

聚三亚甲基碳酸酯的研究进展

杨立群^{1*}, 周群华², 张 巍¹, 李 森¹, 李建新¹

(1. 辽宁省计划生育科学研究院, 国家卫生和计划生育委员会生殖健康与遗传医学
重点实验室, 沈阳 110031; 2. 郑州澍青医学高等专科学校, 郑州 450064)

摘要:聚三亚甲基碳酸酯具有良好的生物降解性能及生物相容性, 是一种重要的生物降解医用高分子材料, 在生物医用领域具有较大的应用前景。本文结合近年来的研究进展, 综述了阳离子开环聚合、阴离子开环聚合、配位聚合、酶促开环聚合以及微波开环聚合等方法在聚三亚甲基碳酸酯制备过程中的应用, 总结了聚三亚甲基碳酸酯的分子量与物理性能的关系, 并重点讨论了聚三亚甲基碳酸酯的体内外降解性能, 详细描述了分子量及脂肪酶对聚三亚甲基碳酸酯降解行为的影响, 最后总结了聚三亚甲基碳酸酯在生物医用领域的应用。

关键词:聚三亚甲基碳酸酯; 开环聚合; 物理性能; 降解性能; 医用材料

引言

可生物降解脂肪族聚碳酸酯具有良好的生物降解性、优异的生物相容性和物理机械性能^[1~3], 是一类重要的生物降解医用高分子材料。与聚羟基羧酸酯及其共聚物^[4~6]相比, 可生物降解脂肪族聚碳酸酯最大的优势是在降解过程中无酸性降解产物生成^[7], 不会使机体产生无菌炎症等副作用。作为生物医用材料的可生物降解脂肪族聚碳酸酯, 最常见且研究较广泛的是聚三亚甲基碳酸酯 (PTMC) (见图 1)。PTMC 是一种无定形态或具有少许结晶的聚碳酸酯, 其玻璃化转变温度大约为 -17℃^[2], 在室温和体内条件下具有良好的弹性。同时, PTMC 在体内降解不会释放出酸类物质造成局部酸性上升而导致自动加速的降解行为发生, 可作为体内植入材料以及药物缓控释材料而应用于临床, 已在皮下避孕埋植剂^[8], 三维组织工程支架^[9~12]、神经修复^[13~15] 和药物控制释放^[16~19] 等领域表现出极大的应用潜力。因此, PTMC 的研究及其应用正引起人们越来越广泛的兴趣与关注。

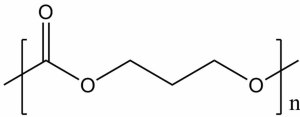


图 1 聚三亚甲基碳酸酯 PTMC 的化学结构

Figure 1 Chemical structure of poly(1,3-trimethylene carbonate) (PTMC)

1 聚三亚甲基碳酸酯的合成

按照聚合机理分类, 聚碳酸酯一般可由环状碳酸酯开环聚合、缩合聚合以及环氧化合物与二氧化碳加成聚合等三种方法来制备。其中, 值得一提的就是环状碳酸酯的开环聚合反应。

自 20 世纪 30 年代, 环状碳酸酯化学已经引起化学家们的广泛关注, 在过去的二十几年更是获得了

10. 14028/j. cnki. 1003-3726. 2016. 08. 004
收稿: 2016-01-05; 修回: 2016-03-17;
基金项目: 国家自然科学基金(No. 51503093), 辽宁省博士科研启动基金(No. 201501116), 辽宁省科学事业公益研究基金(No. 2015001007), 沈阳市科技攻关项目(No. F16-205-1-37);
作者简介: 杨立群(1982—), 男, 博士, 副研究员, 主要从事生物医用材料的研究;
* 通讯联系人, E-mail: yanglq@lnszjk. com. cn.

长足的发展。环状聚碳酸酯的开环聚合反应,具有热效应低、聚合速率快、无副产物、能获得较高分子量的聚合物等优点,是合成高分子量脂肪族聚碳酸酯的最主要的方法^[20]。通常用于开环聚合的单体有五元环碳酸酯、六元环碳酸酯、七元环碳酸酯以及七元以上大环碳酸酯。其中,六元环碳酸酯单体具有结构稳定、制备简单、产率较高等特点,是目前开环聚合制备脂肪族聚碳酸酯中应用最多的单体。三亚甲基碳酸酯为六元环状碳酸酯,因此,可采用开环聚合反应制备 PTMC(见图 2)。

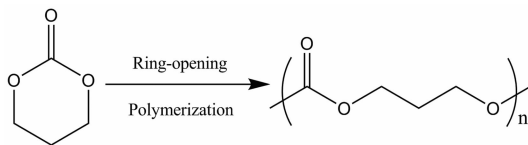


图 2 三亚甲基碳酸酯的开环聚合

Figure 2 Ring-opening polymerization of TMC

1930 年,Carothers 和 Van-Natta 率先报道了三亚甲基碳酸酯的开环聚合反应^[21, 22]。近些年,有关三亚甲基碳酸酯开环聚合方法的研究报道不断增多,总体上可以分为传统化学方法和非传统化学方法。传统化学方法又通常可以分为阳离子开环聚合、阴离子开环聚合和配位聚合;而非传统化学方法则包括酶促开环聚合和微波开环聚合等。

1.1 阳离子开环聚合

三亚甲基碳酸酯的阳离子开环聚合通常需要引发剂的参与才能得以完成。Kricheldorf 等^[23~27]采用不同的引发剂对三亚甲基碳酸酯的阳离子开环聚合进行了系统的研究,并提出了三亚甲基碳酸酯阳离子开环聚合的机理。该机理示意过程如图 3 所示,大概描述为:由环外氧原子烷基化产生三氧碳鎓阳离子,碳阳离子开环后可得到含有反离子的离子对,三氧碳鎓离子和离子对均可以作为环状碳酸酯开环反应的活性中心,单体分子不断插入到碳阳离子和反离子中间,使活性链增长。

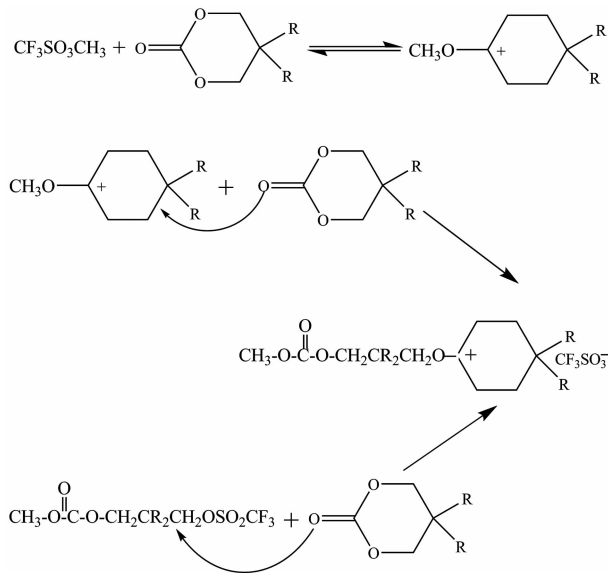


图 3 三亚甲基碳酸酯的阳离子开环聚合过程

Figure 3 Cationic polymerization mechanism of TMC

在环状碳酸酯的阳离子开环聚合中,脱二氧化碳反应是一个普遍现象。该现象也存在于三亚甲基碳酸酯的阳离子开环聚合过程中。为了有效地消除脱二氧化碳现象,Endon 等^[24, 28]以烷基卤化物为引发剂进行了三亚甲基碳酸酯的阳离子开环聚合。卤离子的引用,有效避免了二氧化碳的脱除,但是由其引发开环聚合所得的 PTMC 的分子量却很低。

1.2 阴离子开环聚合

与阳离子开环聚合相比,阴离子引发的开环聚合没有脱二氧化碳现象产生,可以得到高分子量的聚合物。其机理^[29]为:在链引发过程中,负离子进攻六元环碳酸酯单体,使单体去质子化形成活化中心负离子,该负离子继而进攻环状单体,促进链增长(见图 4)。

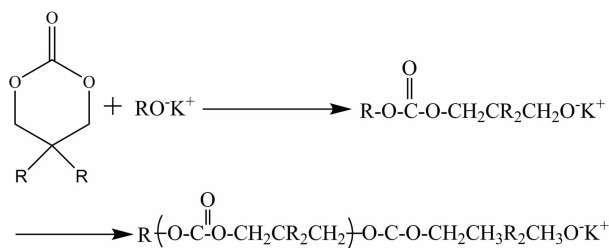


图 4 三亚甲基碳酸酯的阴离子开环聚合过程

Figure 4 Anionic polymerization mechanism of TMC

值得注意的是,同为六元环状碳酸酯,2 号位置上含有不同取代基的三亚甲基碳酸酯在阴离子开环聚合过程中的反应速率却大不相同。例如,高纯的三亚甲基碳酸酯在高于 100℃ 下能自催化开环聚合得到高分子量的 PTMC,而 2, 2-二甲基三亚甲基碳酸酯(DTC)在温度高达 125℃ 时不能自发聚合^[30]。分析其原因可能是两个—CH₃ 基团的存在促进了环的稳定,使得六元环不易发生开环反应。但是,继续升高反应温度(>125℃),DTC 也可发生自催化聚合现象。这种自催化反应不需要任何反应引发剂就可以使三亚甲基碳酸酯发生开环聚合反应进而得到不含任何杂质的 PTMC 聚合物,因此,系统地研究六元环状碳酸酯的自催化聚合反应对于制备可应用于医药领域的生物材料具有重要意义。

与此同时,自催化性能的不同说明了环状碳酸酯的取代基团对其聚合能力有相当大的影响。Endo 等^[31, 32]发现,在六元环状碳酸酯的阴离子聚合过程中,单体转化率与与其侧基的大小有关系:随着六元环状碳酸酯上的取代基增加,聚合反应中单体的转化率减小。单体转化率大小顺序为:三亚甲基碳酸酯>2, 2-二甲基三亚甲基碳酸酯>2, 2-二乙基三亚甲基碳酸酯>2-甲基-2-苯基三亚甲基碳酸酯>2-乙基-2-苯基三亚甲基碳酸酯。从表面上看,六元环状碳酸酯转化率随着取代基的增加而降低是由于空间位阻效应造成的。但是,实际上,引起环状单体聚合能力差异的主要是源于烷氧基阴离子和芳香基团的 π 电子之间的静电排斥作用,从而导致分子间“回咬”反应快于链增长反应,进而降低了取代基较大的六元环状碳酸酯的反应效率。

1.3 配位开环聚合

环状碳酸酯在阴离子聚合过程中通常会因为烷氧负离子的活性太高而发生分子内和分子间的酯交换反应,进而降低聚碳酸酯的分子量。为了降低烷氧基的活性以避免副反应的发生,人们以配位化合物为引发剂进行了六元环状碳酸酯的开环聚合反应,进而发展了六元环状碳酸酯的配位聚合反应。目前,六元环状碳酸酯的配位聚合反应所使用的引发剂有锌(二乙基锌、硬脂酸锌等)、铝(三异丁基铝、三甲基铝、三异丁醇铝、三异丙醇铝等)和锡(二丁基氧化锡、二丁基二甲氧基锡、三氯化丁基锡、辛酸亚锡)等^[33~41]。

研究发现,配位化合物不同,六元环状碳酸酯配位聚合的反应机理也有所不同。当配位化合物为金属氧化物及羧酸盐时,它们起催化剂作用,而真正起引发剂作用的是聚合过程中水或者其它含有活泼氢的化合物(见图 5);而当催化剂为金属烷氧基化合物时,聚合反应则经历了一个“配位-插入”的过程(如图 6 所示)。

Sn(Oct)₂ 是交酯、内酯开环聚合的高效引发剂,是美国食品药物协会认可的一种对人体无毒的催化剂。目前,研究表明 Sn(Oct)₂ 也可以作为催化剂进行六元环状碳酸酯的开环聚合反应^[38, 40]。Kricheldorf 等^[99]对 Sn(Oct)₂ 催化的三亚甲基碳酸酯开环聚合反应进行了系统的研究,并提出了 Sn

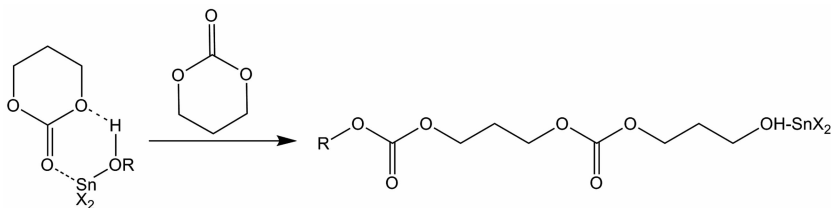


图 5 金属卤化物、氧化物及其羧酸盐催化 TMC 开环聚合的反应机理

Figure 5 Mechanism of polymerization of TMC catalyzed by metal halides, oxides and carboxylates

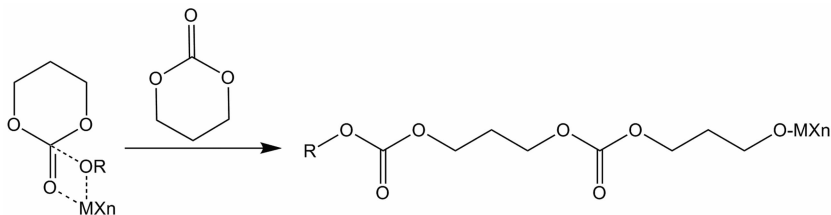


图 6 烷氧基金属化合物催化 TMC 开环聚合的反应机理

Figure 6 Mechanism of polymerization of TMC catalyzed by alkoxyl metal compound

(Oct)₂ 的配位机理: 在水或二醇等杂质存在下, 聚合反应按图 7a 所示机理进行; 在无这类杂质存在下, 按图 7b 所示机理进行。

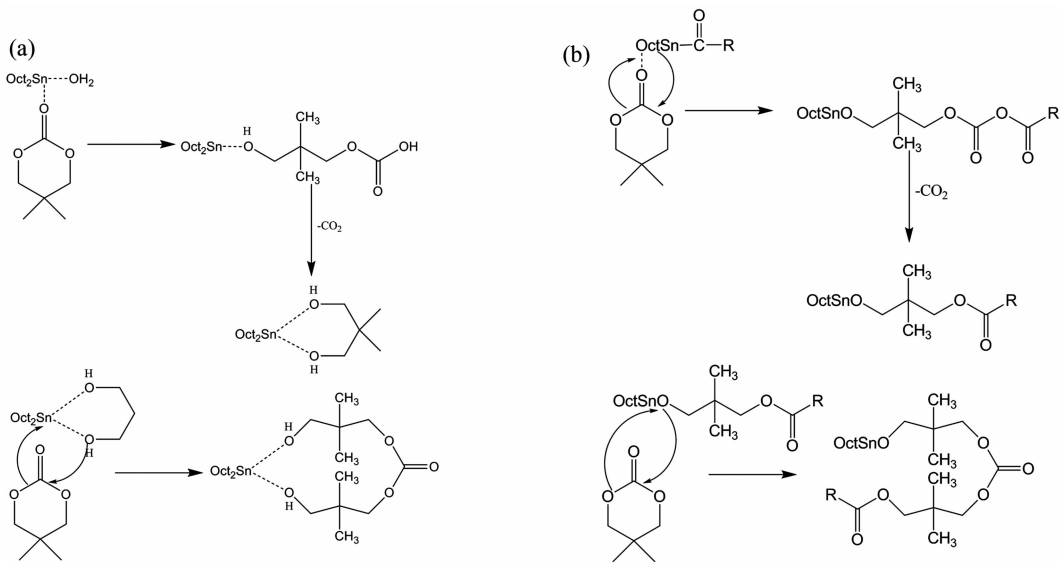


图 7 辛酸亚锡催化 TMC 开环聚合机理

Figure 7 Mechanism of coordination polymerization catalyzed by Sn(Oct)₂

除上述催化剂之外, 稀土元素也是碳酸酯开环聚合的优良催化剂。沈之荃等^[42~55]采用不同的稀土催化剂研究了 TMC 和 DTC 的开环聚合反应, 并提出聚合机理是环碳酸酯经酰氧断裂方式进行开环聚合的。值得注意的是, 稀土元素与其它化学试剂类似, 对催化三甲基碳酸酯开环聚合的反应条件比较苛刻, 且残留在聚合物内部的金属催化剂难以除去。

1.4 酶催化开环聚合

酶催化开环聚合是近二十年来发展起来的新的聚合方法, 已经引起研究者的高度关注。传统化学方法对反应条件要求比较苛刻, 如要求单体纯度高、无水无氧等, 而且使用的催化剂往往具有潜在的毒性, 在聚合物应用之前需要将其从中完全除去。而酶具有生物安全性, 残留在聚合物中也不会引起不良影

响。除此之外,酶催化开环聚合还具有如下优势:(1)对底物具有高度专一性,可以大大提高底物的转化率;(2)反应条件温和;(3)高效的立体结构选择性和光学异构选择性。因此,酶催化环状碳酸酯的开环聚合反应已成为合成制备脂肪族聚碳酸酯的研究热点。

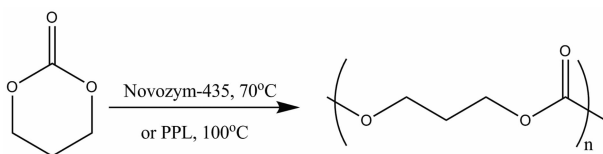


图 8 脂肪酶催化三亚甲基碳酸酯的开环聚合

Figure 8 Enzymatic ring-opening polymerization of TMC

目前用于环状碳酸酯开环聚合的酶大多是脂肪酶,主要有 Porcine pancreatic lipase (PPL)、Novozym-435 以及 lipase Ps(PS)等^[56]。Bisht 等^[57]报道了以脂肪酶 Novozym-435 为催化剂进行了三亚甲基碳酸酯的单体开环聚合反应制备 PTMC 的反应过程(如图 8 所示)。研究发现,70℃下,反应 120h 后 TMC 单体的转化率高达 97%,并且反应过程中没有发现脱二氧化碳的现象。而在 100℃的聚合温度下,以 Novozym-435 为催化剂却得不到聚合物。这可能是由于在较高的温度下,脂肪酶 Novozym-435 已经失去活性所造成的。因为 Novozym-435 在温度较低(55~60℃)时,则具有较高的活性。实验证明,以热失活的脂肪酶 Novozym-435 代替活性酶在 70℃下催化 TMC 聚合时,同样没有任何聚合物生成。

Matsumura 等^[56]则证明了脂肪酶 PPL 对三亚甲基碳酸酯具有显著的催化活性,以 PPL 为催化剂开环聚合三亚甲基碳酸酯可以得到较高分子量的 PTMC($M_n=15.6$ 万, $M_w/M_n=3.8$)。自由酶固定化后,酶的活性和热稳定性均得以提高,从而提高了催化效率,而且更容易回收利用。卓仁禧等制备了固定化的 PPL^[58~60],并考察了其对于环状碳酸酯的催化作用。用这种固定化酶对 TMC 进行开环聚合,100℃下反应 24h,可获得分子量 $M_n=8.74$ 万的 PTMC 聚合物。在与自由 PPL 的对比实验中,固定化 PPL 比自由 PPL 具有更佳的催化活性,所得的聚合产物具有更高的分子量。

尽管酶催化开环聚合方法克服了金属催化剂的缺点,但是酶催化环状碳酸酯开环聚合的机理目前还只是初步的研究,距离工业化生产还有很大差距,仍有一些问题亟待解决,例如,如何提高脂肪酶的反应活性、降低脂肪酶的用量及成本等,尚需进一步的研究才能使脂肪酶成功应用于环状碳酸酯的开环聚合反应中去。

1.5 微波辅助开环聚合

近年来,微波聚合方法因可以辅助 TMC 的开环聚合反应,而得到人们的关注和研究。Zhang 等^[61, 62]用微波法辅助 TMC 开环聚合得到相应聚碳酸酯 PTMC(见图 9),通过改变催化剂类别可以调整 TMC 的转化率及 PTMC 分子量。事实证明,微波开环聚合比传统的加热开环聚合具有更高的反应速率。

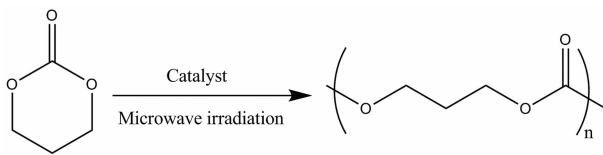


图 9 微波辅助 TMC 开环聚合物

Figure 9 Microwave-assisted ring-opening polymerization of TMC

Liao 等^[63]同样以微波辅助的方式研究了 TMC 的开环聚合。不同的是,该研究以 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐[bmim]BF₄ 离子液体为介质研究 TMC 的开环聚合反应,并与传统本体开环聚合反应进行了比较。结果表明,在 5%(wt)[bmim]BF₄ 的存在条件下,反应体系在 5W 的微波辐照下 60min 就可以得到 $M_n=3.64$ 万的 PTMC 聚合物,其分子量比相同条件下,本体开环聚合所得聚合物的分子量要高出

很多。此外,微波条件下,TMC 的转化率也很高,证明 TMC 的开环聚合反应在微波辅助下可以顺利地进行。而其它研究^[64, 65]表明,在没有任何金属催化剂条件下,仅以乙二醇为引发剂,微波辅助同样能够有效促进 TMC 的开环聚合反应,得到分子量较高的 PTMC 聚合物。

宋英等^[66]以对人体安全可靠的 *D, L*-乳酸锌为催化剂,研究了 DTC 的微波开环聚合。在 180W 的微波功率下辐照 75min,可以得到重均分子量为 70 万的 PDTC。这一方法是合成高分子量 PDTC 的理想方法。微波功率和辐照时间对聚合物分子量和产率以及单体转化率有不同程度的影响,较低的微波功率和较短的辐照时间有利于获得较高分子量的聚合产物,而较高的微波功率和较长的辐照时间会引起聚合产物的降解。此外,改变催化剂类别也可以对 PDTC 的分子量进行调控。

官仕龙等^[67]以 2, 2-二甲基-1, 3-丙二醇和氯甲酸乙酯为原料合成了环状碳酸酯 DTC,并对 DTC 在食品添加剂乳酸锌引发的微波开环聚合进行了研究。结果表明,在 170W 的微波辐照下,辐照时间对聚合物的分子量有较大影响,聚碳酸酯的分子量先随辐照时间延长快速增长,而后又随之较快地下降,说明辐照时间延长后,聚合物出现了降解现象。当辐照时间为 17min 时,聚合物的分子量达到最大, M_w 、 M_n 分别达到 20.8 万和 12.7 万。

2 聚三亚甲基碳酸酯的性能研究

聚三亚甲基碳酸酯 (PTMC) 是最常见的、同时也是研究最为广泛的生物可降解脂肪族碳酸酯。PTMC 具有良好生物降解性能、优异的生物相容性以及低毒性等优点^[6],同时它在体温下具有一定弹性和良好的机械加工性能,已广泛应用于药物控释、体内植入材料等领域。目前,关于 PTMC 性能的研究主要集中在其物理性能及其体内外降解性能两方面。

2.1 聚三亚甲基碳酸酯的物理性能

PTMC 的物理性能取决于其自身的分子量。分子量越低,PTMC 的物理性能越差。当重均分子量 $M_w < 6000$ 时,PTMC 为呈粘稠的油状物;而当 $6000 < M_w < 50000$ 时,PTMC 为柔软的塑料,具有较好的弹性;当 $M_w > 50000$ 时,PTMC 聚合物变硬,弹性显著增加^[23]。PTMC 的玻璃化温度 (T_g) 较低,约为 -17°C ,尽管其随着分子量的增加而呈现上升趋势^[68],但是 PTMC 的 T_g 始终低于室温。同时,通常状态下,PTMC 没有熔点,呈无定型态。低于人体生理温度的 T_g 以及无定型态的特性使得 PTMC 在体内可以表现出一定的弹性和柔顺性,因此非常适合作为皮下埋植剂的药物缓释载体而应用到生物医药领域中去。

但是,值得注意的是,当处于拉伸状态时,PTMC 可以成为结晶性聚合物。Takahashi 等^[69]采用 X 衍射方法证明,PTMC 在松弛状态下呈无定型态,而在伸展状态下可以呈现结晶态,并系统地研究 PTMC 的晶格结构。Feijne 等^[70]认为高分子量 PTMC ($M_n > 10$ 万)在拉伸状态时的结晶出现 ($T_m = 36^\circ\text{C}$) 是由于拉伸应力取向所导致的。同时,他们发现拉伸态的 PTMC 由于结晶度的存在,可以表现出高弹性、高硬度、低粘性等良好的力学性能。此外,Feijne 等还发现,PTMC 的力学性能随其分子量大小而发生变化。一般情况下,PTMC 的模量、拉伸强度随其分子量的增加而增大。Yang 等发现,当分子量由 72000 上升至 329000 时,PTMC 的模量由 3.12MPa 增大至 10.9MPa,拉伸强度也随之增大,由 0.94MPa 上升至 4.70MPa^[68]。较高的力学性能可以消除低分子量 PTMC 的蠕变效应,进而提高 PTMC 的尺寸稳定性。但是,当分子量 M_n 达到 20 万时,PTMC 的力学性能达到极限;当 $M_n > 20$ 万时,PTMC 的力学性能不再随分子量的增加而增大(见图 10)。

2.2 聚三亚甲基碳酸酯的降解性能

对于可生物降解高分子材料而言,降解机制、降解机理及降解速率是制约和限制其在生物医药领域应用的核心因素。若想实现可生物降解高分子材料的可控降解,必须首先要了解引起其降解的重要原因。聚合物的降解在宏观上可分为表面溶蚀降解和本体降解两种基本模式^[71~75]。

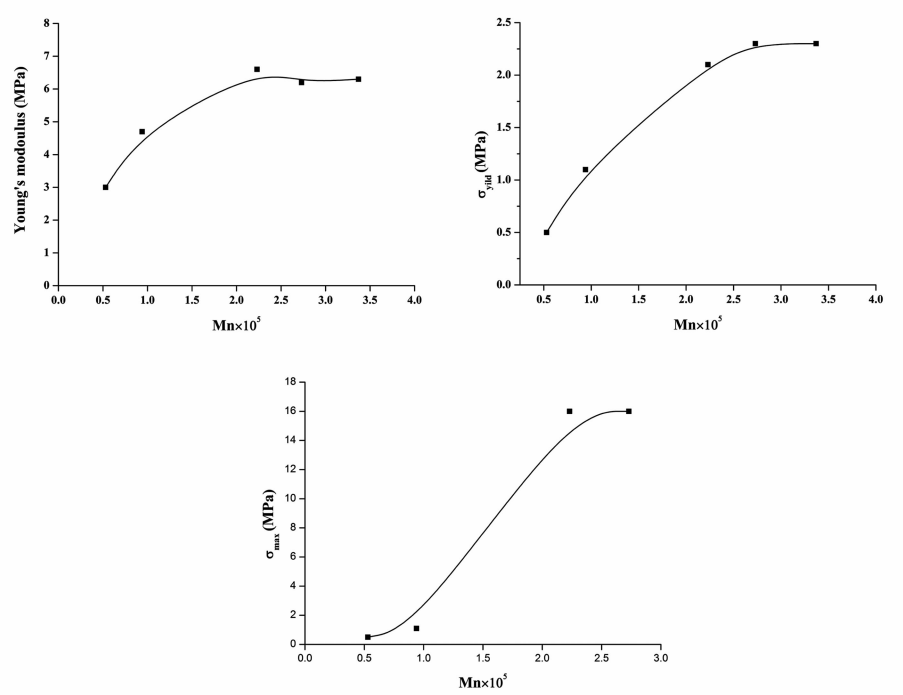


图 10 PTMC 的模量、屈服应力及极限拉伸强度与其分子量之间的关系

Figure 10 Young's modulus, stress at yield (σ_{yield}) and maximum tensile strength (σ_{max}) as a function of the number average molecular weight (Mn) of PTMC

表面溶蚀降解,顾名思义,一般只发生在材料表面的降解模式,又称非均相降解(见图 11a)。理想的表面溶蚀降解的特征为样品在降解过程中,分子量几乎不发生变化,而发生显著的失重现象。表面溶蚀降解速率与样品表面积有关,表面积越大,降解速率越快。发生表面溶蚀降解时,显微镜下可以观察到样品表面粗糙度增加,而材料内部形貌不发生变化^[76]。从样品横截面观察,可见材料整体出现一个溶蚀层(外层)与非溶蚀层(内层)的界面。理想表面溶蚀降解的释药动力学为零级^[77, 78],此类聚合物,如:碳酸酯类聚合物^[70, 71, 79~81],非常适合作为恒速给药体系的药物缓释载体。

本体降解,就是聚合物的内部与外部以相同速率发生降解的降解模式,又称均相降解(见图 11b)。理想的本体降解特征为,在降解过程中,样品的分子量持续降低,而样品质量基本不变;当分子量降低至一个临界值时,样品发生明显的失重现象,而在此过程中,样品的分子量维持临界值不变。发生本体降解时,显微镜下可见材料整体出现裂缝。在降解后期,即使可降解装置在外观尺寸上基本无变化,但在材料内部发生了许多微相结构的变化,显微镜下可见裂纹或孔隙。从样品横截面观察,可见材料整体出现一个均相的腐蚀层^[76]。理想本体降解的释药动力学为一级,此类聚合物如脂肪族聚酯 PCL^[3, 73, 82, 83]、PLA^[84~87]、PGA^[88~90]、PLGA^[91~93]等。

本体降解机理被认为是脂肪族聚酯降解的主要方式。值得一提的是,聚酯类聚合物中的端羧基(由聚合引入及降解产生)对其降解起催化作用。随降解的进行,端羧基量增加,降解也加快,这就是所谓的自催化现象^[94]。对于尺寸、厚度较大的聚酯类制品,由于酯键断裂形成的可溶性低聚物在表面比在内部更容易扩散到外部媒介中,因而具有端羧基的降解产物容易滞留于样品内^[95, 96],进而导致内部降解快于表面降解。随着降解时间的延长,就会形成表面没有完全降解而内部完全降解的孔洞结构,最后体系可以看成一种核壳结构(见图 11c)。这种自催化降解所产生的内外部降解不均匀现象已经得到许多研究者的证实^[97, 98]。

一般情况下,可生物降解聚合物的降解是两种模式兼而有之^[77],只是某种模式占有优势而已。假定

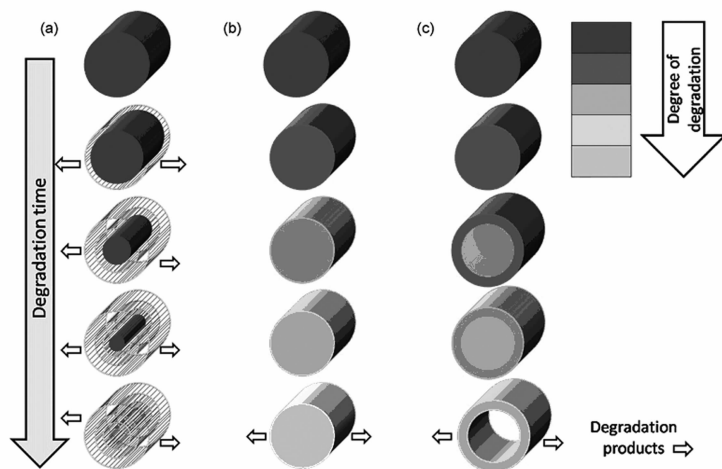


图 11 可生物降解聚合物的降解模式

(a) 表面溶蚀降解; (b) 本体降解; (c) 伴随自催化的本体降解

Figure 1 1 Degradation modes for degradable polymers

(a) Surface erosion; (b) Bulk degradation; (c) Bulk degradation with autocatalysis

样品内部以恒定速率 r_b 发生降解, 而样品表面以恒定速率 r_s 发生降解, 当表面降解速率占绝对优势下 ($r_s = 10r_b$), 则几乎大部分降解发生在表面, 样品的降解模式为表面溶蚀降解; 当本体降解占有优势时 ($r_s = 0.1r_b$), 表面腐蚀不明显, 聚合物内部可降解链段受到相同速率的攻击, 但尚未发生断裂现象, 直至所有可降解链段都达到降解程度时, 聚合物整体在一瞬间发生降解。

研究表明, PTMC 在体内降解过程中, 其剩余样品分子量变化不大, 而样品失重率随降解时间显著增加。Zhu 等^[2]发现, 分子量为 19000 的 PTMC 植入小鼠体内 180 天后, 其失重率达到 21%, 分子量也明显下降。其中, 表层样品剩余分子量为 6100, 内部样品的分子量为 8700, 由此计算可知, PTMC 在体内降解过程中, 其表面样品及内层样品的分子量下降分别约为 68% 与 54%。由此可以判断出 PTMC 在体内的降解是以表面溶蚀降解机制发生的。Feijen 等^[3]发现, 分子量为 316000 的 PTMC 埋植在大鼠皮下 3 周后, 样品失重率达到 96%, 几乎完全降解。而分子量为 457000 的 PTMC 在埋植于大鼠股骨和胫骨 8 周后, 失重率达到 60%^[1], 表现出较快的降解速率。同样, 在较高的失重率下, PTMC 的分子量始终维持不变; Acemoglu 等^[99]也发现, 当 PTMC 植入体内 6 个月, 样品发生 60% 的失重时, 剩余的 PTMC 分子量同样几乎保持不变。以上结果均表明, PTMC 在体内的降解机制是表面溶蚀降解^[1, 3]。

不同于上述研究者的报道, Albertsson 等^[7]发现, 分子量为 75100 的 PTMC 在埋植于大鼠体内 180 天后, PTMC 的分子量、分子量分布系数没有发生任何变化, 也没用发生任何失重现象, 表明 PTMC 在大鼠体内不发生任何降解现象。Albertsson 等^[100]认为他们所观察到实验现象之所以不同于其他课题组的研究发现, 是由于除酶之外的其它因素所造成的, 如 PTMC 在体内的降解模式并不是单一的^[101]。此外, 埋植部位不同所产生的复杂生理环境也是导致实验结果不同的因素之一。

而 Feijen 等则认为各课题组之间关于 PTMC 体内降解速率结果存在差异的主要因素是课题组之间所采用的 PTMC 的分子量各不相同, 即他们认为分子量对 PTMC 的体内降解行为有显著影响。而他们的一项关于 PTMC 体内降解的研究报告^[1]也证实了这一观点的正确性。结果表明, PTMC 分子量越高, 其体内降解速率越快。例如, 分子量为 457000 的 PTMC 埋植于体内 8 周后, 失重率达到 60%, 而分子量为 89000 的 PTMC 在相同时间内的失重率仅约为 20%。此外, Feijen 等在 PTMC 的体外酶解实验中也得到相同结论。Yang 等^[68]认为, PTMC 的降解速率随分子量增大而增加可能与 PTMC 的亲疏水性有关。据文献^[102, 103]报道, 脂肪酶在疏水性表面具有更高的活性, 而 PTMC 的疏水性随分子量的增大而逐渐提高。由此, 脂肪酶更倾向于降解高分子量的 PTMC 均聚物, 由此导致 PTMC 的酶解速率常数随分

子量的增大而增大。

PTMC 的水解性能与酶解性能存在明显差异。与其非酶解速率相比,PTMC 的水解速率非常慢。在体外水解实验中,分子量为 14000 的 PTMC 在 37℃ 的 PBS(pH=7.4)缓冲液中降解 30 周后,其失重率仅为 9%,同时分子量下降至 13000,分子量降低约为 7%^[2]。与相同分子量的聚己内酯(PCL)相比较而言,PTMC 的体外水解速率比 PCL 要慢 20 倍之多。Albertsson 等^[7]也发现,PTMC 的水解速率非常缓慢,其质量、分子量及表面形貌在水解过程中的变化甚微。同时,Albertsson 等还对 PTMC 的水解产物和水解机理进行了分析和研究。结果表明,PTMC 的主要水解产物为 1,3-丙二醇和二氧化碳,其水解机理见图 12。

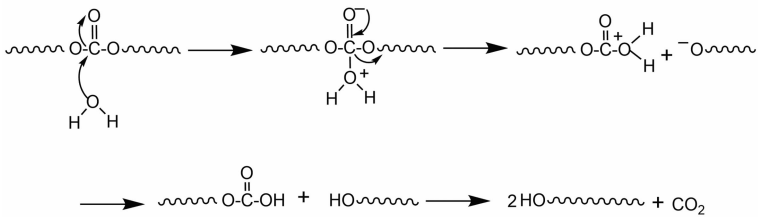


图 12 PTMC 的水解机理推断示意图

Figure 12 Proposed mechanism of the hydrolytic degradation of PTMC

同样地,Feijen 等^[104]也发现 PTMC 在为期 2 年时间内的水解过程中,其分子量及力学性能仅发生较小的变化,降解速率常数仅为 $0.004 \times 10^{-2}/\text{d}$,证明了 PTMC 的非水解特性。此外,Feijen 等^[1]还发现,PTMC 在酸性、碱性以及水溶液内均不发生降解现象,即 pH 对 PTMC 的降解行为不产生影响。

Yang 等^[68]研究了 PTMC 体外水解和酶解行为之间的差异(见图 13),并阐述了脂肪酶对 PTMC 降解行为的影响。研究表明,分子量为 256,000 的 PTMC 在脂肪酶溶液中降解 12 周后的失重率为 46%,而在 PBS 溶液中降解 50 周后的失重率仅为 3.6%(见图 13A)。在水解和酶解过程中,PTMC 的分子量均发生幅度较小变化,且二者变化趋势无明显差别(见图 13B)。此外,PTMC 的分子量分散系数 PDI 在两种不同降解条件下的变化显著不同(见图 13C)。在脂肪酶溶液中降解后,PTMC 的 PDI 的变化范围较小,而在 PBS 溶液中降解后的 PTMC 的 PDI 变得更宽。Yang 等认为脂肪酶可以起到表面活性剂的作用,进而可以与降解产物充分接触,并将其分散于介质中。脂肪酶可以通过促进降解产物的丢失而加速 PTMC 的降解,进而提高其酶解速率。在体外水解过程中,由于脂肪酶的缺失,导致 PTMC 的降解产物不能及时分散于水中,而大量堆积于样品表面,由此导致 PTMC 在水解过程中的失重率很低,且剩余样品的 PDI 变得很宽。图 14 为 PTMC 的水解和酶解过程示意图。

3 聚三亚甲基碳酸酯在生物医药领域中的应用

PTMC 具有生物相容性好、生物可降解等优点,在生物体内无需二次外科手术取出,因此,特别适合用作暂时性存在的植入材料。PTMC 在生物医药领域中,可用作可吸收缝合线、控制释放载体、3D 组织工程支架以及神经修复导管等方面。

3.1 外科手术缝合线

近三十年以来,为了克服肠线和胶原线的部分缺点,人们制备了人工合成缝合线,并使其具有更高柔韧性、更高强度以及不同降解性能,以满足不同的外科手术需求。其中,Maxon 手术缝合线就是一个典型的成功案例。

Maxon 手术缝合线是由 32.5mol% 的 TMC 与 GA 聚合制备的单丝缝合线^[105]。这种缝合线的结节强度和平直拉伸强度比聚丙烯和尼龙还要高,而其组织反应小^[106]。据报道,Maxon 在体内的强度下降较慢,在体内 28 天时,Maxon 仍可维持其 9% 的初始强度,并能在 6~7 个月内完全被机体吸收^[107]。为

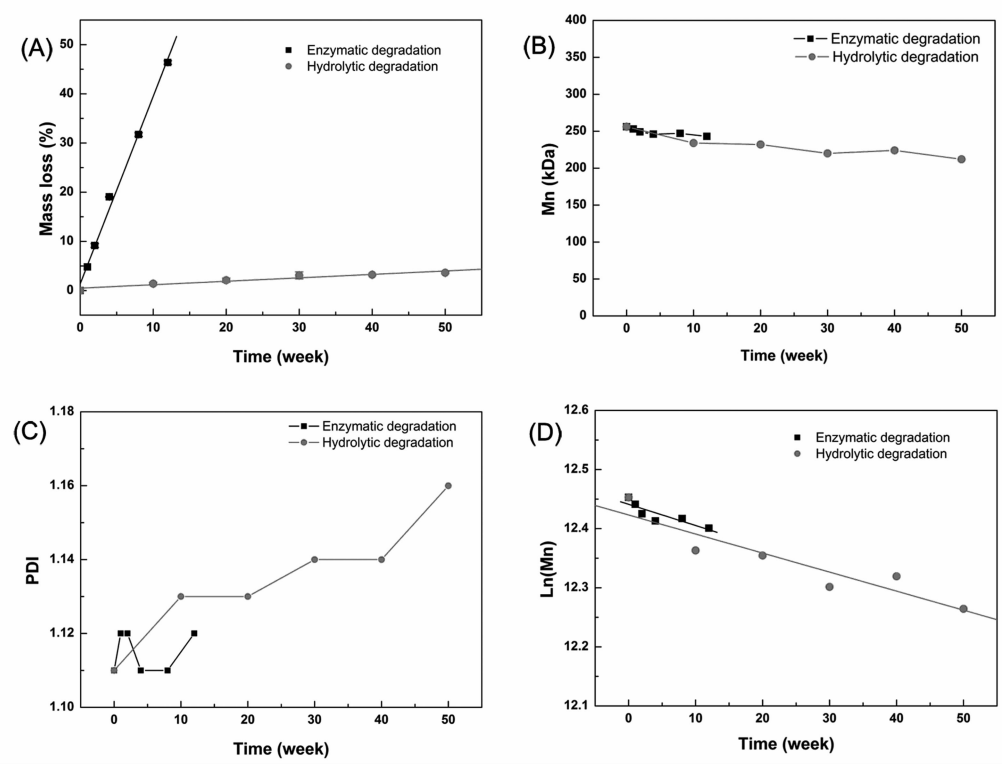


图 13 PTMC 的水解和酶解行为对比

Figure 13 The degradation behavior of the PTMCwith and without the lipase

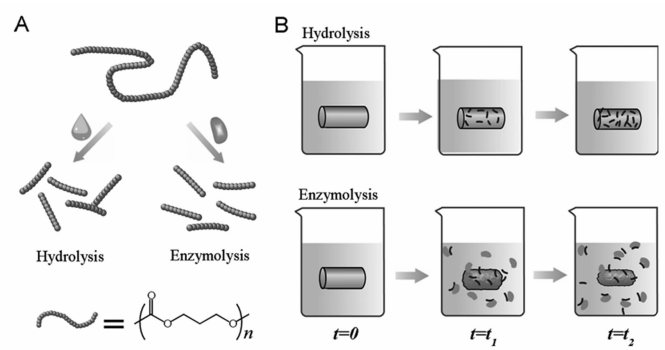


图 14 PTMC 体外酶解和水解过程示意图

Figure 14 Schematic illustration of the in vitro enzymatic and hydrolytic degradation of PTMC

了改善缝合线的操作性能,减少组织摩擦阻力,可以对缝合线表面进行涂层和浸渍,这对缝合线在人体内的吸收速度和抗张强度的保留无明显影响^[108]。有研究表明,Maxon 能应用于小儿心血管中自身血管的吻合,较普罗伦线有更好的血管远期通畅率。

3.2 药物控制释放载体

Albertsson 等^[109]以 maiyrtptiline 为模型药物,采用溶剂蒸发法制备了 PTMC 释药膜,并研究了它的释药性能。实验结果表明,PTMC 的释药速率缓慢,一个月后仅释放约 40% 的药物。在 PTMC 中混入一定量的聚酸酐,可以明显提高体系的释药速度。

Dinarvand 等^[110]也以 PTMC 和 PAA 的共混物为药物载体,研究了其对盐酸丁丙诺啡和盐酸氯米帕明的释放性能。结果表明,采用不同的 PAA/PTMC 比例,可以实现药物控制的释放,PTMC 含量越高,

药物释放越慢。以 PTMC 和 PAA 的共混物制备的载药微球体系内,PTMC 含量的增大,微球对盐酸丁丙诺啡的装载率随之增大。共混物微球的药物释放机制为药物的扩散与基质的降解相结合。释放实验前 3 天,共混物微球以零级模式释放药物,且取决于 PAA 的含量;3 天之后,释放模式为一级释放。PTMC 与 PAA 的配比可控制共混物微球对药物的控制。

Wang 等^[17]研究了聚(对二氧六环酮-co-三亚甲基碳酸酯)片剂的药物控制释放行为,基于这种共聚物的药物控制释放系统没有药物爆释现象,并可达 25 天的近似零级释放。

Feijen 等^[111]将 PEG-TMC 的嵌段聚合物制备成纳米颗粒,并考察了共聚物载药体系的释放行为。结果表明,PEG-TMC 嵌段聚合物的胶束状纳米颗粒对地塞米松的包封率高达 93.3%,可实现恒速释放 20 天。此外,Feijen 等^[112]还采用单乳液和盐析的方法制备了 PEG-TMC 的嵌段共聚物的纳米颗粒。实验中用盐析的方法,PEG-TMC 共聚物对地塞米松的装载效率可达到 88%;用单乳液的方法,装载效率达 72%。载药纳米颗粒在 20 个星期内保持稳定,可恒速释放地塞米松 14~60 天。Feijen 等^[113]还制备了基于 PTMC 与 mPEG-TMC 的微粒、纳米球和胶束状纳米颗粒。微粒可有效装载亲水性药物,如,牛血清清蛋白、溶解酵素及柯玛西亮蓝;而纳米颗粒则可有效装载疏水性药物地塞米松。

Zhuo 等^[19]则以 PEG-TMC 嵌段聚合物制备成尺寸为 50~160nm 的核/壳型结构纳米颗粒,并装载抗癌药物氨甲叶酸。X 射线粉末衍射光谱表明,氨甲叶酸分子均分布在纳米颗粒的核心部分。5h 后,经过初期的爆释之后,载药纳米颗粒可持续释放氨甲叶酸 70h,释放速率随 PEG 链段的分子量及含量的增加而增大。

Jelonek 等^[114]研究了 TMC-DLLA 共聚物链段微结构对免疫抑制剂药物释放行为的影响。研究发现,半嵌段共聚物的空白基质与其环胞素 A 或雷帕霉素载药体系的降解模式大不相同。而无规共聚物的空白基质及其载药体系的降解方式相互一致。这表明,只有在半嵌段共聚物体系内,药物及其种类对载药体系的降解会产生影响,或者说药物的释放速率及模式可以通过聚合物的链段微观结构进行调控,该结果可为生物降解型给药体系的发展提供一定的研究基础。

Gu 等^[115]制备了 TMC、DLLA 以及甲氧基聚乙二醇的两亲性嵌段共聚物 PETLA,并研究了 PETLA 的胶束化和释药行为。TEM 结果表明,PETLA 胶束尺寸可达 30~40nm。而体外释放性能研究结果表明,在初始的爆释现象之后,PETLA 胶束可以零级模式对 9-硝基喜树碱进行释放。

3.3 组织工程支架

脂肪族聚碳酸酯在降解过程中不会产生酸性物质,可避免局部由于 pH 较低而引起的炎症反应。但是,目前研究较多的如 PTMC 等均聚物的降解速率要比其它常用生物可降解高分子材料如聚丙交酯、聚己二酸酐、聚己内酯等的慢得多,且机械强度较差,从而大大限制了它在组织工程方面的应用范围。因此,人们将它们与其它物质进行共聚改性,以满足不同需要。

Feijen 等^[116]将 TMC: DLLA=17:83 的 TMC-CL 共聚物制备成孔隙率为 98%的管状支架。为提高共聚物多孔支架稳定性,他们又将胶原微海绵填充与孔隙之间,得到孔隙率为 97%、尺寸为 102 μ m 的多孔复合支架。Feijen 等将平滑肌细胞种植于支架内部,并在模拟血流搏动的条件下进行培养。7 天后,平滑肌细胞长势良好,并均匀分布于整个支架。细胞的良好生长提高了支架的力学性能,使其与人体肠系膜动脉的力学性能相当。动态培养的多孔复合支架可作为小口径血管支架而应用到组织工程领域。同样,TMC-DLLA 共聚物[19/81%(mol)]的多孔管状物也具有适宜的力学性能和良好的生物相容性,可作为适于心肌细胞生长的心脏支架^[117]。

3.4 神经导管修复材料

近年来,神经导管材料成为周围神经修复研究的重点。各种各样的神经导管层出不穷,促进神经再生的效果也越来越好,有望在不久的将来进入临床应用。

朱康杰等^[118]将 DTC 与 CL、GA 等共聚,发现所得共聚物具有良好的生物相容性、低毒性和渗透性,通过合理调整单体比例,可得到降解速率合适、既柔软又有一定强度的聚合产物,从而用于可降解性神经

导管的制备,以取代临床常用的导管材料-硅胶管,避免二次手术取管,减轻患者的负担和痛苦。

Schappacher 等^[14, 15]探讨了无规 TMC-CL 共聚物作为神经导管的可能性。结果表明 TMC-CL 共聚物(50/50%(mol))具有良好的力学性能及良好的生物相容性,没有细胞毒性反应,在神经修复领域表现出极高的应用空间。Feijen 等^[13]及 Schlosshauer 等^[119]研究同样表明 TMC 和 CL 共聚物 P(TMC-co-CL)有望应用于多孔性神经导管修复材料。

陈继革等^[120]则介绍了聚 TMC-LA 共聚物 P(TMC-co-LA)可吸收性导管用于治疗神经缺损的实验研究。他们以 P(TMC-co-LA)导管桥接鼠坐骨神经 7mm 缺损,术后定期分别取导管及周围组织和鼠心、肝、肾标本送检。结果表明:P(TMC-co-LA)导管的长度、内径和外径等在体内随时间逐渐降解吸收,降解后可导致局部炎症反应,但对局部组织及全身重要器官无严重损害,初步证明了 P(TMC-co-LA)可吸收性导管应用于临床周围神经缺损治疗的可能性。

4 展望

综合 PTMC 的物理性能及降解性能可知,高分子量的 PTMC 具有较强的力学性能,但是体内降解速率较快;虽然低分子量的 PTMC 力学性能交差,但其具有较慢的体内降解速率。这两种极端性能都不利于或制约了 PTMC 作为药物载体在长效给药体系中的应用,长效给药体系要求药物载体既要有较强的力学性能来提高良好的尺寸稳定性,以避免药物爆释的发生,同时还要有较慢的降解速率,以满足给药体系的长效性能。因此,选择合适的分子量对促进 PTMC 更好、更广泛地应用到生物医药领域具有重要意义。此外,PTMC 表现出良好的生物相容性、生物降解性和机械加工性能,而且可以通过功能化、共聚和共混等手段可调节和改变 PTMC 的性能,以满足不同的需求。因此,PTMC 在生物医学领域必定会有更广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Zhang Z, Kuijer R, Bulstra S K, Grijpma D W, Feijen J. *Biomaterials*, 2006, 27(9): 1741~1748.
- [2] Zhu K J, Hendren R W, Jensen K, Pitt C G. *Macromolecules*, 1991, 24(8): 1736~1740.
- [3] Pego A P, van Luyn M J A, Brouwer L A, van Wachem P B, Poot A A, Grijpma D W, Feijen J. *J Biomed Mater Res A*, 2003, 67(3): 1044~1054.
- [4] Athanasiou K A, Niederauer G G, Agrawal CM. *Biomaterials*, 1996, 17(2): 93~102.
- [5] Sachlos E, Czernuszka J T. *Eur Cell Mater*, 2003, 5: 29~40.
- [6] Karp J M, Shoichet M S, Davies J E. *J Biomed Mater Res A*, 2003, 64(2): 388~396.
- [7] Albertsson A C, Eklund M. *J Appl Polym Sci*, 1995, 57(1): 87~103.
- [8] Yang L Q, Yang D, Guan Y M, Li J X, Li M. *J Appl Polym Sci*, 2012, 124(5): 3714~3720.
- [9] Song Y, Wennink J W, Kamphuis M M, Vermes I, Poot A A, Feijen J, Grijpma D W. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 95A(2): 440~446.
- [10] Bat E, Kothman B H, Higuera G A, van Blitterswijk C A, Feijen J, Grijpma D W. *Biomaterials*, 2010, 31(33): 8696~8705.
- [11] Song Y, Wennink J W, Kamphuis M M, Sterk L M, Vermes I, Vermes I, Poot A A, Feijen J, Grijpma D W. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17(3/4): 381~387.
- [12] Papenburg B J, Schüller-Ravoo S, Bolhuis-Versteeg L A, Hartsuiker L, Grijpma D W, Feijen J, Wessling M, Stamatialis D. *Acta Biomater*, 2009, 5(9): 3281~3294.
- [13] Pego A P, Poot A A, Grijpma D W, Feijen J. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2001, 12(1): 35~53.
- [14] Schappacher M, Fabre T, Mingotaud A F, Soum A. *Biomaterials*, 2001, 22(21): 2849~2855.
- [15] Fabre T, Schappacher M, Bareille R, Dupuy B, Soum A, Bertrand-Barat J, Baquey C. *Biomaterials*, 2001, 22(22): 2951~2958.
- [16] Chasin M, Langer R. *Biodegradable polymers as drug delivery systems*. New York: Marcel Dekker, 1990, pp: 1~41.
- [17] Wang H, Dong J H, Qiu K Y, Gu Z W. *J Polym Sci A Polym Chem*, 1998, 36(8): 1301~1307.
- [18] Zhang Z, Foks M A, Grijpma D W, Feijen J. *J Control Release*, 2005, 101(1/3): 392~394.
- [19] Zhang Y, Zhuo R X. *Biomaterials*, 2005, 26(14): 2089~2094.

- [20] Rokieki G. Prog Polym Sci, 2000, 25(2): 259~342.
- [21] Carothers W H, Van-Natta E J. J Am Chem Soc, 1930, 52(1): 314~326.
- [22] Carothers W H, Dorough G L, Van-Natta E J. J Am Chem Soc, 1932, 54(2): 761~772.
- [23] Albertsson A C, Sjoling M. J Macromol Sci Pure Appl Chem, . 1992, 29(1): 43~54.
- [24] Ariga T, Takata T, Endo T. J Polym Sci A Polym Chem, 1993, 31(2): 581~584.
- [25] Kricheldorf H R, Jenssen J. J Macromol Sci Pure Appl Chem, 1989, 26(4): 631~644.
- [26] Kricheldorf H R, Weegen-Schulz B. Polymer, 1995, 36(26): 4997~5003.
- [27] Kricheldorf H R, Weegen-Schulz B. J Polym Sci A Polym Chem, 1995, 33(13): 2193~2201.
- [28] Ariga T, Takata T, Endo T. Macromolecules, 1997, 30(4): 737~744.
- [29] Keul H, Bacher R, Hocker H. Macromol Chem Phys, 1986, 187(11): 2579~2589.
- [30] Kricheldorf H R, Lee S R, Weegen-Schulz B. Macromol Chem Phys, 1996, 197(3): 1043~1054.
- [31] Matsuo J, Aoki K, Sanda F, Endo T. Macromolecules, 1998, 31(14): 4432~4438.
- [32] Matsuo J, Sanda F, Endo T. Macromol Chem Phys, 1998, 199(11): 2489~2494.
- [33] Kricheldorf H R, Stricker A. Macromol Chem Phys, 2000, 201(17): 2557~2565.
- [34] Shen Y, Chen X, Gross R A. Macromolecules, 1999, 32(8): 3891~3897.
- [35] Kricheldorf H R, Jenssen J, Saunders I K. Macromol Chem Phys, 1991, 192(10): 2391~2399.
- [36] Kühling S, Keul H, Hocker H. Macromol Chem Phys, 1992, 193(5): 1207~1217.
- [37] Wurm B, Keul H, Hocker H. Macromol Chem Phys, 1994, 195(10): 3489~3498.
- [38] Kricheldorf H R, Kreiser-Saunders I, Boettcher C. Polymer, 1995, 36(6): 1253~1259.
- [39] Carter K R, Richter R, Kricheldorf H R, Hedrick J L. Macromolecules, 1997, 30(20): 6074~6076.
- [40] Kricheldorf H R, Mahler A. J Macromol Sci Pure Appl Chem, 1996, A33(6): 821~831.
- [41] Hovestadt W, Keul H, Hocker H. Polymer, 1992, 33(9): 1941~1948.
- [42] Ling J, Ren S, Shen Z. E-Polymers, 2010, 10(1): 270~275.
- [43] Zhu W, Ling J, Xu H, Shen Z. Polymer, 2005, 46(19): 8379~8385.
- [44] Zhu W, Ling J, Xu H, Shen Z. Chin J Polym Sci, 2005, 23(4): 407~410.
- [45] Ling J, Zhu W, Shen Z. Macromolecules, 2004, 37(3): 758~763.
- [46] Ling J, Shen Z, Zhu W. J Polym Sci A Polym Chem, 2003, 41(9): 1390~1399.
- [47] Zhu G, Ling J, Shen Z. Polymer, 2003, 44(19): 5827~5832.
- [48] Shen Z, Zhu G, Ling J. Chin J Chem, 2002, 20(11): 1369~1374.
- [49] Ling J, Shen Z. Macromol Chem Phys, 2002, 203(4): 735~738.
- [50] Ling J, Shen Z, Huang Q. Macromolecules, 2001, 34(22): 7613~7616.
- [51] Ling J, Zhang Y, Shen Z. Chin Chem Lett, 2001, 12(1): 41~42.
- [52] Ge L, Shen Z, Zhang Y, Huang Q. Chin J Polym Sci, 2000, 18(1): 77~80.
- [53] Yu C P, Zhang L F, Shen Z Q. Polym Int, 2004, 53(10): 1485~1490.
- [54] Shen Y, Shen Z, Zhang Y, Hang Q. J Polym Sci A Polym Chem, 1997, 35(8): 1339~1352.
- [55] Huang J, Yu J, Yu H, Sun W, Shen Z. Chin J Polym Sci, 2011, 29(3): 390~396.
- [56] Matsumura S, Tsukda K, Toshima K. Macromolecules, 1997, 30(10): 3122~3124.
- [57] Bisht K S, Svirkin Y Y, Henderson L A, Gross RA, Kaplan DL, Swift G. Macromolecules, 1997, 30(25): 7735~7742.
- [58] Feng J, He F, Zhuo R. Macromolecules, 2002, 35(19): 7175~7177.
- [59] Feng J, Zhuo R, He F, Wang X. Macromol Symp, 2003, 195(1): 237~240.
- [60] He F, Li S, Verta M, Zhuo R. Polymer, 2003, 44(11): 3215~3219.
- [61] Zhang C, Liu L J, Liao L Q, Zhuo R X. Polym Prepr, 2003, 44(11): 874~875.
- [62] Zhang C, Liao L, Gong S. J Appl Polym Sci, 2008, 110(2): 1236~1241.
- [63] Liao L, Zhang C, Gong S. J Polym Sci A Polym Chem Polym Chem, 2007, 45(24): 5857~5863.
- [64] Liao L, Zhang C, Gong S. Eur Polym J, 2007, 43(10): 4289~4296.
- [65] Liao L, Zhang C, Gong S. React Funct Polym, 2008, 68(3): 751~758.
- [66] 宋英. 2, 2-二甲基三甲基碳酸酯和 ϵ -己内酯的微波开环聚合. 武汉: 武汉大学博士学位论文, 2004.
- [67] 官仕龙, 刘立建. 化学与生物工程, 2006, 23(7): 18~19.
- [68] Yang L, Li J, Zhang W, Jin Y, Zhang J, Liu Y, YiD, Li M, Guo J, Gu Z. Polym Degrad Stab, 2015, 122: 77~87.
- [69] Takahashi Y, Kojima R. Macromolecules, 2003, 36(14): 5139~5143.

- [70] Pego AP, D. W. Grijpma DW, Feijen J. *Polymer*, 2003, 44 (21): 6495~6504.
- [71] Gopferich A. *Biomaterials*, 1996, 17(2): 103~114.
- [72] Gopferich A, Langer R. *Macromolecules*, 1993, 26(16): 4105~4112.
- [73] Ali S A M, Zhong S P, Doherty P J, Williams D F. *Biomaterials*, 1993, 14(9): 648~656.
- [74] Pitt C G, Hendren R W, Schindler A, Woodward SC. *J Control Release*, 1984, 1(1): 3~14.
- [75] Woodruff M A, Hutmacher D W. *Prog Polym Sci*, 2010, 35(10): 1217~1256.
- [76] Ulery B D, Nair L S, Laurencin C T. *J Polym Sci B Polym Phys*, 2011, 49(12): 832~864.
- [77] Uhrich K E, Cannizzaro S M, Langer R S, Shakesheff K M. *Chem Rev*, 1999, 99(11): 3181~3198.
- [78] Tamada J A, Langer R. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(2): 552~556.
- [79] Chu D, Curdy C, Riebeschl B, Zhang Y, Beck-Broichsitter M, Kissel T. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85(3): 1232~1237.
- [80] Stoll G H, Nimmerfall F, Acemoglu M, Bodmer D, Bantle S, Müller I, Mahl A, Kolopp M, Tullberg K. *J Control Release*, 2001, 76(3): 209~225.
- [81] Zhang Z, Zou S, Vancso G J, Grijpma D W, Feijen J. *Biomacromolecules*, 2005, 6(6): 3404~3409.
- [82] Sun H, Mei L, Song C, Cui X, Wang P. *Biomaterials*, 2006, 27(9): 1735~1740.
- [83] Woodward S C, Brewer P S, Moatamed F, Schindler A, Pitt C G. *J Biomed Mater Res A*, 1985, 19(4): 437~444.
- [84] Ali S A M, Doherty P J, Williams D F. *J Biomed Mater Res A*, 1993, 27(11): 1409~1418.
- [85] Piemonte V, Gironi F. *J Polym Environ*, 2013, 21(2): 313~318.
- [86] Schakenraad J M, Nieuwenhuis P, Molenaar I, Helder J, Dijkstra P J, Feijen J. *J Biomed Mater Res A*, 1989, 23(11): 1271~1288.
- [87] Jeong S, Kim B, Lee Y, Ihn K, Kim S and Kim Y. *Biomaterials*, 2004, 25 (28): 5939~5946.
- [88] Miller N D, Williams D F. *Biomaterials*, 1984, 5(6): 365~368.
- [89] Chu C C. *J Appl Polym Sci*, 1981, 26(5): 1727~1734.
- [90] Gunatillake P A, Raju A. *Eur Cell Mater*, 2003, 5: 1~16.
- [91] Holy C E, Dang S M, Davies J E, Shoichet MS. *Biomaterials*, 1999, 20 (13): 1177~1185.
- [92] Cai Q, Shi G, Bei J, Wang S. *Biomaterials*, 2003, 24(4): 629~638.
- [93] Wu L, Ding J. *Biomaterials*, 2004, 25(27): 5821~5830.
- [94] Chu C C. *J Biomed Mater Res A*, 1982, 16(2): 117~124.
- [95] Li S M, Garreau H, Vert M. *J Mater Sci Mater Med*, 1990, 1(3): 123~130.
- [96] Pamula E, Menaszek E. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19(5): 2063~2070.
- [97] Pistner H, Stallforth H, Gutwald R, Mühling J, Reuther J, Michel C. *Biomaterials*, 1994, 15(6): 439~450.
- [98] Park T G. *Biomaterials*, 1995, 16(15): 1123~1130.
- [99] Acemoglu M. *Int J Pharm*, 2004, 277 (1/2): 133~139.
- [100] Vert M, Li S M, Spenlehauer G, Guerin P. *J Mater Sci Mater Med*, 1992, 3(6): 432~446.
- [101] Williams D F. *Clin Mater*, 1992, 10(1/2): 9~12.
- [102] Chen B, Yin C, Cheng Y, Li W, Cao Z, Tan T. *Biomass Bioenergy*, 2012, 39: 59~66.
- [103] Chen G J, Kuo C H, Chen CI, Yu C C, Shieh C J, Liu Y C. *J Biosci Bioeng*, 2012, 113(2): 166~172.
- [104] Pego A P, Poot A A, Grijpma D W, Feijen J. *Macromol Biosci*, 2002, 2(9): 411~419.
- [105] Katz A R, Mukherjee D P, Kagonov A L. *Surg Gynecol Obstet*, 1985, 161(3): 213~222.
- [106] Benicewicz BC, Hopper PK. *J Bioact Compat Polym*, 1991, 6(1): 64~94.
- [107] Metz S A, Chegini N, Masterson B J. *Biomaterials*, 1990, 11(1): 41~45.
- [108] Timmis M R, Lenz R W. *Trends Polym Sci*, 1994, 2(1): 15~17.
- [109] Edlund U, Albertsson A C. *J Appl Polym Sci*, 1999, 72(2): 227~239.
- [110] Dinarvand R1 Alimorad M M, Amanlou M, Akbari H. *J Biomed Mater Res A*, 2005, 75(1): 185~191.
- [111] Zhang Z, Grijpma D W, Feijen J. *J Control Release*, 2006, 112(1): 57~63.
- [112] Zhang Z, Grijpma D W, Feijen J. *J Control Release*, 2006, 111(3): 263~270.
- [113] Zhang Z, Grijpma D W, Feijen J. *J Control Release*, 2006, 116(2): e28~e29.
- [114] Jelonek K, Kasperczyk J, Li S, Dobrzynski P, Jarzabek B. *Int J Pharm*, 2011, 414(1/2): 203~209.
- [115] Gao J, Guo Y, Gu Z, Zhang X. *Front Chem China*, 2009, 4(1): 104~109.
- [116] Buttafoco L, Boks N P, Engbers-Buijtenhuijs P, Grijpma D W, Poot A A, Dijkstra P J, Vermes I, Feijen J. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2006, 79(2): 425~434.

[117] Pêgo AP, Siebum B, Van Luyn M J, Gallego y Van Seijen X J, Poot A A, Grijpma D W, Feijen J. *Tissue Eng*, 2003, 9(5): 981~994.

[118] Hu Y, Zhu K J. *Polym Degrad Stab*, 2004, 85(1): 705~712.

[119] Lietz M, Ullrich A, Schulte-Eversum C, Oberhoffner S, Fricke C, Müller HW, Schlosshauer B. *Biotechnol Bioeng*, 2006, 93(1): 99~109.

[120] 陈继革, 罗永湘, 白祥军, 陈玲. *同济医科大学学报*, 1999, 28(5): 421~424.

Progress in the Research of Poly(trimethylene carbonate)

YANG Li-qun^{1*}, ZHOU Qun-hua², ZHANG Wei¹, LI Miao¹, LI Jian-xin¹

(1. *Liaoning Research Institute of Family Planning, Key Laboratory of Reproductive Health and Medical Genetics, National Health and Family Planning Commission, Shenyang 110031, China;*
2. *Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, China*)

Abstract: As one of the most important aliphatic polycarbonates, poly(trimethylene carbonate) (PTMC) has been widely studied because of its well-documented biocompatibility, biodegradability and rubber-like properties. This paper summarized the synthesis methods of PTMC, such as cationic, anionic, enzymatic ring-opening polymerization, microwave radiation polymerization and coordination polymerization, and discussed the effect of molecular weight on the physical properties of PTMC. Furthermore, the degradation behavior of PTMC in vitro and in vivo was especially discussed with the description of the role of molecular weight as well as enzymes on the degradation behavior of PTMC. At last, this paper summarized the potential applications of PTMC in biomedical fields.

Key words: Poly(trimethylene carbonate); Ring-opening polymerization; Physical properties; Degradation behavior; Biomedical materials