

生物可降解医用聚氨酯及其应用

罗 锋,李洁华,谭 鸿*,傅 强

(四川大学高分子科学与工程学院,高分子材料工程国家重点实验室,成都 610065)

摘要:生物可降解医用聚氨酯由于其优良的生物相容性、降解性、功能化修饰和力学性能可调控等优点,逐渐引起研究者的关注,尤其在药物传递和组织工程支架等方面可望具有广阔的应用前景。结合本课题组开展的工作,本文综述了生物可降解医用聚氨酯材料在结构、功能化设计及医学应用上的研究进展,并展望了其在医学材料中的发展前景。

关键词:聚氨酯;生物医用;降解;功能化

引言

随着医疗技术的不断发展,有关生物医用材料的研究越来越受到人们的广泛关注^[1, 2],尤其是生物可降解医用高分子材料在作为组织工程材料、伤口敷料、外科手术缝合线、药物控制释放载体等方面表现出巨大的应用潜力^[3, 4]。理想的生物降解医用高分子材料应具有良好的生物安全性和生物相容性、可控的降解性,以及能满足生物医学功能需要的可加工、易保存性能。已开发的生物降解医用高分子材料主要分为天然降解和合成降解高分子材料^[5]。天然生物降解高分子材料有纤维素、多糖、蛋白质与多肽等。合成生物降解高分子材料有聚乳酸(PLA)、聚己内酯(PCL)、聚乙醇酸(PGA)、聚丁烯琥珀酸(PBS)、聚乙丙交酯(PLGA)、聚氨基酸和聚氨酯等。

聚氨酯(PU)是一类由软硬段交替排列的多嵌段聚合物,分子结构的设计自由度大,可以通过选择特定的单体、调节软硬段的比例,进而设计合成出具有独特化学结构和优异综合性能的高分子合成材料。生物可降解聚氨酯由于其优良的可降解性和安全性,可望在药物释放载体和组织工程等领域有广阔的应用前景^[6~8]。

1 生物可降解医用聚氨酯的结构及类型

聚氨酯通常是由多异氰酸酯、多元醇(或多元胺)与小分子扩链剂通过逐步聚合形成的多嵌段共聚物。其化学结构特征是由柔性链段(软段)和刚性链段(硬段)嵌段而成。合成生物可降解聚氨酯主要是在软段中引入可降解成分,并以低毒、可代谢排出的二异氰酸酯为硬段,通过设计调节软硬段的比例以及种类,从而控制其降解速率、弹性模量、结晶度、抗张强度、杨氏模量等主要性质^[6]。目前,可降解聚氨酯从合成物来源来分主要有两大类^[6, 9]:一类是利用天然高分子中的多元醇(或多元胺),另一类是利用可降解的合成聚合物多元醇(或多元胺),以此来部分或全部代替聚氨酯合成时所用的多元醇原料,从而合成生物可降解型聚氨酯。

1.1 天然高分子基可降解聚氨酯

将多羟基结构的天然高分子作为聚氨酯多元醇组分之一,结合降解无毒、可代谢排出的异氰酸酯,既

10.14028/j.cnki.1003-3726.2017.10.012

收稿:2017-07-28;修回:2017-08-25;

基金项目:国家自然科学基金(51425305,51673126),成都市科技惠民工程(2015-HM01-00389-SF),高分子材料工程国家重点实验室(sklpme2016-2-04,sklpme2016-3-04);

作者简介:罗锋,男,副研究员,主要从事聚氨酯生物医用高分子材料及功能性高分子水凝胶领域的研究工作;

* 通讯联系人,E-mail: hongtan@scu.edu.cn.

能赋予材料降解性能,又具有良好的生物相容性,同时天然高分子的降解产物安全无毒使其可应用于医疗领域^[10, 11]。但天然高分子通常降解速率较快,力学性能较弱。另外,传统的芳香族异氰酸酯的降解产物具有较高的生物毒性,故应选用低毒的脂肪族或氨基酸类异氰酸酯与天然高分子聚合以提高其生物安全性。天然高分子基聚氨酯主要有多糖衍生聚氨酯和蛋白质衍生聚氨酯。多糖类主要有壳聚糖衍生聚氨酯、纤维素衍生聚氨酯、淀粉衍生聚氨酯等,如壳聚糖本身无毒副作用,可完全生物降解,同时其含有氨基和羟基结构,使壳聚糖衍生聚氨酯材料体现出多维度结构特性;壳聚糖的引入可提高材料的生物相容性和降解性^[12]。另外,天然丝素蛋白中含有大量氨基和羟基可以与异氰酸酯发生高效的聚合反应生成聚氨酯,安徽大学 Huang 等^[13]将蚕丝蛋白与聚氨酯预聚体复合得到了聚氨酯复合水凝胶,具有良好的力学强度和刺激响应性,可用于髓核替代和药物控制释放载体。

1.2 合成高分子基可降解聚氨酯

利用分子设计原理,合成的高分子基可降解聚氨酯,可同时具有优良降解性能和良好物理性能。可降解聚氨酯软段中大多含有酯键,如 PCL、PLA、PGA、PLGA、聚碳酸亚乙酯(PEC)二醇等^[14]。这些链段本身易发生水解或酶解,降解产物易于吸收或被代谢排出。其硬段主要选用降解无毒的脂肪族、环烷族、氨基酸类的二异氰酸酯,如 1,6-己二异氰酸酯(HDI)、异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)、二环己基甲烷二异氰酸酯(HMDI)、1,4-丁二异氰酸酯(BDI)、L-赖氨酸二异氰酸酯(LDI)等。它们的降解中间体是对人体无毒的小分子或人体新陈代谢产物,有利于合成无毒性的生物可降解医用聚氨酯材料。扩链剂选用可生物降解吸收的赖氨酸(L-Lysine)、丁二胺、丁二醇(BDO)、丙二醇(PDO)、乙二醇(EG)或带有功能基团的小分子二元醇或二元胺,由以上组分获得的聚氨酯不仅表现出良好的生物相容性,其降解产物也证明对人体的组织细胞无明显毒性,如 Niu 等以 PCL 和聚乙二醇 PEG 为软段,HMDI 为硬段合成多嵌段聚氨酯支架对外周神经有良好的再生作用^[15]。我们课题组以 PCL 和 PEG 为软段,LDI 为硬段合成了大量多嵌段可用于药物输送载体的可降解聚氨酯,无论是聚氨酯本身还是其降解产物都表现出良好的生物相容性^[16~19]。

2 生物可降解聚氨酯的多嵌段功能化设计

聚氨酯可以通过灵活的多嵌段设计赋予材料多重功能,但同时需考虑各个功能之间的相互协调和配合。通过多嵌段设计,聚氨酯将尽可能地根据材料使用需求集多种功能于一体,如降解性、生物相容性、响应性、靶向性、载药性、细胞内化性、自组装特性等。结合本课题组在多嵌段多功能聚氨酯上的研究工作,下面介绍生物可降解医用聚氨酯主要功能的引入与配合设计。

2.1 降解性与生物相容性

生物可降解医用聚氨酯首先应满足生物相容性好和可降解这两个基本要求。作为可降解聚氨酯软段中最常用的亲水链段 PEG 和疏水链段 PCL 都是具有良好生物相容性的原料,其在多嵌段聚氨酯中的比例和分布对聚氨酯的结构有着显著的影响,通过调节多嵌段结构中的 PEG 含量能够调控 PCL 基聚氨酯的水/酶降解性、两亲疏水性、结晶性和血液相容性^[20]。将 PEG 直接引入软段破坏聚酯的疏水性可提高材料的生物可降解性,Wang 等设计和合成三嵌段的 PLA-PEG-PLA 二元醇作为软段用于制备聚氨酯^[21],该聚氨酯材料的降解速度大大加快,酶降解 24h 后,材料质量减少 80% 以上。

模拟细胞膜的结构,可以获得更好的生物相容性和抗蛋白吸附特性。本课题组将仿细胞膜结构的磷脂酰胆碱化合物引入到聚氨酯中,提高其血液相容性,减少血小板粘附,使材料具有良好力学性能^[22]。Wang 等^[23]采用 LDI、PLA-PEG-PLA、BDO 和 4-羟基丁酯磷酸胆碱(BPC)制备系列的两亲性生物可降解多嵌段聚氨酯,提高其生物相容性,并赋予胶束特定的功能。将磷脂酰胆碱引入到聚氨酯中,大大影响其微相分离程度,提高聚氨酯本体及胶束降解速率。亲水性的磷脂酰胆碱可使胶束吸收更多的水,加速酯键的水解断裂,水解的聚氨酯片段通过代谢排出,降低组织的炎症反应。Li 等将含氟碳结构的双链磷脂分

子引入到聚氨酯中,强疏水性的氟碳链使聚氨酯胶束有更好的自组装性能和抗酸解稳定性^[24]。含氟和磷脂的碳链可以协同地提高聚氨酯材料的血液相容性,降低纤维蛋白原的吸附和血小板粘附。氟碳链还可以促进磷脂极性端迁移到聚氨酯材料表面,从而起到抗凝血作用。聚集在材料表面的氟碳链与磷脂酰胆碱极性端可以随外界环境的改变自发重排,从而更好地适应环境^[25]。同时,研究还发现,将亲水的磷脂酰胆碱基团作为第二亲水链段引入到聚氨酯末端,使球状的自组装结构表面形成了缺陷,导致不同胶束粒子亲水壳间排斥减小,进而相互融合,聚氨酯球状胶束融合变成棒状。这一变化有利于减少药物载体在正常组织的分布,特别是在肝、脾等脏器组织的分布,提高其在肿瘤组织分布^[26]。Hao 等设计合成了一种新的磷脂酰胆碱扩链剂,并将其引入到水性可降解聚氨酯结构中,不仅提高了材料的血液相容性,同时其降解产物无毒且可以影响巨噬细胞的表型,促进巨噬细胞尽快地转化为修复型(M2 型),有利于组织的再生和修复^[27]。

另外,引入多肽链段对于提高聚氨酯的生物相容性也有明显的作用。Jiang 等^[28]用乙二醇二环氧甘油醚将 GRGDSP 肽接枝改性成三维多孔水性聚氨酯支架,含 GRGDSP 肽的支架对人体静脉内皮细胞有更好的粘附和增殖作用。

2.2 刺激响应性

为了提高医用材料的生物活性,刺激响应性材料越来越受到重视。典型的生物刺激包括温度^[29]、pH^[30, 31]、还原剂^[32]、离子强度^[33]和生物酶^[34]。因此,将特定的响应链段引入到可降解聚氨酯中可获得刺激响应性的智能聚氨酯材料。

肿瘤等病症部位的 pH(通常为 4~6)通常比正常组织细胞的 pH(通常为 7.4)低,因此,在多嵌段聚氨酯中引入酸敏感的结构,有利于提高药物的定点释放效率。酸敏感键主要包括脲键、缩醛/缩酮、原酸酯、肟及苯亚胺键等。这些敏感基团可以通过聚氨酯的多种嵌段结构引入,如 Zhou 等^[19]将脲键引入聚酯大分子二元醇结构中间,合成了新型的含脲键大分子二醇(PCL-Hyd-PEG-Hyd-PCL),用此大分子二醇做软段合成的可降解聚氨酯具有明显的 pH 敏感性。在低的 pH 下,脲键发生断裂,共聚物分子量降低,PCL 基团的水解和酶解速率都加快。也可通过末端含酸敏感基团的 PEG 作为封端剂,将 pH 敏感基团引入聚氨酯结构中,如 Song 等^[35]通过将末端带有苯亚胺键的 PEG 作为封端剂,在聚氨酯中引入了酸敏感基团,使得聚氨酯胶束在 pH 为 6.5 时会脱去外层的 PEG 壳。另外,Zhou 等在含脲键大分子二醇(PCL-Hyd-PEG-Hyd-PCL,PCLH)为软段的聚氨酯结构中,又通过含脲键的 PEG 封端剂引入了多个酸敏感基团,可通过改变 PCL/PCLH 的摩尔比,对聚氨酯主链中的脲键含量进行调节^[36]。研究发现,此聚氨酯在弱酸性环境中的降解主要通过主链中脲键的断裂来实现,且降解速率随 pH 的降低逐渐加快;在中性环境中的降解速率主要依赖于主链中酯键的无规断裂。同时该聚氨酯材料在体内易降解,降解产物对材料周围肌肉组织没有明显的不良反应。此主链中带有酸敏感脲键的聚氨酯纳米胶束在内涵体中脲键断裂后生成肟键,其质子化会使胶束表面带正电荷,模仿病毒逃离内涵体的原理,避免载体被溶酶体中的酶降解,能有效地将药物传递至细胞质,提高体内抗肿瘤药效,其断链过程如图 1 所示^[37]。

另外,细胞内含有还原性的谷胱甘肽(GSH),GSH 对二硫键具有破坏作用。因此,在多嵌段聚氨酯中引入还原敏感的二硫键,可以实现细胞内的还原性刺激响应。含二硫键的聚氨酯胶束进入细胞内后,二硫键在 GSH 作用下还原断裂,使胶束崩解,控制二硫键在主链上的分布,从而控制抗癌药物的释放^[38, 39]。此外,一些两亲性聚氨酯受温度影响,其疏水相互作用改变,从而形态结构发生明显变化。Ma 等^[40, 41]用 LDI-PEG 和 HDI-PEG 通过调节亲疏水平衡获得了一系列具有温度敏感性的聚氨酯聚集体。该聚氨酯聚集体包裹的阿霉素 DOX 释放受温度影响明显,温度高于转变温度时释药速率明显提高,而低于转变温度时释药受抑制,其转变温度在体温附近。

2.3 主动靶向性和细胞内化

在多嵌段聚氨酯上连接特定的基团可以提高载药胶束的靶向治疗效率。肿瘤细胞对叶酸具有较高的结合特性,将叶酸接枝到聚氨酯嵌段中,胶束在肿瘤细胞中的聚集增多^[35, 42]。采用叶酸改性的扩链剂

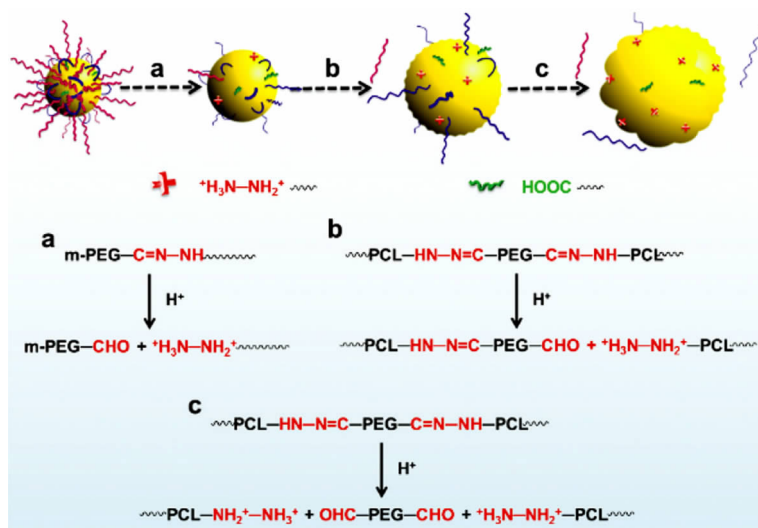


图 1 含脲键 pH 敏感聚氨酯的胶束酸解行为示意图及降解过程机理^[37]

Figure 1 Schematic illustration of the hydrophilic-to-hydrophobic transition mechanism of a pH-sensitive polyurethane micelle (pHPM) in an acidic environment (pH 4.4~7.0). Hydrophilic m-PEGH corolla is removed due to the cleavage of hydrazone bonds^[37]

制备可降解聚氨酯,可以提高肿瘤细胞对聚氨酯药物载体的摄取^[42]。同样,将改性叶酸作为封端剂引入聚氨酯也可以提高载药胶束的主动靶向作用^[43]。

另外,可利用聚氨酯多嵌段结构引入一些侧链带有易于反应的活性基团,如羧基或叠氮基团等,再通过化学反应引入靶向分子。如 Tan 等利用由氨基酸衍生的三肽扩链剂在聚氨酯主链结构的侧链引入活性羧基,随后可通过缩合反应引入曲妥珠单抗(Trastuzumab),使得聚氨酯胶束可特异性作用于 HER2 受体过度表达的肿瘤细胞^[18,37,38]。Song 等通过一个侧基带有三键的胱氨酸扩链剂(Cys-PA)在聚氨酯侧链中引入活性炔基,可以通过点击化学反应与带有叠氮基团的叶酸分子偶联,使聚氨酯胶束具有主动靶向功能^[35]。

细胞膜表面具有一定的电负性,在聚氨酯嵌段中引入阳离子基团有利于其与细胞的结合,从而提高药物传送进入细胞内部的效率。本课题组创新性地采用具有高表面活性、增溶作用且利于聚氨酯胶束化的 gemini 季铵盐为扩链剂。gemini 季铵盐的引入不仅赋予了聚氨酯胶束较小的临界胶束浓度(CMC 可达 $8.5 \times 10^{-4} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$),而且 gemini 季铵盐的正电荷性质使聚氨酯胶束通过静电相互作用吸附到细胞表面,其疏水烷基双链能够增加细胞膜的通透性,促使聚氨酯胶束迅速进入肿瘤细胞,从而有效提高聚氨酯胶束的细胞内化能力。如图 2 所示,引入季铵盐链段可以使多嵌段聚氨酯胶束的内化速度提高 20 多倍,并且通过 PEG 外层保护,纳米胶束具有良好的生物相容性^[16,17]。细胞实验证明,当含 gemini 季铵盐的聚氨酯胶束浓度低于 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,没有明显的细胞毒性。另外,季铵盐链段和 PEG 还可以调节聚氨酯降解速率,控制自组装行为,获得更高的载药量^[17,44]。

2.4 多嵌段多功能基团的配合设计

多嵌段多功能设计的聚氨酯在药物载体应用方面有巨大潜力。如图 3 所示,通过“分子工程”方法设计了集降解性、载药性、响应性、靶向性、细胞内化性、自组装特性于一体的多嵌段聚氨酯,实现了智能地、有序地开或关各种功能^[18]。在中性环境或正常生理条件下(pH 7.4),柔性聚乙二醇长链为外冠,对疏水核、带正电的 gemini 季铵盐基团、和含有活性羧酸根阴离子及抗体组成的壳层提供有效保护,使胶束带负电荷,并能逃避网状内皮系统(RES)的吞噬,有利于其在血液中长循环。当该胶束经血液循环堆积到酸性环境(pH 5~6.5)的肿瘤组织时,羧酸根阴离子立刻转变为羧基,并且含脲键的聚乙二醇外冠在酸

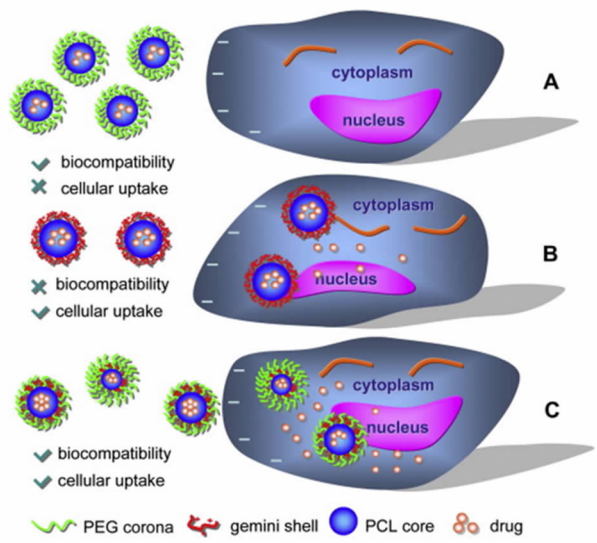


图 2 提高细胞内化和生物相容性的聚氨酯胶束示意图
(a)含 PEG 冠,不含季铵盐壳;(b)含季铵盐壳,不含 PEG 冠;(c)含 PEG 和季铵盐的芯-壳-冠结构^[17]
Figure 2 Schematic illustration of enhanced cellular uptake and improved biocompatibility for BMPU nanocarrier with a PEG corona (a), a gemini shell (b) and a core-shell-corona tructure (c)^[17]

性环境下,因腙键断开而脱掉聚乙二醇,露出了季铵盐阳离子和抗体,这时胶束表面的电荷由负转变成了正,这些智能转变使该载药胶束主动靶向肿瘤细胞,并迅速被细胞内在化,从而有效地提高了抗肿瘤药物在肿瘤部位的分布,进入肿瘤细胞内的载药胶束在细胞质中高浓度谷胱甘肽的作用下,疏水核的二硫键被断开,胶束崩解药物迅速释放杀死肿瘤细胞,获得很好的治疗效果。该智能纳米结构设计使得药物输送更加安全、准确,从而提高了治疗的效率,减轻了药物的毒性。改变响应基体的性质和排列,一种增强细胞内化且具有磁性靶向功能的球形聚氨酯胶束被成功合成^[45]。该多嵌段聚氨酯通过侧基的季铵盐渗透入细胞,主链上含氧化还原敏感性二硫键,自组装包裹磁性粒子获得磁响应成像和靶向聚集胶束,再结合 PEG 保护外层,形成“可断开的核-内化的壳-保护性的冠”三层结构。该胶束表现出小尺寸、正电性、高载药量、还原刺激不稳定崩解,具有良好的血液相容性和无毒可降解性。

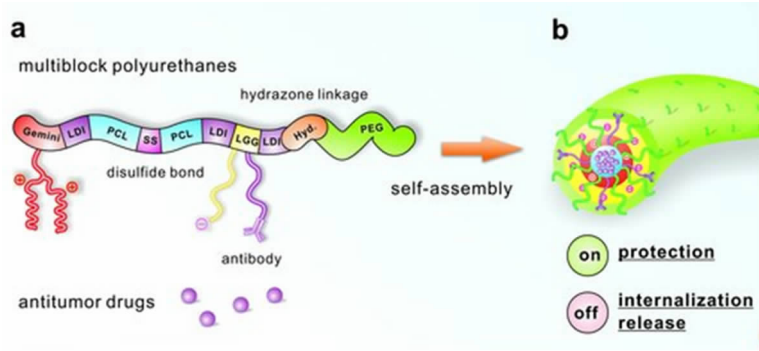


图 3 功能化聚氨酯(a)多嵌段结构和(b)自组装结构示意图^[18]
Figure 3 Structure and construction of molecular engineered multiblock polyurethanes^[18]

另外,将具有不同特殊功能的聚氨酯通过简单的物理共混,借助各功能基团之间的相互作用和氨基酸酯间的氢键作用,可以获得具有协同增强作用的多功能聚氨酯。例如,将具有主动靶向基团的叶酸分子、增强细胞内化的 gemini 季铵盐阳离子和含 pH 刺激敏感腙键的三种不同功能聚氨酯共混^[46],获得的多功能聚氨酯胶束尺寸和电位可调节,并形成特殊的三层有序交叉自组装结构,对疏水药物的包载能

力大幅提高。由于叶酸和季铵盐基团协同促进细胞对胶束的内化,该胶束载药后能够进入肿瘤组织深处,有效释放药物。

3 生物可降解医用聚氨酯的应用

3.1 药物载体

聚氨酯药物载体通常由双亲性的嵌段共聚物分子通过自组装形成 10nm~100nm 的球状胶束粒子。聚氨酯药物载体的作用是包载药物以降低其对正常细胞的毒性,增加药物在患病处的积累,延长体内长循环时间^[8, 47]。传统的药物载体嵌段共聚物为线性的两嵌段和三嵌段共聚物,如 PLA-PEG、PCL-PEG、PEG-PLA-PEG、PEG-PCL-PEG 等^[8]。这些传统的共聚物往往载药量不佳且容易发生“爆释”。因此,具有更加复杂组织结构的多嵌段共聚物发展起来。各种形态结构如树枝状^[48]、星形^[49]、刷状^[50]、超支化^[51]的共聚物应用于药物载体领域。多嵌段可降解聚氨酯由于其灵活方便的结构设计和优良的自组装性能,使其广泛应用于药物载体领域。

Zhang 等^[52]报道了以 HDI、PEG、PLA、和 2,2-二羟甲基丙酸为原料合成的两亲性多嵌段聚合物具有低的临界成胶束浓度($10^{-5} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1} \sim 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$),形成的胶束药物释放速率缓慢,无“爆释”现象,且释药速率受 pH 值调节。高的 pH 下,聚氨酯主链水解速率加快,但多嵌段共聚物中的羧基可以稳定胶束,使其不发生“爆释”。陈学思等^[53~55]合成的同时具有 pH 和还原性敏感的三嵌段可降解聚氨酯能有效负载阿霉素(DOX),在 5.5~7.4 的窄 pH 范围下可以快速响应,提高药物内化效率和对肿瘤的治疗效果。

我们课题组设计合成的含三肽、胍键、gemini 季铵盐的 PCL 基多功能可降解聚氨酯靶向纳米胶束对抗肿瘤药物,如紫杉醇(PTX)、雷公藤甲素(TP)和 DOX 具有高载药量^[18, 37, 38],在动物体内显示了对肿瘤部位非常好的靶向,提高了药物在肿瘤组织中的浓度。同时,这些聚氨酯载药体系具有高抗肿瘤活性,实验组裸鼠(注射该聚氨酯纳米载药胶束)的肿瘤尺寸和重量远小于对照组裸鼠(注射 Taxol® 和 PBS),而且注射靶向纳米载药胶束的裸鼠肿瘤尺寸和质量比注射不带抗体的载药胶束溶液的裸鼠肿瘤小 3 倍左右,如图 4 所示^[38]。当载药胶束浓度低于 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,对老鼠成纤维组织细胞无毒性。

3.2 组织工程支架

组织工程支架材料在组织工程中起到非常重要的作用。它为组织细胞的增殖提供一个三维空间,为细胞的生长提供良好的生长环境。作为组织工程支架材料,一般要求材料生物相容性好、无毒、可生物降解,并具有高孔隙率,呈三维结构,有一定的力学强度与可塑性。经过精心设计的聚氨酯材料可以很好地满足上述需求^[7, 56, 57]。

Zhang 等研究了由 LDI 和丙三醇组成的可降解聚氨酯用于组织工程材料支架。在不同温度下的降解实验显示,其降解产物赖氨酸、甘油、乙醇等均无毒,既不会显著影响环境的 pH 值,也不会抑制细胞和组织的生长^[58]。Santerre 等基于赖氨酸二异氰酸酯合成了一系列可降解、极性/疏水/离子性的无毒聚氨酯材料支架,可应用于各类植入软组织修复工程材料^[59~61]。Hsu 等以 PCL、PLLA 等为原料制备的三维可降解聚氨酯支架可用于软骨、中枢神经系统修复等领域^[62~64]。Wagner 教授课题组将力学性能优良的可降解聚氨酯支架用于血管、腹膜和心脏补片的修复研究,获得了良好的效果,如图 5 所示^[65~67]。支架材料与组织相容性好,能促进组织愈合与再生,其降解产物可被组织吸收,无明显毒性与免疫反应。

本课题组开发了一系列水性可降解聚氨酯材料用于组织工程支架研究。无毒交联的水性聚氨酯由 IPDI、PCL、PEG、BDO 和赖氨酸在没有有机溶剂的情况下合成^[68]。该材料力学性能优良,性能随 PEG 含量改变;材料在脂肪酶中从表面开始腐蚀降解,降解速率与 PCL 含量成正比,与 PEG 含量成反比。三维聚氨酯支架可用于软组织工程及组织再生工程^[69]。Jiang 等通过冷冻干燥将无毒的可降解水性聚氨

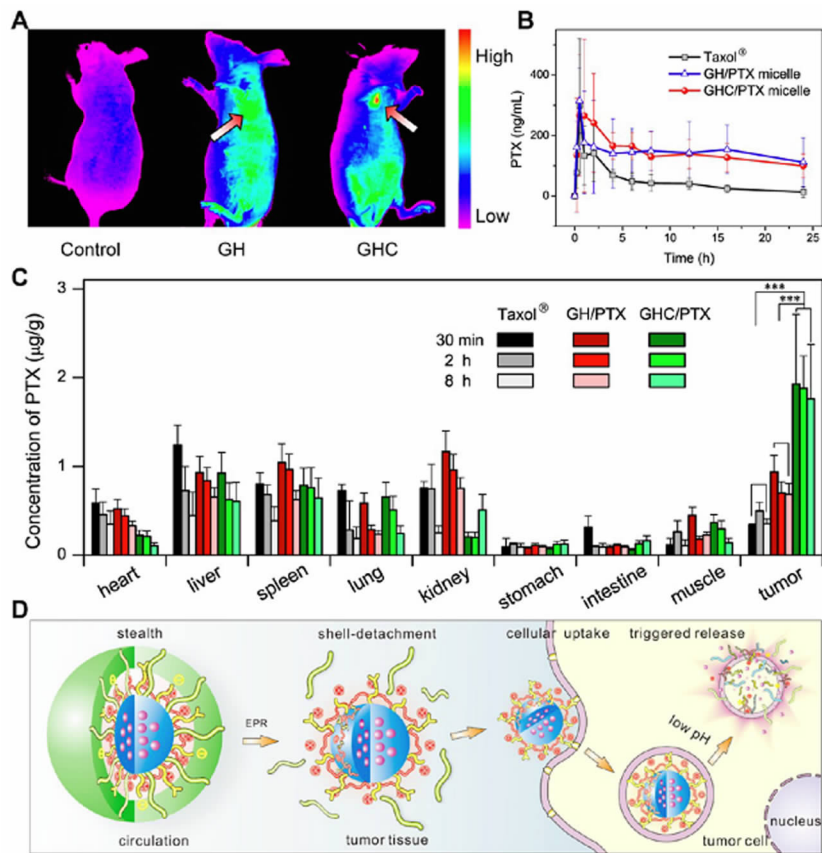


图 4 (A)静脉注射 60min 后,荧光观察老鼠体内载药胶束的聚集;箭头指示 A431 肿瘤(B)PTX 浓度随时间变化;注射剂量 5mg/kg(标准偏差 n=6)(C)各组织中 PTX 药物的积累量;注射剂量 5 mg/kg,统计显著性: (*) $P<0.05$; (* *) $P<0.01$; (* * *) $P<0.005$; (D)载药胶束靶向进入肿瘤细胞的示意图^[38]

Figure 4 (A) In vivo fluorescence images of control mice and tumor-bearing nude mice receiving intravenous injection of fluorescent-labeled MMPU nanomicelles after 60 min. Arrows show A431 tumor in mice; (B) Plasma concentration-time profiles of PTX after intravenous injection of Taxol, GH/PTX, and GHC/PTX formulations at 5.0mg/kg dose in rats. Error bars represent means (standard deviation for n=6); (C) Tissue distribution profiles of PTX after intravenous administration of Taxol and micellar formulations at a dose of 5 mg/kg in nude mice. Statistical significance: (*) $P<0.05$; (* *) $P<0.01$; (* * *) $P<0.005$; (D) Schematic mechanism of targeted intracellular delivery of anticancer drugs into tumor cells using MMPU nanocarriers^[38]

酯乳液制备成一系列不同孔径的三维多孔支架用于血管组织工程^[70]。通过控制预冷温度,可大范围地调节支架孔径(2.8 μm ~229.1 μm)和孔隙率(80%~92%)。多孔结构有利于人体静脉内皮细胞的生长。该细胞在小尺寸低孔隙率材料上比其在大孔径高孔隙率的材料上具有更好的吸附和分化能力。Hao 等采用 LDI、PDO、赖氨酸、PCL、PEG 合成了轻度交联的聚氨酯。该材料具有良好的延展性(1400%~2500%)和力学强度(12MPa~18MPa)^[71],能降低蛋白吸附和血小板粘附,促进细胞增殖,降解产物无毒,并且可诱导巨噬细胞分泌更多抗炎性因子 IL-10 来促进伤口愈合,有望应用于软组织修复和伤口修复。外伤性脑损伤的复原和大脑组织的重建一直是临床手术中面临的难题。我们课题组用三维的聚氨酯多孔材料支架成功实现了大脑组织的辅助再生^[72]。材料支架的孔隙率为 83%~87%,平均孔径 20 μm ~23 μm 。如图 6 所示,动物实验证明,大鼠脑神经血管及轴突在支架中形成,材料可以明显地促进损伤的大脑组织再生与功能修复。八周后,聚氨酯材料支架逐渐从边缘向中部降解并被组织吸收和代替,降解产物对周围组织无毒性反应,大鼠受损伤的运动机能基本恢复。

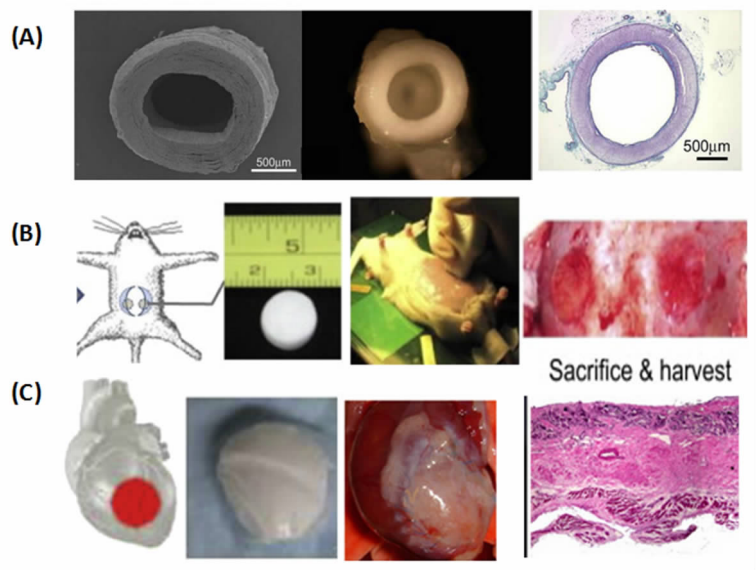


图 5 可降解聚氨酯支架用于(a)血管、(b)腹膜补片和(c)心脏补片的修复研究^[65~67]
Figure 5 Biomedical applications of biodegradable polyurethanes, (a) blood vessel,(b)anitipititoneal patch, (c) cardiac patch^[65~67]

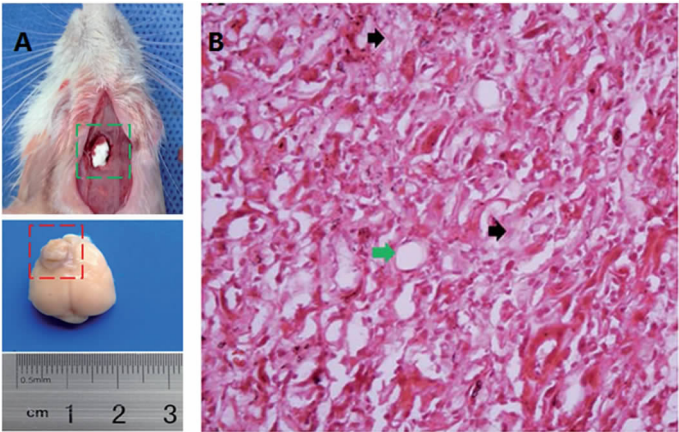


图 6 (a)大鼠大脑受损部位在水性可降解聚氨酯三维支架植入前后形态和(b)HE 染色后的脑组织切片形态图^[72]
图中绿色箭头指示新生血管,黑色箭头指示降解的支架。

Figure 6 (a) Morphology of WBPU 3D scaffolds before and after implanting in the rats TBI model and (b) the images of HE stained rat brain tissue^[72]
Green arrow, blood vessel; black arrow, degrading scaffold.

3.4 其它

生物可降解聚氨酯还可用于伤口敷料、隔离膜、手术缝合线、医用粘合剂等领域。例如,Lendell 公司生产的具有抗菌作用的聚氨酯泡沫 (Microbisan™) 伤口敷料;美国 Abiomed 公司的人工心脏产品 Abicor^[73];德国 Bayer 集团公司推出的用于伤口的护理的医用聚氨酯胶黏剂产品,该产品使用的原材料是拜耳的 Baymedix® A^[74]。2014 年,美国食品及药品管理局(FDA)批准了首款可用于体内组织的医用可降解聚氨酯粘合剂 TissuGlu®,为医用可降解聚氨酯的临床应用开启了广阔天地^[75]。TissuGlu® 由含约 50%赖氨酸的异氰酸封端的超支化高分子组成,具有良好的组织相容性和可降解性^[76]。另外,Palumbo 等制得了一种聚氨酯水凝胶型胶黏剂,其中水凝胶含聚氨酯、聚环氧乙烯等生物相容性较强的

亲水性单体,解决了水凝胶型胶黏剂粘合性差的问题^[77]。同时,水凝胶还可以给创面提供适宜的湿润愈合环境。

生物可降解的医用聚氨酯材料也可作为抗菌材料,如 Zhang 等将采用 IPDI、PCL、PEG、赖氨酸和带抗菌活性的不同烷基链长的双子季铵盐赖氨酸衍生物合成了生物可降解的水性聚氨酯^[78]。该聚氨酯膜拥有良好的抗菌、抗粘附、生物降解和生物相容性。含十二碳烷基链扩链剂的聚氨酯具有最好的抗菌性和细胞相容性,同时,材料降解产物无毒,能应用于药物和环境保护领域,特别是外科手术器件和植入物的涂层。

生物可降解的聚氨酯还可以通过结构设计,使其具有形状记忆性能,如 Langer 等采用具有形状记忆效应的可降解聚氨酯制造的手术缝合线。这种缝合线被体温加热时自动缩紧,在伤口愈合之后可以分解掉^[79],可以减小手术创口和避免二次手术的痛苦。该聚氨酯以 PCL 二醇作为开关链段的前驱体,高熔点结晶性聚对二氧环己酮二醇(ODX)作为物理交联点。随着 ODX 含量的增加,聚合物呈刚性,断裂伸长率下降。该聚氨酯在缓冲液中逐渐水解降解,聚合物分子量呈线性降低。陈学思课题组以 PCL-TDI 或 PLA-LDI 等合成了响应转变温度在体温附近的形状记忆可降解聚氨酯。该材料力学性能好,组成成分无毒可降解,在人工组织腔道、手术缝合线等领域有良好的潜在应用^[80~82]。

4 结 束 语

综上所述,由于生物可降解聚氨酯具有生物相容性好、可降解、力学可调控和易功能化等优异的性能,在生物医学领域的发展潜力巨大。对于生物可降解医用聚氨酯材料,无毒、更好的生物相容性、适宜的降解速率是优先需要考虑的问题。作为药物释放载体的聚氨酯材料,还需要考虑药量负载、释放控制、体内循环、细胞内化、环境响应和定点靶向等问题;作为组织工程材料用的聚氨酯材料,则还需要考虑材料的加工性、形态稳定性、力学特性和降解产物等。同时,聚氨酯链段的迁移、微相分离、自组装和各功能基团的层次结构也需要认真考虑。为了使聚氨酯材料尽量满足以上各个方面的要求,对聚氨酯材料进行合理的多嵌段设计和采用适宜的合成制备工艺十分重要。随着现代医学的发展和对医用生物可降解高分子材料的深入研究,医用可降解聚氨酯材料将有着更加广阔的应用前景。

参 考 文 献:

- [1] Roach P, Eglin D, Rohde K, Perry CC. *J Mater Sci-Mater M*, 2007, 18, 1263~1277.
- [2] Fattahi P, Yang G, Kim G, Abidian MR. *Adv Mater*, 2014, 26, 1846~1885.
- [3] Nair LS, Laurencin CT. *Prog Polym Sci*, 2007, 32, 762~798.
- [4] Nair LS, Laurencin CT. *Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery. Tissue engineering I*; Springer; 2005. p. 47~90.
- [5] Sionkowska A. *Prog Polym Sci*, 2011, 36, 1254~1276.
- [6] Guelcher SA. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 2008, 14, 3~17.
- [7] Grad S, Kupcsik L, Gorna K, Gogolewski S, Alini M. *Biomaterials*, 2003, 24, 5163~5171.
- [8] Ding M, Li J, Tan H, Fu Q. *Soft Matter*, 2012, 8, 5414~5428.
- [9] 方增滨, 崔航, 张翔, 涂伟萍. *工程塑料应用*, 2016, 44, 141~144.
- [10] Xue B-L, Wen J-L, Sun R-C. *ACS Sustain Chem Eng*, 2014, 2, 1474~1480.
- [11] Shah DU, Vollrath F, Porter D. *Polymer*, 2015, 56, 93~101.
- [12] Usman A, Zia KM, Zuber M, Tabasum S, Rehman S, Zia F. *Int J Biol Macromol*, 2016, 86, 630~645.
- [13] Huang Y, Zhang B, Xu G, Hao W. *Compos Sci Technol*, 2013, 84, 15~22.
- [14] 邹新伟, 杨淑英, 陈立班, 江英彦. *化学通报*, 1998, 55~57.
- [15] Niu Y, Chen KC, He T, Yu W, Huang S, Xu K. *Biomaterials*, 2014, 35, 4266~4277.
- [16] Ding M, Li J, Fu X, Zhou J, Tan H, Gu Q, Fu Q. *Biomacromolecules*, 2009, 10, 2857~2865.
- [17] Ding M, He X, Wang Z, Li J, Tan H, Deng H, Fu Q, Gu Q. *Biomaterials*, 2011, 32, 9515~9524.

- [18] Ding M, Li J, He X, Song N, Tan H, Zhang Y, Zhou L, Gu Q, Deng H, Fu Q. *Adv Mater*, 2012,24,3639~3645.
- [19] Zhou L, Yu L, Ding M, Li J, Tan H, Wang Z, Fu Q. *Macromolecules*, 2011,44,857~864.
- [20] Ding M, Qian Z, Wang J, Li J, Tan H, Gu Q, Fu Q. *Polym Chem-UK*, 2011,2,885~891.
- [21] Wang Z, Yu L, Ding M, Tan H, Li J, Fu Q. *Polym Chem-Uk*, 2011,2,601~607.
- [22] Tan D, Zhang X, Li J, Tan H, Fu Q. *Appl Surf Sci*, 2012,258,2697~2706.
- [23] Wang Z, Wan P, Ding M, Yi X, Li J, Fu Q, Tan H. *J Polym Sci A: Polym Chem*, 2011,49,2033~2042.
- [24] Li J, Chen Y, Wang Z, Ding M, Tan H, Fu Q, Jiang X. *Langmuir*, 2011,27,10859~10866.
- [25] Tan D, Li Z, Yao X, Xiang C, Tan H, Fu Q. *J Mater Chem B*, 2014,2,1344~1353.
- [26] Tan H, Wang Z, Li J, Pan Z, Ding M, Fu Q. *Acs Macro Lett*, 2013,2,146~151.
- [27] Hao H, Deng Y, Wu Y, Liu S, Lin W, Li J, Luo F, Tan H. *Regenerative Biomaterials*, 2017,4,69~79.
- [28] Jiang X, Wang K, Ding M, Li J, Tan H, Wang Z, Fu Q. *J Mater Sci-Mater M*, 2011,22,819~827.
- [29] Wei H, Cheng S X, Zhang X Z, Zhuo R X. *Prog Polym Sci*, 2009,34,893~910.
- [30] Jin Y, Song L, Su Y, Zhu L, Pang Y, Qiu F, Tong G, Yan D, Zhu B, Zhu X. *Biomacromolecules*, 2011,12,3460~3468.
- [31] Liu G Y, Lv L P, Chen C J, Liu X S, Hu X F, Ji J. *Soft Matter*, 2011,7,6629~6636.
- [32] Meng F, Hennink WE, Zhong Z. *Biomaterials*, 2009,30,2180~2198.
- [33] Solomatin SV, Bronich TK, Bargar TW, Eisenberg A, Kabanov VA, Kabanov AV. *Langmuir*, 2003,19,8069~8076.
- [34] Dong L, Xia S, Wu K, Huang Z, Chen H, Chen J, Zhang J. *Biomaterials*, 2010,31,6309~6316.
- [35] Song N, Ding M, Pan Z, Li J, Zhou L, Tan H, Fu Q. *Biomacromolecules*, 2013,14,4407~4419.
- [36] Zhou L, Liang D, He X, Li J, Tan H, Li J, Fu Q, Gu Q. *Biomaterials*, 2012,33,2734~2745.
- [37] Song N, Zhou L, Li J, Pan Z, He X, Tan H, Wan X, Li J, Ran R, Fu Q. *Nanoscale*, 2016,8,7711~7722.
- [38] Ding M, Song N, He X, Li J, Zhou L, Tan H, Fu Q, Gu Q. *ACS nano*, 2013,7,1918~1928.
- [39] He X, Ding M, Li J, Tan H, Fu Q, Li L. *RSC Adv*, 2014,4,24736~24746.
- [40] Fu H, Gao H, Wu G, Wang Y, Fan Y, Ma J. *Soft Matter*, 2011,7,3546~3552.
- [41] Sun X, Gao H, Wu G, Wang Y, Fan Y, Ma J. *Int J Pharmaceut*, 2011,412,52~58.
- [42] Pan Z, Yu L, Song N, Zhou L, Li J, Ding M, Tan H, Fu Q. *Polym Chem-UK*, 2014,5,2901~2910.
- [43] Yu L, Zhou L, Ding M, Li J, Tan H, Fu Q, He X. *J Colloid Interf Sci*, 2011,358,376~383.
- [44] Ding M, He X, Zhou L, Li J, Tan H, Fu X, Fu Q. *J Control Release*, 2011,152,e87~e89.
- [45] Ding M, Zeng X, He X, Li J, Tan H, Fu Q. *Biomacromolecules*, 2014,15,2896~2906.
- [46] Pan Z, Ren Y, Song N, Song Y, Li J, He X, Luo F, Tan H, Fu Q. *Biomacromolecules*, 2016,17,2148~2159.
- [47] Cherng JY, Hou TY, Shih MF, Talsma H, Hennink WE. *Int J pharmaceut*, 2013,450,145~162.
- [48] Lundberg P, Walter MV, Montañez MI, Hult D, Hult A, Nyström A, Malkoch M. *Polym Chem-UK*, 2011,2,394~402.
- [49] Gou P F, Zhu W P, Shen Z Q. *Biomacromolecules*, 2010,11,934~943.
- [50] Du J Z, Tang L Y, Song W J, Shi Y, Wang J. *Biomacromolecules*, 2009,10,2169~2174.
- [51] Prabakaran M, Grailer JJ, Pilla S, Steeber DA, Gong S. *Biomaterials*, 2009,30,3009~3019.
- [52] Zhang J, Wu M, Yang J, Wu Q, Jin Z. *Colloid Surface A*, 2009,337,200~204.
- [53] Yu S, He C, Ding J, Cheng Y, Song W, Zhuang X, Chen X. *Soft Matter*, 2013,9,2637~2645.
- [54] Tian H, Tang Z, Zhuang X, Chen X, Jing X. *Prog Polym Sci*, 2012,37,237~280.
- [55] Yu S, Ding J, He C, Cao Y, Xu W, Chen X. *Adv healthc mater*, 2014,3,752~760.
- [56] Guan J, Fujimoto K L, Sacks M S, Wagner W R. *Biomaterials*, 2005,26,3961~3971.
- [57] Saad B, Kuboki Y, Welti M, Uhlschmid G, Neuenschwander P, Suter U. *Artif Organs*, 2000,24,939~945.
- [58] Zhang J Y, Beckman E J, Piesco N P, Agarwal S. *Biomaterials*, 2000,21,1247~1258.
- [59] McBane J E, Sharifpoor S, Cai K, Labow RS, Santerre JP. *Biomaterials*, 2011,32,6034~6044.
- [60] Santerre J, Woodhouse K, Laroche G, Labow R. *Biomaterials*, 2005,26,7457~7470.
- [61] Sharifpoor S, Simmons CA, Labow RS, Santerre JP. *Biomaterials*, 2011,32,4816~4829.
- [62] Hung KC, Tseng CS, Hsu Sh. *Adv Healthc Mater*, 2014,3,1578~1587.
- [63] Hung K C, Tseng C S, Dai L G, Hsu S H. *Biomaterials*, 2016,83,156~168.
- [64] Hsieh F Y, Lin H H, Hsu S H. *Biomaterials*, 2015,71,48~57.
- [65] Hong Y, Ye S H, Nieponice A, Soletti L, Vorp D A, Wagner W R. *Biomaterials*, 2009,30,2457~2467.
- [66] Yu J, Takanari K, Hong Y, Lee K W, Amoroso N J, Wang Y, Wagner W R, Kim K. *Biomaterials*, 2013,34,2701~2709.
- [67] D'Amore A, Yoshizumi T, Luketich S K, Wolf M T, Gu X, Cammarata M, Hoff R, Badylak SF, Wagner WR. *Biomaterials*,

2016,107,1~14.

- [68] Jiang X, Li J, Ding M, Tan H, Ling Q, Zhong Y, Fu Q. Eur Polym J, 2007,43,1838~1846.
- [69] Song N J, Jiang X, Li J H, Pang Y, Li J S, Tan H, Fu Q. Chinese J Polym Sci, 2013,31,1451~1462.
- [70] Jiang X, Yu F, Wang Z, Li J, Tan H, Ding M, Fu Q. J Biomater Sci-Polym Ed, 2010,21,1637~1652.
- [71] Hao H, Shao J, Deng Y, He S, Luo F, Wu Y, Li J, Tan H, Li J, Fu Q. Biomater Sci, 2016,4,1682~1690.
- [72] Wang Y C, Fang F, Wu Y K, Ai X L, Lan T, Liang R C, Zhang Y, Trishul NM, He M, You C. RSC Adv, 2016,6,3840~3849.
- [73] 冯亚凯, 吴珍珍. 材料导报, 2006,20,115~118.
- [74] 拜耳材料科技有限公司. 中国胶粘剂, 2014,3,41~41.
- [75] Bouten P J, Zonjee M, Bender J, Yauw S T, van Goor H, van Hest J C, Hoogenboom R. Prog Polym Sci,2014,39,1375~1405.
- [76] Beckman E J. One-part moisture-curable tissue sealant. U. S. Patent Application 13/116,571.
- [77] Palumbo G, PREUSCHEN J. Hydrogel pressure sensitive adhesives for use as wound dressings; EP, 1 176 992.
- [78] Zhang Y, He W, Li J, Wang K, Li J, Tan H, Fu Q. Mater Chem Front, 2017,1,361~368.
- [79] Lendlein A, Langer R. Science, 2002,296,1673~1676.
- [80] Ping P, Wang W, Chen X, Jing X. Biomacromolecules, 2005,6,587~592.
- [81] Wang W, Ping P, Chen X, Jing X. Eur Polym J, 2006,42,1240~1249.
- [82] Wang W, Ping P, Chen X, Jing X. J Appl Polym Sci, 2007,104,4182~4187.

Biodegradable Medical Polyurethanes and Their Applications

LUO Feng, LI Jie-hua, TAN Hong* , FU Qiang

(College of Polymer Science and Engineering, State Key Laboratory of Polymer Materials Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China)

Abstract: Biodegradable polyurethanes have drawn large attentions in biomedical applications, especially, in drug delivery and tissue engineering scaffolds, due to their favorable biocompatibility, biodegradability, facile functionalization as well as tunable mechanical property. In this review, reports especially those from our lab about the structure, multi-functional design and biomedical applications of biodegradable polyurethanes are discussed. The prospect of biodegradable medical polyurethanes is expected.

Key words: Polyurethane; Biodegradable; Biomedical application; Functional design