溶液中,在一定条件下引发聚合形成聚合物链;还可以先在材料表面固定引发剂分子或可进行聚合的分子,或者在材料的制备过程中就添加可以引发聚合的分子,例如,将含有双键的引发剂分子混入聚二甲基硅氧烷(PDMS)中,经过交联固化,使引发剂固定在 PDMS 弹性体的本体和表面,进而引发单体在 PDMS 表面的聚合^[15]。据文献报道,绝大多数聚合技术,包括普通自由基聚合、“活性”开环聚合、“活性”阴离子聚合、“活性”阳离子聚合、氮氧自由基调控聚合、可逆加成-断裂链转移聚合^[16]、原子转移自由基聚合^[17]、光引发转移终止剂引发聚合^[8]等,都可应用于“从表面接枝”技术,获得修饰层厚度可控以及性能可调的表面。与“接枝到表面”法相比,“从表面接枝”法用于接枝聚合的单体体积小,容易扩散到基体表面发生链增长反应,从而容易获得较高的接枝密度。

1.3 超分子组装

超分子组装通常是指由两种或两种以上分子依靠分子间相互作用自发结合在一起,形成复杂有序的聚集体,是一种基于非共价键的多分子体系。近几年,超分子组装在分子器件、生命科学、材料科学等领域受到越来越广泛的关注。超分子化学为高分子在材料表面的修饰提供了更多多样化的形式,并且具有操作过程简单、条件温和等优点。

层层自组装是一种典型的表面超分子组装方式。利用层层自组装将聚合物修饰到材料表面的主要原理是聚合物在材料表面的逐层交替沉积,即通过溶液中聚合物与基材表面功能基团的弱相互作用(如静电相互作用、氢键、配位键等),驱使聚合物自发地在基材表面缔合形成结构完整、性能稳定、具有某种特定功能的聚合物薄膜。影响层层自组装聚合物膜形成的因素包括溶液的离子强度、pH 值、溶剂性质、聚电解质浓度以及分子量、基材表面电荷密度和吸附时间等,合理利用这些因素可以精确调控层层自组装膜的厚度。由于大部分生物分子都是聚电解质,因此可以直接通过层层组装的方式引入修饰层,从而

赋予表面生物活性。例如,将白蛋白和肝素依次交替吸附在聚醚砜(PES)材料表面,有效提高了材料表面的血液相容性^[19]。计剑课题组利用层层自组装技术发展了多种生物功能表面。例如,他们基于静电相互作用在材料表面交替组装聚乙烯亚胺(PEI)和聚丙烯酸(PAA),并利用组装层的多孔结构负载药物,从而获得一种具有自修复功能的药物洗脱涂层^[20]。此外,他们还在硬质基材上制备了聚赖氨酸和透明质酸的层层自组装膜,通过控制组装层厚度而获得一系列硬度不同的表面,进而调控内皮细胞在表面上的迁移和增殖行为^[21]。

近年来,基于主客体相互作用的表面超分子组装技术在材料表面改性中应用广泛,尤其是基于主体分子 β -环糊精(β -CD)和客体分子金刚烷(Ada)的主客体相互作用(见图 2)^[22]。一种策略是在材料表面形成含主体分子的修饰层,然后组装标记了客体分子的功能性聚合物,通过聚合物链引入活性单元,放大材料表面的生物学活性。赵长生课题组基于这种方法制备了一系列生物活性表面。例如,他们制备了三种含客体分子金刚烷的功能性聚合物,然后通过主客体相互作用将其组装到 β -CD 的 PES 膜上,分别获得了具有抗凝血、抗污以及抗菌的 PES 膜^[23]。另一种策略是先在材料表面引入含大量金刚烷客体的聚合物层,然后通过主客体相互作用将修饰有生物功能性的 β -CD 衍生物固定在材料表面。这种方法的优点在于可以将 CD 作为多价态生物功能分子修饰的模板,可逆高效地实现生物材料表面的多价态生物功能分子修饰。例如,本课题组首先通过自由基聚合在聚氨酯表面引发含金刚烷的单体和聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(NIPAAm)单体的共聚,而后通过主客体相互作用引入生物素修饰的 β -CD 衍生物,从而构建了能够温控结合亲和素,且能够循环重复利用的生物识别平台^[24]。采用类似的方式,在聚氨酯表面引入赖氨酸修饰的环糊精衍生物(CD-Lys),或磺酸基修饰的 CD(CD-SO₃Na),制备了多功能血液相容性聚氨酯表面^[25]。

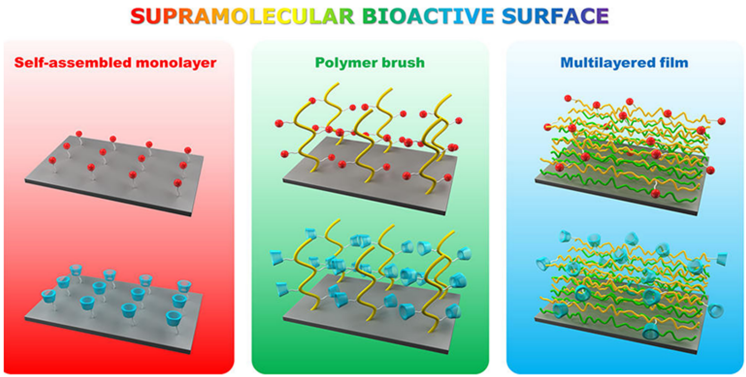


图 2 通过 β -CD 主客体相互作用构建超分子生物活性表面的策略^[22]

Figure 2 Fabrication of supramolecular bioactive surfaces via β -CD-based host-guest interactions^[22]

1.4 通用性聚合物涂层

大多数表面修饰分子都要针对指定的基材“量身定制”,一种普遍适用于多类型基材的修饰分子一直是表面改性领域所追求的目标。近年来,一些基于仿生化学结构或直接取用生物分子的普适的表面修饰策略受到广泛关注和研究^[26]。

仿生聚多巴胺粘附涂层是目前最为广泛应用的普适性表面改性策略(见图 3)^[26,27]。多巴胺可以以自聚的方式生成聚多巴胺(PDA)并沉积在几乎任何材料(如金属、陶瓷、聚合物)表面。此外,聚多巴胺修饰层上存在丰富的反应位点(如邻酚羟基、醌基等功能基团),能与氨基和巯基等官能团反应^[28]。研究者们或通过在多巴胺分子结构中引入多种生物功能基团直接涂覆,或通过二次修饰引入生物活性分子,制备出具有抗生物粘附、抗菌、调控细胞行为等多种生物功能的聚合物涂层^[29,30]。此外,一些多巴胺衍生物(如 3,4-二羟苯基丙氨酸、含氟多巴胺衍生物等)^[31]、含有邻苯二酚官能团的聚合物、仿贻贝粘附蛋白树枝状聚合物^[32]以及植物多酚类物质^[33]均成功应用于在生物材料表面形成粘附层。然而,多巴胺自聚

后生成的有色物质会对材料本体的透明性等造成一定的影响,从而限制了其进一步的应用。此外,在生物体内复杂的环境中,PDA 的稳定性等问题仍需进一步验证。

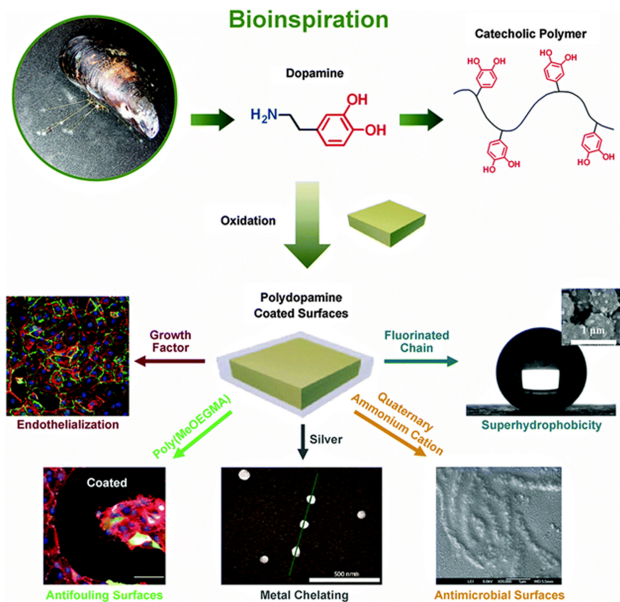


图 3 仿贻贝聚多巴胺多功能通用性涂层^[26]

Figure 3 Mussel-inspired polydopamine as universal multifunctional coatings^[26]

蛋白质可以通过范德华力、离子或静电作用、氢键和疏水作用等多重相互作用吸附在材料表面形成粘附层,因此也常用于材料表面改性^[34,35]。例如,Genzer 等采用化学和热变形技术在疏水材料表面(主要为聚丙烯)吸附一系列蛋白质(包括 α -乳白蛋白、溶菌酶、纤维蛋白原、大豆球蛋白和 β -伴大豆球蛋白),基材表面的亲水性得到显著改善。杨鹏等提出通过操控溶菌酶相转变过程来实现其在各种材料表面的可控组装与黏附,提供了一种普适和稳定的功能性涂层制备技术(见图 4)^[36]。此外,该涂层本身还具有广谱抗菌性能、低细胞毒性和优异的血液相容性^[37]。在此基础上,李建树等通过静电相互作用将还原溶菌酶和聚磷酸盐交替沉积在钛金属材料表面,获得抗菌、促进小鼠成骨细胞样细胞(MC3T3-E1)黏附、增殖和分化的表面^[38]。其内在的蛋白质属性可克服聚多巴胺涂层有色、沉积表面粗糙、粘附强度易受基底性质影响等缺点,因此,开发基于溶菌酶的功能性聚合物涂层材料对于发展绿色、环保和可持续发展的生物材料新体系具有重要意义。

2 高分子改性表面的设计策略

生物材料的表面修饰和改性不仅能够改善生物材料的生物相容性,还可以给生物材料带来新的性能和功能,如抗污性能、抗凝血性、抗菌性、促组织细胞粘附、生物响应性等。根据目的和功能的不同,可以将高分子改性表面的设计分为生物惰性表面、生物活性表面和环境响应性表面。

2.1 生物惰性表面

生物惰性表面,又称为抗污表面,指的是可以抵抗蛋白质和细胞等生物物质吸附的表面。生物材料的生物相容性问题通常都是由材料表面与这些生物物质之间的非特异性相互作用所引发的,表面抗非特异性蛋白质吸附是实现材料生物相容性的关键。例如,植入材料在接触血液时,往往在极短的时间内引发血浆蛋白质在材料表面的非特异性吸附,形成的蛋白质吸附层会进一步引发血小板的黏附与激活、凝血反应以及后续的免疫反应等。

获得生物惰性表面的最有效方法之一是在材料表面修饰生物惰性高分子,避免生物物质在材料表面

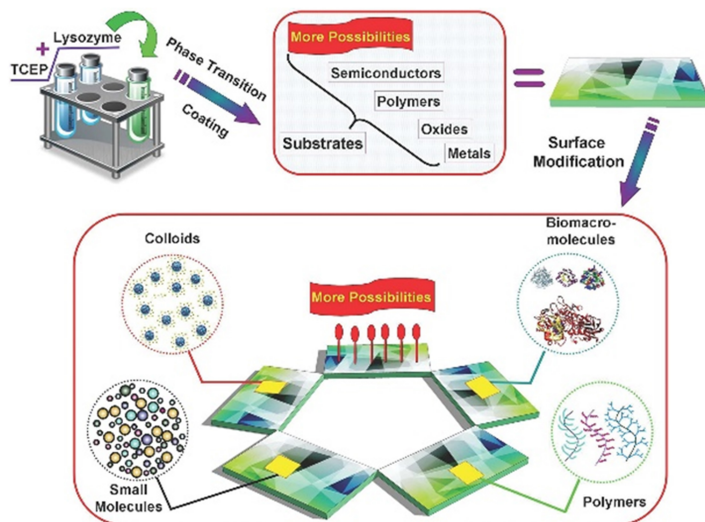


图4 基于溶菌酶相转变过程实现表面改性示意图^[36]

Figure 4 The schematic process to prepare lysozyme phase transition coating for surface modification^[36]

的非特异性吸附。由于蛋白质吸附是很多材料表面引发不良生物学反应的根本,因此,关于生物惰性表面在抗蛋白质吸附方面的研究最为广泛。目前用于降低材料表面蛋白质吸附的惰性高分子主要包括两大类:一类是亲水性聚合物,如 PEG 及其衍生物、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)和聚甲基丙烯酸-2-羟乙酯(PHEMA)等^[39];另一类是两性离子聚合物,如聚(2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱)(PMPC)、聚(羧酸甜菜碱甲基丙烯酸酯)(PCBMA)及聚(磺基甜菜碱甲基丙烯酸酯)(PSBMA)等^[40]。

在早期的研究中,PEG 改性的表面被认为是生物惰性表面的金标准。PEG 链柔顺性所带来的体积排斥效应和 PEG 亲水性所形成的致密水合层可以赋予表面优异的抗蛋白质吸附能力^[41]。有研究提出,PEG 在体内环境中的长期稳定性还有待进一步考证^[42~44],抗 PEG 抗性的出现也需要引起重视^[45]。近年来,含有磷酸胆碱或甜菜碱单元的两性离子聚合物受到广泛关注。Ishihara 等首次合成含磷酸胆碱的单体 2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(MPC),通过表面引发聚合的方法将其修饰到材料表面,赋予表面优异的抗蛋白吸附能力^[46]。随后,Jiang 等发展的甜菜碱类两性离子聚合物刷表面更是表现出“超低”蛋白吸附量,例如,含羧基甜菜碱的聚合物修饰的材料表面从血浆中吸附的总蛋白质量可低至 $1\text{ng}/\text{cm}^2$ ^[47]。在两性离子聚合物抗蛋白质吸附的机理研究上,Kitano 等提出,两性离子类物质的强蛋白质排斥性是由于其结合的水能够很好地保持其在液体中的状态^[48]。Ishihara 等还提出,两性离子聚合物所结合的水是高度运动的,不断快速地与周围自由水分子之间进行交换,从而削弱了蛋白质与聚合物的相互作用^[49]。

2.2 生物活性表面

生物材料根据其应用场景的不同,往往对其生物功能有不同的要求。例如,血液接触材料往往需要其表面具有抗凝血活性;组织工程材料需要其表面具有诱导细胞粘附和生长的功能。在这种情况下,单纯的生物惰性表面已不能满足其应用需求。为了使材料表面能够主动诱导有利的生物学活性,往往在表面固定具有特定活性的生物分子,如多肽、蛋白质、多糖和核酸等。

材料表面固定生物活性分子的实际效果取决于活性分子在表面的结合量以及活性的保持情况。固定生物活性分子的常用策略是以生物惰性高分子作为间隔臂链接生物活性分子,这样不但可以阻抗非特异性黏附,而且亲水性高分子有利于生物分子的活性保持。在这一策略中,需要注意的是惰性高分子间隔臂分子量的选择。例如,本课题组利用不同长度 PEG 间隔臂在聚氨酯表面固定纤溶酶原亲和性配体 ϵ -赖氨酸(ϵ -Lys),发现短链 PEG 比长链 PEG 具有更快的纤溶酶原结合速率^[50]。此外,采用“从表面接枝”法接枝侧链带活性基团的高分子,还可以大幅提升生物活性分子的表面密度^[51]。

2.3 环境响应性表面

理想的生物材料应效仿生物体功能调节机制,即通过感知特定的微环境变化,进而做出相应的功能响应。环境响应性表面,又称智能表面,是一种能够感觉周围环境变化,并且针对环境的变化能采取响应性对策,具有类似于生物体所具有的各种功能的“活”的材料表面。这种功能化的表面能够响应外部环境条件的变化,具有“开关性”和“可逆性”特点,在生物分子分离纯化、组织工程、生物传感器、微流控装置等领域有着十分诱人的应用前景。

获得环境响应性表面的最有效途径是在材料表面修饰具有环境响应性的高分子,在该方面,温度响应性表面的研究最为广泛。聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAAm)是目前研究最为成熟的温度响应性高分子,将 PNIPAAm 固定在基材表面后,当温度在其低临界溶解温度(LCST,约 32℃)附近变化时,改性表面浸润性的会发生响应性的亲水性-疏水性转变,进而导致表面对蛋白质的黏附性的改变。Okano 研究小组在 1993 年开创性地提出利用 PNIPAAm 改性表面作为细胞培养基材,发展了细胞层组织工程(cell-sheet tissue engineering)这一领域(见图 5)^[52]。他们将 PNIPAAm 接枝到组织培养聚苯乙烯(TCPS)表面,利用高温下 PNIPAAm 表面为疏水性时培养组织细胞,而后通过简单地降低培养温度,使细胞从表面脱附下来。目前,已有多种细胞能够通过该表面得以成片脱除并应用于后续的组织修复。在调控蛋白质吸附方面,本课题组在具有纳米级拓扑结构的硅纳米线阵列(SiNWAs)表面接枝了 PNIPAAm,利用变性的蛋白质相对于正常蛋白质疏水性更高这一特性,实现了选择性分离变性蛋白质的目的^[53]。

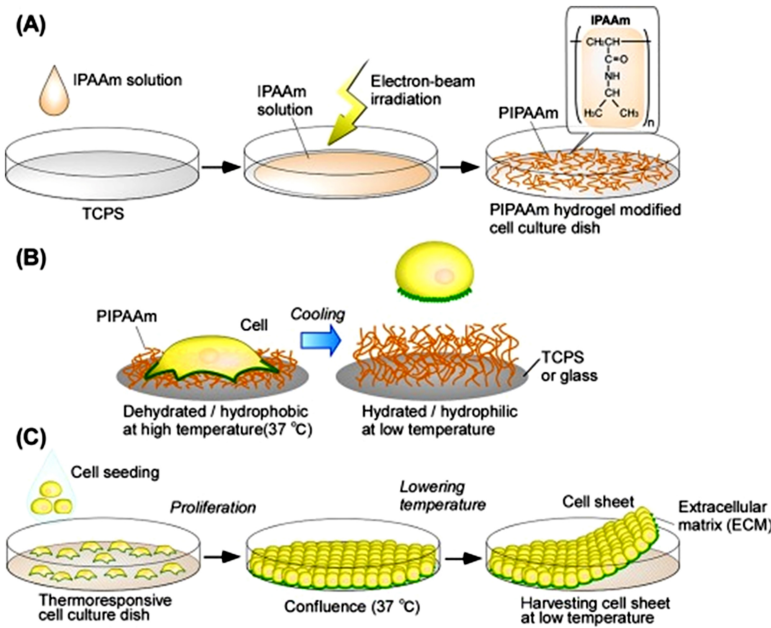


图 5 细胞层的制备过程示意图

(A)PNIPAAm 改性细胞培养板,(B)温度控制细胞粘附和脱附,(C)通过温度响应性细胞培养板制备细胞层^[52]
Figure 5 Cell sheet fabrication

(A) preparation of PNIPAAm hydrogel modified cell culture dish, (B) temperature-dependent cell adhesion and detachment and (C) cell sheet fabrication using thermoresponsive cell culture dish^[52]

本课题组构建了一系列基于环境响应性高分子改性的“杀菌-释菌”(Kill-Release)智能抗菌表面^[54,55]。例如,在表面引入含苯硼酸(PBA)单元的糖响应性聚合物刷,通过 PBA 与 β -CD 大口端的仲羟基之间的动态共价键引入抗菌成分,使用含有顺式二醇结构的分子(与 PBA 之间有更强的结合强度,如果糖)处理以释放杀死的细菌^[56]。这类表面不仅能够高效地杀死黏附在表面的细菌,同时还可以在一个

适当的刺激下释放死细菌及其碎片,使表面恢复清洁,从而保持长期有效的抗菌活性。

酶响应性也是生物体调节功能的主要方式之一。本课题组效仿止血过程中凝血和纤溶调节机制,制备了一种具有凝血酶响应性的聚合物纤溶纳米胶囊,并将其修饰在生物材料表面,进而实现了一种具有血栓应激性的纤溶功能表面^[57]。该表面在没有凝血酶存在的情况下保持生物惰性,一旦凝血反应启动并产生凝血酶,则能够响应性激活纤溶功能,溶解初步形成的血栓。

3 功能性高分子改性表面的应用

肝素是应用最广泛的具有抗凝血功能的天然高分子,所以很多研究是在材料表面修饰肝素,获得具有抗凝血功能的肝素化表面。但是,天然肝素存在体内循环时间短和生物活性低等各种问题,因此越来越多的研究关注于利用高分子结构的可设计性和灵活性来制备类肝素高分子,并用以改性材料表面。例如,赵长生课题组在聚醚砜膜的结构中引入磺酸基团和羧酸基团,这种修饰了类肝素聚合物的表面具有与天然肝素相当的抗凝血效果,同时可以有效降低非特异性蛋白质吸附和血小板的粘附与激活^[58,59]。然而,凝血反应总是不可避免的会发生,构建具有初生血栓溶解功能的表面同样十分迫切。本课题组模拟人体纤维蛋白凝块自发激活纤溶系统的过程,通过 PHEMA 间隔臂在材料表面固定 ϵ -Lys,改性表面在排斥非特异性蛋白吸附的同时,可以选择性吸附纤溶系统的核心蛋白质纤溶酶原(Plg),进而溶解初生血栓^[60,61]。而通过含乙烯基的 ϵ -Lys 单体(LysMA)与 HEMA 单体在材料表面的共聚进一步提高了 ϵ -Lys 的表面密度,表面的纤溶活性更高^[62]。基于这种策略在聚氨酯表面共聚甲基丙烯酸寡聚乙二醇酯(OEGMA)和 LysMA,并共价结合具有原位催化亚硝基硫醇(RSNO)释放一氧化氮能力的硒代胱胺,从而模拟内皮细胞通过持续释放一氧化氮来达到抗血栓和抗炎症的功能(见图 6)^[63]。

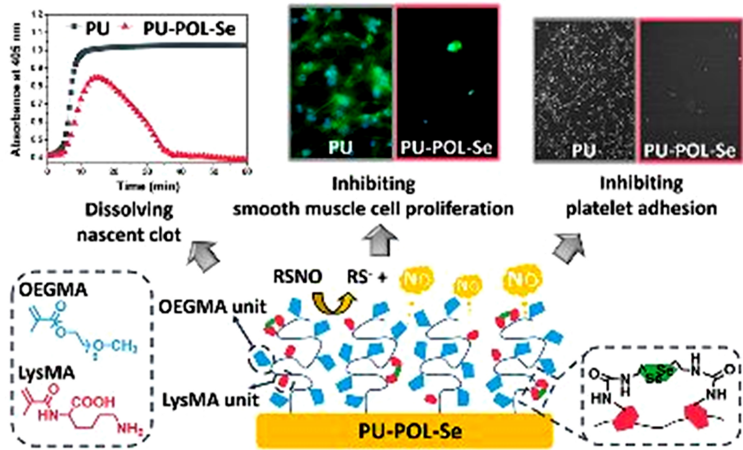


图 6 基于含 ϵ -Lys 聚合物和硒代胱胺的纤溶及一氧化氮释放双功能聚氨酯表面^[63]
Figure 6 Polyurethane surface with dual fibrinolytic and nitric oxide generating functions based on poly (ϵ -LysMA) and selenocystamine^[63]

在抗菌方面,2001 年 Tiller 等首次报道了基于季铵盐类高分子改性抗菌表面^[64],之后研究者们开发了多种具有不同抗菌活性的阳离子高分子改性表面^[65]。然而,阳离子型高分子虽然具有较高的杀菌活性,但同时也对哺乳动物细胞存在相对较高的细胞毒性,如何提高该类聚合物的长效抗菌性并降低细胞毒性是实现其应用需要解决的重要问题^[66]。细菌的耐药性是另一个抗菌高分子领域需要亟待解决的问题。王树等在聚对苯乙炔侧链上引入带正电的铵盐结构杀菌。葫芦脲与聚对苯乙炔的超分子作用会屏蔽铵盐的抗菌作用,竞争分子金刚烷胺的加入又可以恢复抗菌功能^[67]。这种能够在特定的条件下打开或者关闭抗菌活性的聚合物或许有助于缓解日趋严重的细菌耐药性问题。通过亲水性/正电荷亚基和疏水性亚基的结合可以获得一类模拟宿主防御肽的抗菌聚合物^[68,69]。利用这类抗菌聚合物的改性可以赋

予表面高效和广谱的抗菌功能,有效避免细菌耐药性的产生^[70]。

调控细胞在材料表面的粘附、取向、迁移和分化等行为是生物医学工程、组织工程、基于细胞的生物检测等研究领域的共性关键科学问题。聚合物分子不但可以作为介质实现细胞调控分子在材料表面的固定^[71],还可以通过分子设计,直接在材料表面上模仿具有细胞调控功能的生物分子。例如,本课题组通过拆分和重组的概念将肝素拆分成“糖单元”和“磺酸单元”,以甲基丙烯酰胺葡萄糖胺(MAG)和对苯乙烯磺酸钠(SS)作为基元合成了一系列肝素类似物改性的表面,该表面表现出优异的促进血管内皮细胞粘附和增殖、抑制平滑肌细胞粘附和增殖等性能^[72]。通过对聚合物材料本体结构的设计,还可以赋予表面以可调的机械性能(软或硬)^[73,74],进而调控细胞的界面行为。例如,人骨髓间充质干细胞(hMSCs)在具有不同硬度的聚丙烯酰胺(PAAm)表面的分化行为具有显著差异。和大脑硬度接近的软性基材($\sim 0.3\text{kPa}$)倾向于诱导 hMSCs 向神经方向分化;和胶原骨硬度接近的硬性基材($\sim 35\text{kPa}$)倾向于诱导 hMSCs 的成骨分化^[74]。此外,通过在材料表面构筑聚合物刷微区或梯度,还可以调控细胞的有序排列和取向^[75],或引导细胞的迁移和分化。例如,高长有团队在材料表面引入梯度分布的半乳糖修饰的超支化聚合物(LA-HPMA)和 PEG,从而在表面形成梯度变化的微纳米拓扑结构,进而引导细胞在材料表面的迁移和分化(见图 7)^[76~79]。

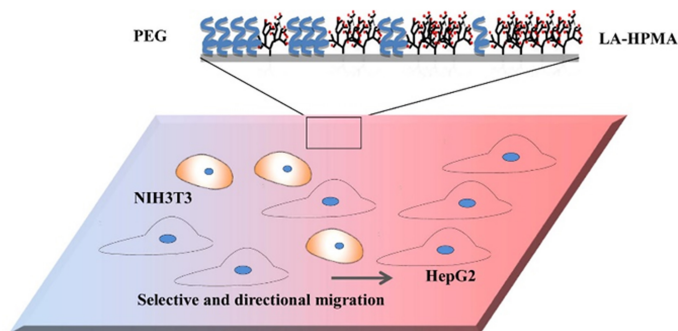


图 7 通过梯度分布高分子 LA-HPMA 和 PEG 的改性选择性控制肝细胞在材料表面的定向迁移^[76]

Figure 7 Schematic illustration showing the selective and directional migration of hepatocytes over fibroblasts controlled by the complementary density gradient of LA-HPMA and PEG^[76]

4 结论和展望

尽管高分子改性生物材料表面的研究已经取得了长足的发展,但是仍然存在很多问题和挑战,包括对表面接枝聚合物的准确表征,对改性表面蛋白质吸附行为的表征,以及如何实现生物材料表面高分子改性方法的普适性和产业化发展等。

对生物材料表面接枝聚合物的准确表征可以为后续生物活性的产生提供有力的解释证据。虽然目前已经发展了一些针对材料表面接枝改性的表面分析仪器,然而,这些分析检测手段仅提供材料表面接枝聚合物的间接表征信息。同样,通过溶液中聚合物的信息间接表征表面接枝聚合物也具有一定的争议,而将接枝聚合物解离并收集检测的方法往往受到聚合物收集量和结构以及基材类型的限制。单分子力谱(提供高分子的弹性等信息)和单分子荧光光谱(提供高分子构象)等技术的发展,进一步丰富了表面聚合物的表征,但这些方法对所采用的测试仪器或测试人员的要求较高。由此可见,如何对表面接枝聚合物的化学结构、分子量以及聚合物在表面的接枝密度等进行直接的精确表征一直是高分子表面分析表征的难题,建立和完善普适性的表面接枝聚合物表征新方法是表面接枝聚合物表征的研究方向。同时,充分利用计算机模拟在表面聚合物表征中的优势,能够辅助验证表面接枝接枝聚合物的准确表征方法的可靠性。

改性表面蛋白质吸附行为的表征也是实现材料功能的关键环节。目前常用的测试蛋白质吸附量的方法包括石英晶体微天平(QCM)和表面等离子体共振(SPR),而这两种方法在测试结果上往往存在较大的差异,在一些特殊体系中可能会造成假象。除此之外,材料表面蛋白质的吸附往往会造成其构象的改变,进而影响蛋白质活性及其后续的生物学功能,因此对蛋白质吸附构象的研究同样重要。然而,表面吸附的蛋白质通常吸附量有限,通过常规的蛋白质构象测试方法圆二色谱(CD)很难达到检测限,导致对蛋白质吸附构象的测试更为复杂和困难。由此可见,现有的蛋白质吸附检测手段还远远不能满足目前生物材料的发展需求。

虽然目前已经发展出多种类型的表面高分子改性方法,但是绝大多数方法都存在改性过程复杂和条件苛刻等方面的问题,距离真正的产业化还具有一定的差距。因此,在生物材料的高分子改性领域,不仅要重视表面改性的基础研究,同时还需要充分考虑基础研究与产业化的结合,致力于解决当前生物材料中存在的实际问题,促进我国生物材料的产业化发展。

参考文献:

- [1] Anderson J M. *Annu Rev Mater Res*, 2001, 31: 81.
- [2] Ratner B D, Bryant S J. *Annu Rev Biomed Eng*, 2004, 6: 41.
- [3] Huebsch N, Mooney D J. *Nature*, 2009, 462: 426.
- [4] Meyers S R, Grinstaff M W. *Chem Rev*, 2012, 112: 1615.
- [5] Adipurnama I, Yang M-C, Ciach T, Butruk-Raszeja B. *Biomater Sci*, 2017, 5: 22.
- [6] Hetemi D, Pinson J. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 5701.
- [7] Ryu D Y, Shin K, Drockenmuller E, Hawker C J, Russell T P. *Science*, 2005, 308: 236.
- [8] Xu M, Qiu J, Lin Y, Shi X, Chen H, Xiao T. *Colloids Surf B*, 2010, 80: 200.
- [9] Xu H, Luan Y, Wu Z, Li X, Yuan Y, Liu X, Yuan L, Li D, Chen H. *Chin J Chem*, 2014, 32: 44.
- [10] Zhao B, Brittain W J. *Prog Polym Sci*, 2000, 25: 677.
- [11] Nebhani L, Barner-Kowollik C. *Adv Mater*, 2009, 21: 3442.
- [12] McClung W G, Clapper D L, Hu S P, Brash J L. *J Biomed Mater Res*, 2000, 49: 409.
- [13] Chen H, Hu X, Zhang Y, Li D, Wu Z, Zhang T. *Colloids Surf B*, 2008, 61: 237.
- [14] Zoppe J O, Ataman N C, Mocny P, Wang J, Moraes J, Klok H A. *Chem Rev*, 2017, 117: 1105.
- [15] Xiong X, Wu Z, Pan J, Xue L, Xu Y, Chen H. *J Mater Chem B*, 2015, 3: 629.
- [16] Boyer C, Bulmus V, Davis T P, Admiral V, Liu J, Perrier S. *Chem Rev*, 2009, 109: 5402.
- [17] Pyun J, Kowalewski T, Matyjaszewski K. *Macromol Rapid Commun*, 2003, 24: 1043.
- [18] Wang P, Dong Y, Lu X, Du J, Wu Z. *Polym Chem*, 2016, 7: 5563.
- [19] Sperling C, Houska M, Brynda E, Streller U, Werner C. *J Biomed Mater Res A*, 2006, 76A: 681.
- [20] Chen X, Ren K, Zhang J, Li D, Zhao E, Zhao Z J, Xu Z, Ji J. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 7470.
- [21] Chang H, Liu X, Hu M, Zhang H, Li B, Ren K, Boudou T, Albigesrizo C, Picart C, Ji J. *Biomacromolecules*, 2016, 17: 2767.
- [22] Zhan W, Wei T, Yu Q, Chen H. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 36585.
- [23] Deng J, Liu X, Zhang S, Cheng C, Nie C, Zhao C. *Langmuir*, 2015, 31: 9665.
- [24] Shi X, Chen G, Yuan L, Tang Z, Liu W, Zhang Q, Haddleton D M, Chen H. *Mater Horiz*, 2014, 1: 540.
- [25] Gu H, Chen X, Yu Q, Liu X, Zhan W, Chen H, Brash J L. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 604.
- [26] Wei Q, Haag R. *Mater Horiz*, 2015, 2: 567.
- [27] Lee H, Dellatore S M, Miller W M, Messersmith P B. *Science*, 2007, 318: 426.
- [28] Liu M, Zeng G, Wang K, Wan Q, Tao L, Zhang X, Wei Y. *Nanoscale*, 2016, 8: 16819.
- [29] Sedó J, Saiz-Poseu J, Busqué F, Ruiz-Molina D. *Adv Mater*, 2013, 25: 653.
- [30] Yang Y, Qi P, Wen F, Li X, Xia Q, Maitz M F, Yang Z, Shen R, Tu Q, Huang N. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 14608.
- [31] Sun P, Lu H, Yao X, Tu X, Zheng Z, Wang X. *J Mater Chem*, 2012, 22: 10035.
- [32] Wei Q, Achazi K, Liebe H, Schulz A, Noeske P-L M, Grunwald I, Haag R. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 11650.
- [33] Sileika T S, Barrett D G, Zhang R, Lau K H A, Messersmith P B. *Angew Chem*, 2013, 125: 10966.
- [34] Goli K K, Rojas O J, Özcam A E, Genzer J. *Biomacromolecules*, 2012, 13: 1371.

- [35] Salas C, Genzer J, Lucia L A, Hubbe M A, Rojas O J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5: 6541.
- [36] Wu Z, Yang P. *Adv Mater Interfaces*, 2015, 2: 1400401.
- [37] Gu J, Su Y, Liu P, Li P, Yang P. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 198.
- [38] Xu X, Zhang D, Gao S, Shiba T, Yuan Q, Cheng K, Tan H, Li J. *Biomacromolecules*, 2018, 19: 1979.
- [39] Chen S, Li L, Zhao C, Zheng J. *Polymer*, 2010, 51: 5283.
- [40] Carino G P, Jacob J S, Mathiowitz E. *J Controlled Release*, 2000, 65: 261.
- [41] Furtado S, Abramson D, Burrill R, Olivier G, Gourd C, Bubbers E, Mathiowitz E. *Int J Pharm*, 2008, 347: 149.
- [42] Kawai F. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2002, 58: 30.
- [43] Sharma S, Johnson R W, Desai T A. *Langmuir*, 2004, 20: 348.
- [44] Andersen A J, Windschiegl B, Ilbasmis-Tamer S, Degim I T, Hunter A C, Andresen T L, Moghimi S M. *Nanomedicine*, 2013, 9: 469.
- [45] Zhang P, Sun F, Liu S, Jiang S. *J Controlled Release*, 2016, 244: 184.
- [46] Wei F, Shiping Z, Kazuhiko I, Brash J L. *Langmuir*, 2005, 21: 5980.
- [47] Shaoyi J, Zhiqiang C. *Adv Mater*, 2010, 22: 920.
- [48] Hiromi K, Susumu T, Takayuki M, Kohei T, Makoto G I, Masaru T, Mitsuhiro F, Yoshiyuki Y. *Langmuir*, 2005, 21: 11932.
- [49] Inoue Y, Ishihara K. *ACS Symposium*, 2012, 1120: 605.
- [50] Li D, Chen H, Mcclung W G, Brash J L. *Acta Biomater*, 2009, 5: 1864.
- [51] Li D, Chen H, Wang S, Wu Z, Brash J L. *Acta Biomater*, 2011, 7: 954.
- [52] Nagase K, Yamato M, Kanazawa H, Okano T. *Biomaterials*, 2018, 153: 27.
- [53] Hongwei W, Yanwei W, Lin Y, Lei W, Weikang Y, Zhaoqiang W, Dan L, Hong C. *Nanotechnology*, 2013, 24: 105101.
- [54] Yu Q, Wu Z, Chen H. *Acta Biomater*, 2015, 16: 1.
- [55] Wei T, Tang Z, Yu Q, Chen H. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 37511.
- [56] Zhan W, Qu Y, Wei T, Hu C, Pan Y, Yu Q, Chen H. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 10647.
- [57] Li C, Du H, Yang A, Jiang S, Li Z, Li D, Brash J L, Chen H. *Adv Funct Mater*, 2017, 27: 1703934.
- [58] Wang L R, Qin H, Nie S Q, Sun S D, Ran F, Zhao C S. *Acta Biomater*, 2013, 9: 8851.
- [59] He M, Cui X, Jiang H, Huang X, Zhao W, Zhao C. *Macromol Biosci*, 2017, 17.
- [60] Dan L, Hong C, Brash J L. *Colloids Surf, B*, 2011, 86: 1.
- [61] 李丹, 吴静娴, 刘小莉, 栾亚菲, 陈红. *高分子学报*, 2016, 7: 850.
- [62] Tang Z, Liu X, Luan Y, Liu W, Wu Z, Li D, Chen H. *Polym Chem*, 2013, 4: 5597.
- [63] Gu H, Chen X, Liu X, Zhan W, Lyu Z, Yu Q, Wu Z, Chen H. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 980.
- [64] Tiller J C, Liao C J, Lewis K, Klibanov A M. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2001, 98: 5981.
- [65] Jain A, Duvvuri L S, Farah S, Beyth N, Domb A J, Khan W. *Adv Healthcare Mater*, 2014, 3: 1969.
- [66] Muñoz-Bonilla A, Fernández-García M. *Prog Polym Sci*, 2012, 37: 281.
- [67] Bai H, Chen H, Hu R, Li M, Lv F, Liu L, Wang S. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 31550.
- [68] Kuroda K, Caputo G A. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2013, 5: 49.
- [69] 钱宇芯, 张丹丰, 武月铭, 陈琦, 刘润辉. *高分子学报*, 2016: 1300.
- [70] Qian Y, Qi F, Chen Q, Zhang Q, Qiao Z, Zhang S, Wei T, Yu Q, Yu S, Mao Z. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 15395.
- [71] Xu F J, Wang Z H, Yang W T. *Biomaterials*, 2010, 31: 3139.
- [72] Chen X, Gu H, Lyu Z, Liu X, Wang L, Chen H, Brash J L. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 1440.
- [73] Gilbert P M, Havenstrite K L, Magnusson K E, Sacco A, Leonardi N A, Kraft P, Nguyen N K, Thrun S, Lutolf M P, Blau H M. *Science*, 2010, 329: 1078.
- [74] Tsou A D. *Biomaterials*, 2011, 32: 3921.
- [75] Chen L, Xie Z, Gan T, Wang Y, Zhang G, Mirkin C A, Zheng Z. *Small*, 2016, 12: 3400.
- [76] Liang S, Yu S, Zhou N, Deng J, Gao C. *Acta Biomater*, 2017, 56: 161.
- [77] Zhu Y, Mao Z, Gao C. *Biomacromolecules*, 2013, 14: 342.
- [78] Jiang P, Mao Z, Gao C. *Acta Biomater*, 2015, 19: 76.
- [79] Ren T, Shan Y, Mao Z, Gao C. *Biomaterials*, 2015, 56: 58.

Research Progress on the Surface Modification of Biomaterials through Polymers

WANG Lei¹, ZHANG Si-xuan¹, YANG He¹, TANG Zeng-chao², LI Dan¹, CHEN Hong^{1,*}

(1.College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123, China;

2.Jiangsu Biosurf Biotech Company Ltd., Suzhou 215123, China)

Abstract: The surface properties of biomaterials play a decisive role in the realization of their biocompatibility and biological functions. Diversified interface properties can be imparted to the biomaterial surfaces by surface modification through polymers. The introduction of reactive and functional units on those polymer chains could integrate multifunction and ultimately determine the application area of biomaterials. This review summarized the recent developments in the polymer-modified biomaterials surface and its related research and proposed some current challenges in the field.

Key words: Biomaterials; Surface modification; Modification through polymers