

聚三亚甲基碳酸酯的改性研究

杨立群^{1*}, 张金哲¹, 张 巍¹, 周群华², 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巨大的潜在应用。本文结合近几年的研究进展, 综述了聚三亚甲基碳酸酯改性的三大类方法, 详细介绍了聚三亚甲基碳酸酯的功能化方法与途径、讨论了聚三亚甲基碳酸酯与不同类别单体共聚改性的研究现状及性能变化, 并总结了共混改性对聚三亚甲基碳酸酯性能的影响, 最后介绍了改性后的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; 功能化; 开环共聚; 共混; 医用材料

引言

聚三亚甲基碳酸酯(PTMC)(见图 1)是一种无定型态的脂肪族聚碳酸酯, 具有良好生物降解性能和优异的生物相容性, 其玻璃化温度低于室温^[1], 在体内可呈现一定的弹性和柔顺性; 更为主要的是 PTMC 在降解过程中不产生酸性降解产物^[2, 3], 可避免因局部 pH 降低所导致自动加速降解, 弥补了 PCL、PLA、PGA 及其共聚物的不足^[4]。因此, PTMC 及其应用受到广泛的关注与研究。随着研究的深入, 研究人员发现, PTMC 的尺寸稳定性与降解性能的兼容性较差^[3]; 高分子量 PTMC 力学性能较好, 尺寸稳定性高, 但是降解速率较快, 限制了其在长效缓控释给药体系中的应用; 而低分子量 PTMC 降解速率较慢, 但其尺寸稳定性较差, 在室温条件下易发生蠕变流动, 容易在药物未完全释放出来之前发生变形或崩溃而造成药物“爆释”, 距离药物精准控制释放还有一定距离。因此, 为解决上述问题并拓展 PTMC 在生物医用领域的应用前景, PTMC 的性能需要得到进一步的改善与修饰。

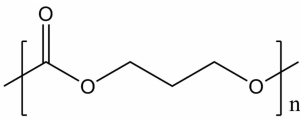


图 1 聚三亚甲基碳酸酯 PTMC 的化学结构

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

众所周知, 聚合物的降解速率受其化学结构及组成、分子量大小、聚集态、结晶度等因素制约。研究人员可针对上述影响因素, 对聚合物进行改性或开发新的高分子材料, 以实现理想的应用目的。目前, 针对 PTMC 的改性研究主要集中在 PTMC 的功能化、共聚改性和共混改性等三方面。

1 聚三亚甲基碳酸酯的功能化

通过调节主链碳原子的个数及侧链基团的性质, 可得到性能不同的生物可降解脂肪族聚碳酸酯, 以

10.14028/j.cnki.1003-3726.2016.011.003
收稿:2016-01-15;修回:2016-03-17;
基金项目:国家自然科学基金(51503093), 辽宁省博士科研启动基金(201501116), 辽宁省科学事业公益研究基金(2015001007), 沈阳市科技攻关项目(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.

满足生物医用领域中不同的应用需求。通过改变侧链功能基团,可改善脂肪族聚碳酸酯物理、化学和生物学性质,如提高聚碳酸酯的玻璃化温度和亲水性,改善聚碳酸酯的生物相容性和物理力学性能,调节聚碳酸酯的降解速率等,从而更好地满足其作为生物材料的需要。

脂肪族聚碳酸酯的侧链功能基团多数源自其单体,含功能化基团环状碳酸酯的开环聚合是制备功能化脂肪族碳酸酯的主要途径。通常,聚三亚甲基碳酸酯的功能化同样通过该途径得以实现。因此,三亚甲基碳酸酯的功能化衍生物,特别是取代基为羟基、羧基、氨基等的三亚甲基碳酸酯功能化衍生物,已引起科研人员的广泛研究。三亚甲基碳酸酯的功能化衍生物主要通过以下途径合成制备而得。

1.1 2, 2-二取代-1, 3-丙二醇和氯甲酸乙酯的反应

2, 2-二取代-1, 3-丙二醇和氯甲酸乙酯在三乙胺的存在下反应,低温下就可生成六元环状碳酸酯(如图 2 所示)。这一方法无需苛刻的反应条件,反应速率快,产率也高,已被普遍用来制备三亚甲基碳酸酯及其衍生物^[5, 6]。

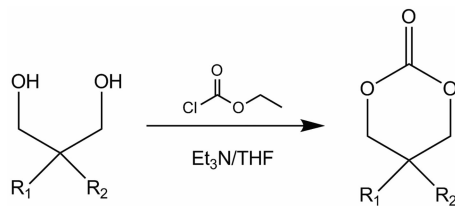


图 2 2, 2-取代-1, 3-丙二醇与氯甲酸酯反应制备 TMC 衍生物

Figure 2 Synthesis of 2, 2-difunctional TMC monomers from 2, 2-substituted-1, 3-propanediol and ethyl chloroformate

1.2 2, 2-二取代-1, 3-丙二醇与碳酸二乙酯的酯交换法

Carothers 及 Pohoryles 等以乙醇钠为催化剂^[7, 8],利用 2, 2-二取代-1, 3-丙二醇和碳酸二乙酯的酯交换合成制备了功能化三亚甲基碳酸酯衍生物(见图 3)。

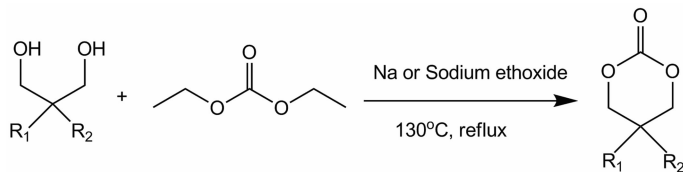


图 3 2, 2-取代-1, 3-丙二醇与碳酸二乙酯反应制备 TMC 衍生物

Figure 3 Synthesis of 2, 2-difunctional TMC monomers from 2, 2-substituted-1, 3-propanediol and diethyl carbonate

1.3 酯交换法的改进

卓仁禧等对酯交换法合成环碳酸酯进行了改进^[9]。利用碳酸二乙酯和 1, 3-丙二醇在微量强碱和二丁基二月桂酸锡的催化下进行酯交换反应,先生成低聚物,然后在同一体系中经高温解聚得到相应的环状碳酸酯。

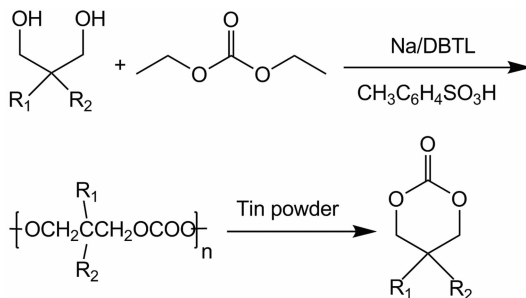


图 4 酯交换改进法制备 TMC 衍生物

Figure 4 Synthesis of TMC monomers by modified transesterification method

1.4 线形聚碳酸酯的解聚反应

1930 年,Carothers 等^[10~12]报道了线形聚碳酸酯在高温和催化剂的作用下解聚成环即可制得相应的环状碳酸酯(见图 5)。直到现在,这一方法仍被用来制备三亚甲基碳酸酯以及其它六元、七元或更大环的碳酸酯。

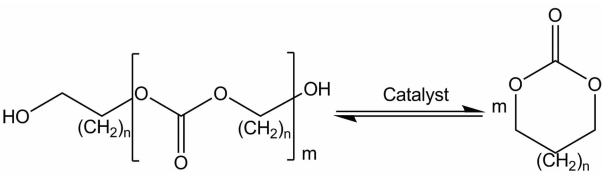


图 5 线形聚碳酸酯的解聚反应制备脂肪族六元环状碳酸
Figure 5 Cyclic carbonates were obtained by the depolymerization of respective linear polycarbonates

除选择不同合成路线之外,还可以选择不同的原料来制备功能化三亚甲基碳酸酯。从原料角度出发,含不同基团的三亚甲基碳酸酯衍生物可以通过 1,3 丙二醇取代物、甘油衍生物、三羟甲基乙/丙烷衍生物、季戊四醇衍生物以及二羟甲基丙酸衍生物的闭环反应而得到(见表 1),通过开环聚合可以进一步得到不同物理化学性能的功能化聚三亚甲基碳酸酯。

表 1 含功能化基团的三亚甲基碳酸酯衍生物
Table 1 Examples of functional TMC derivatives

单体	参考文献	单体	参考文献
	13		14
	15		16
	17		18
	19		20, 21
	22, 23		24
	25		16

表 1 续

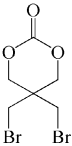
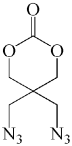
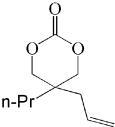
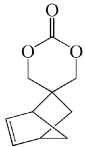
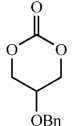
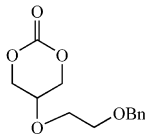
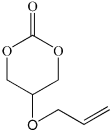
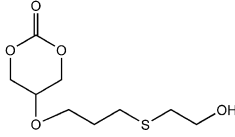
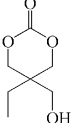
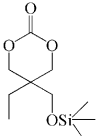
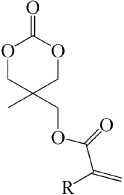
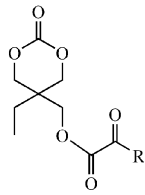
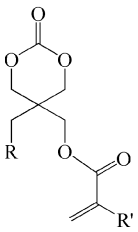
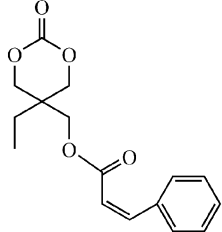
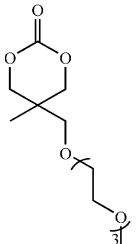
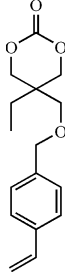
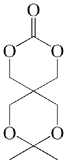
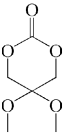
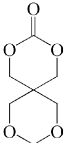
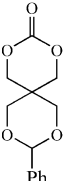
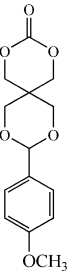
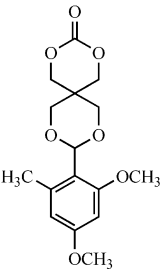
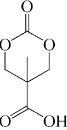
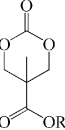
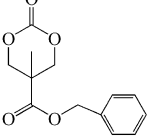
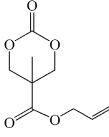
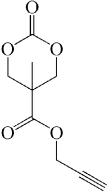
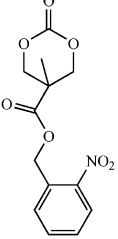
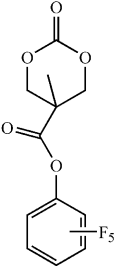
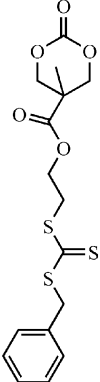
单体	参考文献	单体	参考文献
	26, 27		27, 28
	29		15
	30, 31		32
	33, 34		33
	35		36
	37		37
	38, 39		40
	41		42

表 1 续

单体	参考文献	单体	参考文献
	43		44
	45		46
	47		47
	48		49~51
	19		52
	53		54
	55		56

药物控制释放、组织工程、基因治疗等领域有很重要的实践意义。

2 聚三亚甲基碳酸酯的共聚改性

共聚反应可以将其它聚合物的链段引入到被改性聚合物的分子链中去,进而实现对聚合物性能的修饰和改善。通过选择适宜的单体类型和调节共聚单体的投料比,可以调节共聚物的力学性能、降解速率和释放速率等性能。为了调控聚三亚甲基碳酸酯的性能,研究人员将三亚甲基碳酸酯与丙交酯、己内酯、磷酸酯等其它单体进行共聚,得到一系列性能不同且可调控的生物降解共聚物,进而实现了聚三亚甲基碳酸酯在生物医药领域的广泛应用。

2.1 TMC 与聚酯单体共聚

脂肪族聚酯是一类具有优良生物相容性和生物降解性能的聚合物材料,其中聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚己内酯(PCL)的研究最为深入和广泛。将脂肪族聚酯单体与 TMC 共聚可以将聚酯链段引入到 PTMC 的主链结构中去,进而达到改善 PTMC 性能的目的。

2.1.1 TMC 与 LA 的共聚 Ruckensetin 等^[74]以辛酸亚锡为催化剂研究了 TMC 和 LA 的本体开环共聚(见图 6)。研究发现,共聚物的玻璃化温度(T_g)、熔融温度(T_m)以及结晶度随 TMC 量的增加而降低,拉伸率随 TMC 含量的增加显著升高。此外,研究还发现,反应时间较短时,共聚物的分子量随着 LLA 含量的增大而增大,而在较长反应时间的情况下,共聚物的分子量随着 TMC 含量的增大而增大。

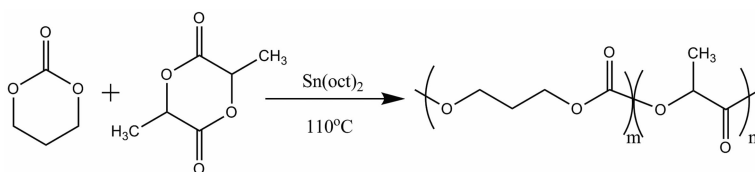


图 6 TMC 与 LLA 的本体开环聚合

Figure 6 The copolymerization of TMC and LLA

Buchholz 等^[75]以辛酸亚锡为催化剂研究 TMC 与 DLLA 共聚时发现,DLLA 的转化率接近 96%,而 TMC 的转化率在很大程度上依赖于单体的加入量。TMC 投入量越多,转化率越高。此外,研究发现所得共聚物为无定型态,拉伸强度随着 TMC 含量的增加而降低。当摩尔比为 50/50 时,共聚物的伸长率达到最大值。当 TMC 含量为 30%(mol)~50%(mol)时,共聚物韧性较强,继续提高 TMC 含量,共聚物力学性能与 PTMC 非常接近。

Feijen 等^[76]同样以辛酸亚锡为催化剂合成了高分子量的 TMC 与 DLLA 共聚物。研究发现,增大 DLLA 含量时,共聚物的力学性能明显改善。同时,体外降解实验发现,TMC 含量增加,共聚物吸水量逐渐加大。但总体来说均低于 1.5%(wt);当 TMC 含量为 50%(mol)~60%(mol)时,接触角达到最大值。此后,任何一种单体含量增加,都会使接触角有轻微的减小。20%(mol)TMC 含量的共聚物在室温时处于玻璃态($T_g=40^{\circ}\text{C}$),容易加工和处理。当吸水之后, T_g 降低到体温以下,因而材料在生理条件下可表现出橡胶态。

沈之荃等^[77]发现稀土氯化物对于 TMC 和 LA 的聚合反应有很强的催化活性。在 $80^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$ 下本体聚合可得到 $M_w=6000\sim 28000$ 的共聚物,产率 84%~95%。研究发现, LaCl_3 是具有最高催化活性的稀土氯化物。

Tsustumi 等^[78]也证明稀土催化剂是合成高分子量的 TMC 与 DLLA 的共聚物 P(DLLA-co-TMC)的高效催化剂。体外降解实验发现,在蛋白酶 K 的催化作用下,P(DLLA-co-TMC)的降解速率随 TMC 含量的增加而逐渐降低,其中 TMC: DLLA=26:74 的共聚物降解最慢,在 240h 后仍然剩余 80%以上的重量。此外,研究还发现,P(DLLA-co-TMC)在蛋白酶 K 溶液中以表面溶蚀机制发生降解。

Agarwal 等^[79]则以 SmI_2/Sm 引发体系研究了 TMC 与 LA 的共聚合反应。研究表明,在 TMC 与

LA 的共聚过程中,使用 SmI_2/Sm 引发体系不发生脱羧反应。在聚合过程中 LA 的活性要比 TMC 高,竞聚率分别为 7.24 和 0.25。这表明共聚物中存在长段的 LA。在等摩尔投料比时,先形成 LA 链段的序列结构,然后才形成 TMC 链段的序列结构。热性能结构表明,共聚物 $T_g = 32^\circ\text{C}$, $T_m = 125^\circ\text{C}$ (第二次升温)。当 TMC 含量为 25% (mol) 时,在共聚物的 TGA 曲线上只表现出一阶降解,开始降解的温度为 40°C ,最大失重量时的温度为 60°C 。

脂肪酶同样可以催化 TMC-LLA 的开环共聚反应。Matsumura 等^[80]报道了以猪胰脂肪酶在 $80^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 对 TMC 与 LA 进行共聚反应,可得到重均分子量达 21000 万的 TMC-LLA 共聚物。同样,TMC 含量对共聚物的热力学性能有一定影响,TMC 含量越高,共聚物的 T_g 越低。降解性能表明,猪胰脂肪酶和蛋白酶 K 对 TMC-LLA 共聚物具有显著地降解作用。

此外,嵌段共聚^[81~83]也可以提高 PTMC 的力学性能及热力学性能。Chung 等^[84]合成了 LLA-*b*-TMC-*b*-LLA 三嵌段共聚物。与无规共聚物的无定形态不同,所得的嵌段共聚物具有更强的结晶性能,而且结晶区的 PLLA 和无定型区的 PTMC 表现出微相分离结构。

Feijen 等^[85, 86]以 TMC 与 LA 为原料,利用 LA 的异构性能制备了立体复合三嵌段共聚物 P(ST-TMC-ST)。当 LA 含量达到 16% (mol) 时,嵌段共聚物的模量、屈服应力和拉伸断裂应变分别达到 17MPa、1.7MPa 和 90%。此外,所得立体复合物还表现极强的抗蠕变性能及形变回复能力。

Pospiech 等^[87]则制备了 TMC-LLA 多嵌段共聚物。DSC、DMA、WAXS 及 AFM 的测试结果表明,TMC-LLA 多嵌段共聚物具有微相分离结构,为其弹性行为提供了必要条件。此外,TMC-LLA 多嵌段共聚物具有对称的嵌段长度,加入单体 CL 的共聚物具有很好的柔韧性。此外,共聚物断裂伸长率能达到普通弹性体的 4 倍,表现出良好的力学性能。

TMC 与 LA 共聚后对 PTMC 的降解性能也产生显著影响。Zhu 等^[88, 89]合成了 TMC-LA 的共聚物,并研究了共聚物在磷酸缓冲液及小鼠体内的降解情况。研究发现,当聚合物中 LA 摩尔含量低于 30% 时,聚合物呈现表面蚀解特性,且共聚物的降解速度明显快于 PTMC。体外 PBS 降解结果表明,TMC 含量对 TMC-LLA 共聚物在降解过程中的形变也产生影响^[90]。PTMC 样品在 PBS 溶液中降解 99 星期之后,样品长度减少小于 10%;而含有 50% (mol) 和 79% (mol) TMC 的共聚物在降解过程中的形变更为明显,样品长度分别减少 25% 和 30%。此外,PDLLA 和含 20% (mol) 的 TMC-DLLA 共聚物没有表现出尺寸变化。同样,TMC 含量也影响共聚物的降解速率。TMC 含量越高,共聚物的体外降解速率越大。其中,以 50mol% TMC 含量的共聚物降解最快,其降解速率为 $3.6 \times 10^{-2}/\text{d}$ 。同样,LLA-TMC 共聚物的体外酶解行为也受到其组成的影响^[91]。体内实验表明,PTMC 在大鼠皮下埋植 3 周后就降解完全,而 TMC-DLLA 共聚物 P(TMC-DLLA)(48:52% (mol)) 要经历为期 52 个星期的降解后才能几乎降解完全^[92]。不同于 PTMC 的是,P(TMC-DLLA)(48:52% (mol)) 在降解初期,尽管其分子量持续下降,但是其失重率较低;当埋植第 12 个星期时,分子量从 23 万减少到低于 2 万,其失重率快速增加;当其分子量低于 2.5 万时,力学性能就已经丧失。TMC-DLLA 共聚物具有良好的降解性能及生物相容性,有望可应用于软组织工程。

2.1.2 TMC 与 GA 的共聚 聚乙交酯(PGA)是结构最为简单的聚酯类生物医用高分子材料,是最早用于人体内的高分子材料之一。研究表明,将 TMC 与 GA 共聚也可以显著改善 PTMC 的性能(见图 7)。朱康杰等合成了 TMC-GA 共聚物,并研究了共聚物在磷酸盐缓冲液和小鼠体内的降解情况^[93],结果表明,共聚物的降解速率明显快于 PTMC,且共聚物的降解模式与 TMC 含量有关,TMC 含量超过 80% (mol) 时,共聚物呈现表面溶蚀特征,而 TMC 含量低于 20% (mol) 时为本体降解。这可能与 TMC-GA 共聚物的结晶度及微结构有关^[94~96]。广泛应用于临床的手术缝合线 Maxon,其主要成分就是 TMC-GA 共聚物(TMC:GA=32.5:67.5)。这种材料具有很高的力学性能,且降解的很慢,大致需要 7 个月左右降解完全。Noorsal 等^[254]研究了非取向 Maxon 的降解行为及其作为药物缓释装置的潜在可能性。结果表明,非取向 Maxon 的降解经过多个阶段的水解过程,包括水合作用、活性及非活性阶段。此外,非取向

Maxon 的药物释放模式受降解初期的扩散作用及释放后期聚合物降解作用双重因素控制。

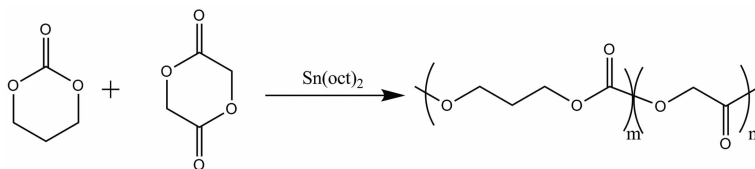


图 7 TMC 与 GA 的本体开环聚合

Figure 7 The copolymerization of TMC and GA

2.1.3 TMC 与 CL 的共聚 聚己内酯(PCL)是另一类重要的生物医用高分子材料,具有良好的降解性能^[97, 98]及优异的生物相容性^[99]。此外,PCL 是一种可生物降解型半结晶性的聚合物^[98, 100],同时具有优良的药物透过性,可用于体内植入材料以及药物缓释胶囊。以 PCL 为载体的可植入避孕器件 Cpaornor 在美国已经通过第 I、II 期临床实验,PCL 在生物医用材料领域正得到越来越广泛的应用。但是由于其重复结构单元(CL)中存在 5 个非极性亚甲基(—CH₂—),使其疏水性增强,不容易被人体吸收,在体内降解速度很慢^[97, 101, 102]。因此,TMC 与 CL 共聚也可对 PTMC 的性能进行改善和修饰(见图 8)。

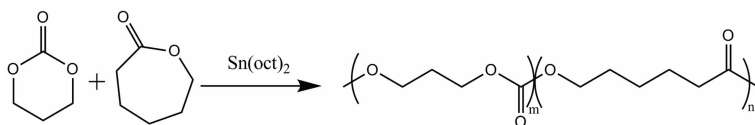


图 8 TMC 与 CL 的单体开环聚合

Figure 8 The copolymerization of TMC and CL

Gross 等^[103]以脂肪酶 Novozym 435 为催化剂进行了 TMC 与 CL 的开环共聚反应。研究发现,增加酶的浓度能提高单体的转化率,但在相同转化率情况下,增加酶用量会降低共聚物的分子量。

Shen 等^[104]首次以稀土元素为催化剂,合成了分子量较高的 TMC-CL 无规共聚物,并指出稀土催化 TMC 与 CL 的开环聚合是以配位-插入机理发生的。Schappacher 等^[105]同样以稀土作为催化剂,合成制备了 TMC-CL 无规共聚物,并探讨了聚合物的热行为以及机械性质。结果表明,共聚物的玻璃化温度随 TMC 组分的增加而降低,熔点随 CL 组分的增加而提高。聚合物的拉伸、断裂应力、弹性模量介于两者均聚物的中间水平。而体外细胞培养实验^[106]证明 TMC/CL=50/50%(mol)的共聚物没有细胞毒性反应,具有良好的生物相容性。除此之外,广泛的研究结果^[107~109]表明,稀土元素可作为 TMC 与 CL 开环共聚反应的高效引发剂或催化剂。

Kricheldorf 等^[110]则以 2, 2-二丁基-2-锡-1, 3-二氧杂环庚烷为催化剂,在 80℃ 氯苯溶液里进行了 TMC 和 CL 的共聚反应。结果表明,TMC 与 CL 既可以形成无规共聚物,也可以通过加料顺序制得嵌段共聚物。

1994 年,Albertsson 等^[111]用 Sn(oct)₂、Bu₃SnO、ZnAc₂ 等作为催化剂,首次进行了 TMC 与 CL 的开环共聚反应,并到得了无序或有少许 PCL 嵌段的共聚物。之后,Feijen 等^[112, 113]广泛采用 Sn(oct)₂ 为催化剂制备了 TMC-CL 的共聚物,并系统地研究了共聚物的物理性能及降解性能^[90, 92]。结果表明,Sn(oct)₂ 对 TMC 与 CL 的开环共聚反应具有高效的催化作用,可以得到较高分子量(>93000)的 TMC-CL 无规共聚物。此外,单体共聚比例对共聚物的物理性能及加工性能具有显著影响。所有共聚物的 T_g 低于室温,当 TMC 含量超过 25%(mol)时,共聚物丧失结晶性能。随着共聚物结晶度的降低,共聚物的力学性能逐渐降低。含有高 CL 含量的低结晶度 TMC-CL 共聚物能够加工成为尺寸稳定的多孔结构,适合应用于人工神经导管的制备。体外降解性能表明,TMC-CL 的降解速率较慢,TMC 含量越高,共聚物的降解速率越慢,这可能是因为酯键比碳酸酯键对水解更为敏感所造成的^[2, 3]。

TMC 与其它聚酯单体的共聚研究还有很多。例如,TMC 与 α-氯甲基-α-甲基-β-丙酸内酯^[114]、(R)-

β -丁内酯^[115]、 ω -十五内酯^[116, 117]以及丁二酸丁二醇酯^[118]的共聚等,都可以对 PTMC 的物理性能及降解性能进行改善。

2.2 TMC 与聚碳酸酯单体共聚

由于 TMC 和 DTC 具有较高的活性,因此常用来与其它聚合能力稍差的环状碳酸酯共聚来制备碳酸酯共聚物^[6]。同时,TMC 与其它含有功能基团的三亚甲基碳酸酯衍生物共聚可以得到功能化 PTMC (见图 9)。例如,TMC 与呋喃糖衍生物的环碳酸酯共聚,共聚物经脱保护可以得到含糖结构单元的聚碳酸酯^[119, 120];TMC 与含苄基保护的甘油共聚,共聚物经脱保护可以得到含羟基的 PTMC 共聚物^[121],羟基的引入可以加快了聚合物的降解;再如,用 TMC 与 2-甲基-2-羧基-三亚甲基碳酸酯共聚,得到侧链含有羧基的碳酸酯共聚物^[122]等。Shieh 等^[123]则用 DTC 和 TMC 的共聚物制备软组织修复器件。体内实验结果表明,DTC-TMC 共聚物具有优良的生物相容性和力学性能,在体内降解 24 周还能够保持较高的机械强度。

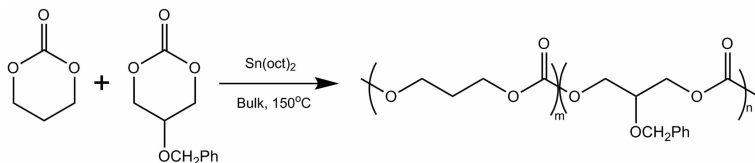


图 9 TMC 与功能化三亚甲基碳酸酯衍生物的本体开环聚合

Figure 9 The copolymerization of TMC and functionalized derivative of TMC

2.3 TMC 与聚乙二醇共聚

聚乙二醇(PEG)是环氧乙烷开环聚合制得的线形高分子,具有良好的亲水性及非免疫原性、无毒、生物相容性好、对药物有较大的亲和力,既可以口服、也可以静脉注射或外用。PEG 虽然本身在体内很难降解,但分子量小于 6,000 的 PEG 经肾脏肾小球很容易排除体外^[124, 125]。研究表明,PEG 与 TMC 共聚极易形成嵌段共聚物^[126~128](见图 10)。PEG 与 TMC 共聚形成的嵌段共聚物可以改善 PTMC 的亲水性和降解性能^[129]。此外,PEG 的引入不仅对 PTMC 的亲水性有明显的影 响,而且对聚合物的生物学性质如细胞在聚合物上的粘附、扩散、生长增殖存在一定的影响^[130~132]。

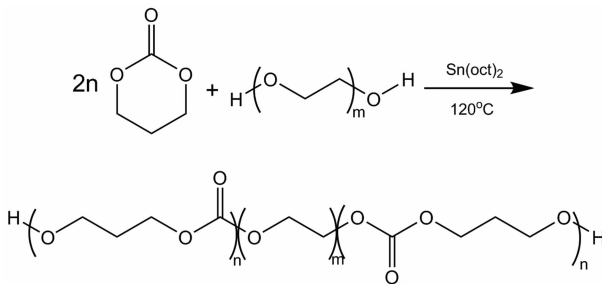


图 10 TMC 与 PEG 的本体开环聚合

Figure 10 The copolymerization of TMC and PEG

2.4 TMC 与其它单体共聚

除与交酯、内酯、碳酸酯及聚乙二醇共聚之外,三亚甲基碳酸酯还可以与磷酸酯、对二氧六环酮、酸酐等共聚可得到具有不同性能的共聚物,实现对 PTMC 性能的改善。如将磷酸酯引入到碳酸酯链中,可以提高生物降解性和生物相容性^[133~135];1, 4-二氧六环酮与 TMC 的共聚物不仅 T_g 低于两者均聚物,而且在形态、亲水性以及韧性等方面均表现出与均聚物截然不同的性质^[136]。该共聚物用于左炔诺孕酮的控制释放时,在一个月 内累计药物释放量与时间几乎成线形关系^[136]。同聚碳酸酯一样,聚酸酐也是一类表面侵蚀的生物相容性好的生物医用高分子材料。Kriheldorf 等^[137]以吡啶类化合物为催化剂进行了戊

二酸酐与 TMC 的开环共聚反应,分子量可达到 16000。

3 聚三亚甲基碳酸酯的共混改性

共混是改善聚合物性能的重要方法之一。将 PTMC 与其它聚合物共混同样可以调节 PTMC 的性能。目前,将 PTMC 与其它可生物降解高分子材料共混的研究较少。

Albertsson 等^[138]首先试图利用 TMC 与己二酸酐发生开环共聚制备共聚物。结果表明,无论用本体聚合还是溶液聚合方法都不能使两者有效共聚。但是,PTMC 与己二酸酐的均聚物 PAA 表现出一定程度的共混相容性,且共混体系中没有观察到相分离现象;PAA 的混入使 PTMC 发生塑化并降低 PTMC 的玻璃化转变温度。由于 PAA 的亲水性好,降解速率快,因此 PTMC 与 PAA 共混物的降解速率明显快于 PTMC。Albertsson 等还将共混物作为药物释放载体,研究了其释放性能。结果表明,PTMC 与 PAA 共混物的释药速率随着 PAA 含量的增大而加快,且爆释现象更加明显^[138]。此外,Albertsson 等^[139]还进一步将 PTMC 与 PAA 共混物埋植于兔子眼睛前房,以研究其生物相容性。结果表明,富含 PTMC 的共混物基质表现出了很好的生物相容性,但富含 PAA 的基质由于降解过快而导致了炎症的出现。可生物降解的 PTMC 和 PAA 的共混物是一种很好的可用于体外药物释放的聚合物材料。

Dinarvand 等^[140]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,可以实现药物的控制释放,PTMC 含量越高,药物释放越慢。

4 改性聚三亚甲基碳酸酯在生物医药领域中的应用

PTMC 改性后同样具有生物相容性好、生物可降解等优点,在生物体内无需二次外科手术取出,因此可用作神经导管修复材料、组织工程支架、控制释放载体以及可吸收缝合线等而应用于在生物医药领域。

4.1 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。各种各样的生物降解性神经导管层出不穷,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^[141]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^[105, 106]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^[77]及 Schlosshauer 等^[304]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^[142]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。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。

4.2 组织工程支架

PTMC 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,适合应用于组织工程领域。但是,PTMC 降解速率相对较慢,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。共聚改性可改善 PTMC 性能,提高其在组织工程领域的应用前景。Feijen 等^[143]以 TMC/

DLLA(17/83%(mol))共聚物及胶原微海绵为材料,制备了孔隙率为97%、尺寸为 $102\mu\text{m}$ 的多孔复合支架,并将平滑肌细胞种植于支架内部,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(19/81%(mol))共聚物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^[302]。

4.3 药物控制释放载体

Albertsson等^[138]采用溶剂蒸发法制备了PTMC膜,并以maiyrtptiline为模型药物,研究了PTMC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。PTMC含量越高,药物释放越慢^[140]。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。PTMC与PAA的配比可控制共混物微球对药物的控制。

Feijen等^[144]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。而以单乳液方法制备的PEG-TMC嵌段共聚物纳米颗粒对地塞米松的装载效率可达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^[145]。

Zhuo等^[146]则以PEG-TMC嵌段聚合物制备成尺寸为50nm~160nm的核/壳型结构纳米颗粒,并装载抗癌药物氨甲叶酸。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。

Wang等^[136]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。研究发现,该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。

Jelonek等^[147]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,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^[148]制备了TMC、DLLA以及甲氧基聚乙二醇的两亲性嵌段共聚物,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30nm~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。

4.4 外科手术缝合线

TMC/GA(32.5/67.5mol%)的共聚物可以用作单丝缝合线,商品名称为Maxon^[149]。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^[150]。研究表明,Maxon能应用于小儿心血管中自身血管的吻合,具有更好的血管远期通畅率。

5 展望

PTMC具有良好的生物相容性、生物降解性和机械加工性能,通过功能化、共聚和共混等手段可调节和改善PTMC的性能,扩大其在生物医学领域展现更广阔的应用空间,以满足不同的临床应用需求。

参考文献:

- [1] Zhang Z, Kuijer R, Bulstra S K, Grijpma D W, Feijen J. Biomaterials, 2006, 27(9): 1741~1748.
- [2] Albertsson A C, Eklund M. J Appl Polym Sci, 1995, 57(1): 87~103.
- [3] 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.
- [4] Athanasiou K A, Niederauer G G, Agrawal C M. Biomaterials, 1996, 17: 93~102.

- [5] Ariga T, Takata T, Endo T. *J Polym Sci A Polym Chem*, 1993, 31(2): 581~584.
- [6] Matsuo J, Aoki K, Sanda F, Endo T. *Macromolecules*, 1998, 31(14): 4432~4438.
- [7] Sarel S, Pohoryles L A. *J Am Chem Soc*, 1958, 80(17): 4596~4599.
- [8] Sarel S, Pohoryles L A, Ben-Shoshan R. *J Org Chem*, 1959, 24(12): 1873~1878.
- [9] Hu B, Zhuo R X, Fan C L. *Polym Advan Technol*, 1998, 9(2): 145~149.
- [10] Hill J W, Carothers W H. *J Am Chem Soc*, 1933, 55(12): 5023~5031.
- [11] Carothers W H, Hill J W. *J Am Chem Soc*, 1933, 55(12): 5043~5052.
- [12] Spanagel E W, Carothers W H. *J Am Chem Soc*, 1935, 57(1): 929~934.
- [13] Rokicki G, Kowalczyk T, Glinski M. *Polym J*, 2000, 32(5): 381~390.
- [14] Ariga T, Takata T, Endo T. *Macromolecules*, 1997, 30(4): 737~744.
- [15] Hino T, Inoue N, Endo T. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2004, 42(20): 5113~5120.
- [16] Lowenhielm P, Nystrom D, Johansson M, Hult A. *Prog Org Coat*, 2005, 54(4): 269~275.
- [17] Kalbe M, Keul H, Höcker H. *Macromol Chem Phys*, 1995, 196(10): 3305~3321.
- [18] Wang R, Chen W, Meng F H, Cheng R, Deng C, Feijen J, Zhong Z. *Macromolecules*, 2011, 44(15): 6009~6016.
- [19] Al-Azemi T F, Bisht K S. *Macromolecules*, 1999, 32(20): 6536~6540.
- [20] Noga D E, Petrie T A, Kumar A, Weck M, Garcia A J, Collard D M. *Biomacromolecules*, 2008, 9(7): 2056~2062.
- [21] Storey R F, Mullen B D, Melchert K M. *J Macromol Sci Pure Appl Chem*, 2001, 38(9): 897~917.
- [22] Zhou Y, Wu G, Zhuo R, Liu Z. *European Polym J*, 2009, 45(7): 1868~1872.
- [23] Weilandt K D, Keul H, Höcker H. *Macromol Chem Phys*, 1996, 197(11): 3851~3868.
- [24] Zawaneh P N, Doody A M, Zelikin A N, Putnam D. *Biomacromolecules*, 2006, 7(11): 3245~3251.
- [25] 程巴雪, 王浩, 汪连生, 卓仁禧. *武汉大学学报: 理学版*, 2004, 50(6): 698~702.
- [26] Zhang Q J, Zhu W P, Shen Z Q. *Chin Chem Lett*, 2010, 21(10): 1255~1258.
- [27] Zhang X, Zhong Z, Zhuo R. *Macromolecules*, 2011, 44(7): 1755~1759.
- [28] Xu J W, Prifti F, Song J. *Macromolecules*, 2011, 44(8): 2660~2667.
- [29] Endo T, Kakimoto K, Ochiai B, Nagai D. *Macromolecules*, 2005, 38(20): 8177~8182.
- [30] Wang X, Zhuo R, Liu L, He F, Liu G. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2002, 40(1): 70~75.
- [31] Ray W C, Grinstaff M W. *Macromolecules*, 2003, 36(10): 3557~3562.
- [32] Mei H, Zhong Z, Long F, Zhuo R. *Macromol Rapid Commun*, 2006, 27(22): 1894~1899.
- [33] Parzuchowski P G, Jaroch M, Tryznowski M, Rokicki G. *Macromolecules*, 2008, 41(11): 3859~3865.
- [34] He F, Wang Y, Liu G, Jia H, Feng J, Zhuo R. *Polymer*, 2008, 49(5): 1185~1190.
- [35] Su W, Luo X, Wang H, Li L, Feng J, Zhang X, Zhuo R. *Macromol Rapid Commun*, 2011, 32(4): 390~396.
- [36] Kühling S, Keul H, Höcker H, Buysch H J, Schon N. *Macromol Chem Phys*, 1991, 192(5): 1193~1205.
- [37] Chen W, Yang H C, Wang R, Cheng R, Meng F H, Wei W X, Zhong Z Y. *Macromolecules*, 2010, 43(1): 201~207.
- [38] Mullen B D, Tang C N, Storey R F. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2003, 43(13): 1978~1991.
- [39] Nemoto N, Sanda F, Endo T. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2001, 39(9): 1305~1317.
- [40] Hu X, Chen X, Cheng H, Jing X. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2009, 47(1): 161~169.
- [41] Ajiro H, Takahashi Y, Akashi M. *Macromolecules*, 2012, 45(6): 2668~2674.
- [42] Miyagawa T, Shimizu M, Sanda F, Endo T. *Macromolecules*, 2005, 38(19): 7944~7949.
- [43] Vandenberg E J, Tian D. *Macromolecules*, 1999, 32(11): 3613~3619.
- [44] Zelikin A N, Zawaneh P N, Putnam D. *Biomacromolecules*, 2006, 7(11): 3239~3244.
- [45] Chen X, McCarthy S P, Gross R A. *J Appl Polym Sci*, 1998, 67(3): 547~557.
- [46] Xu J, Liu Z L, Zhuo R X. *J Appl Polym Sci*, 2006, 101(3): 1988~1994.
- [47] Chen W, Meng F H, Li F, Ji S J, Zhong Z Y. *Biomacromolecules*, 2009, 10(7): 1727~1735.
- [48] Al-Azemi T F, Bisht K S. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2002, 40(9): 1267~1274.
- [49] Pratt R C, Nederberg F, Waymouth R M, Hedrick J L. *Chem Commun*, 2008, (1): 114~116.
- [50] Suriano F, Pratt R, Tan J P, Wiradharma N, Nelson A, Yang Y Y, Dubois P, Hedrick J L. *Biomaterials*, 2010, 31(9): 2637~2645.
- [51] Liu Z L, Zhou Y, Zhuo R X. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2003, 41(24): 4001~4006.
- [52] Hu X, Chen X, Xie Z, Liu S, Jing X. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2007, 45(23): 5518~5528.
- [53] Lu C, Shi Q, Chen X, Lu T, Xie Z, Hu X, Ma J, Jing X. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2007, 45(15): 3204~3217.

- [54] Xie Z, Hu X, Chen X, Sun J, Shi Q, Jing X. *Biomacromolecules*, 2008, 9(1): 376~380.
- [55] Sanders D P, Fukushima K, Coady D J, Nelson A, Fujiwara M, Yasumoto M, Hedrick J L. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(42): 14724~14726.
- [56] Mespouille L, Nederberg F, Hedrick J L, Dubois P. *Macromolecules*, 2009, 42(16): 6319~6321.
- [57] Nederberg F, Trang V, Pratt R C, Mason A F, Frank C W, Waymouth R M, Hedrick J L. *Biomacromolecules*, 2007, 8(11): 3294~3297.
- [58] Fukushima K, Pratt R C, Nederberg F, Tan J P K, Yang Y Y, Waymouth R M, Hedrick J L. *Biomacromolecules*, 200, 9(11): 3051~3056.
- [59] Kim S H, Tan J P K, Nederberg F, Fukushima K, Colson J, Yang C A, Nelson A, Yang Y Y, Hedrick J L. *Biomaterials*, 2010, 31(31): 8063~8071.
- [60] Cooley C B, Trantow B M, Nederberg F, Kiesewetter M K, Hedrick J L, Waymouth R M, Wender P A. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(45): 16401~16403.
- [61] Yang C, Ong Z Y, Yang Y Y, Ee P L R, Hedrick J L. *Macromol Rapid Commun*, 2011, 32(22): 1826~1833.
- [62] Wang L, Jiang X, Wang H, Cheng S, Zhuo R. *Chin Chem Lett*, 2005, 16(5): 572~574.
- [63] Sanda F, Kamatani J, Endo T. *Macromolecules*, 2001, 34(6): 1564~1569.
- [64] Hu X, Chen X, Xie Z, Cheng H, Jing X. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2008, 46(21): 7022~7032.
- [65] Jing Y, Tian W S, Li Q B, Yang L, Cao A M. *Biomacromolecules*, 2004, 5(6): 2258~2268.
- [66] Qi Y P, Miao Z M, Cheng S X, Zhang X Z. *J Appl Polym Sci*, 2010, 115(6): 3451~3455.
- [67] Hu X L, Liu S, Huang Y B, Chen X S, Jing X B. *Biomacromolecules*, 2010, 11(8): 2094~2102.
- [68] Yan G P, Zong R F, Li L A, Fu T, Liu F, Yu X H. *Pharm Res*, 2010, 27(12): 2743~2752.
- [69] Wang C F, Lin Y X, Jiang T, He F, Zhuo R X. *Biomaterials*, 2009, 30(27): 4824~4832.
- [70] He F, Wang C F, Jiang T, Han B, Zhuo R X. *Biomacromolecules*, 2010, 11(11): 3028~3035.
- [71] Gou P F, Zhu W P, Shen Z Q. *Polym Chem*, 2010, 1(8): 1205~1214.
- [72] Mo G J, Yue J, Ma P A, Chen X S, Huang Y B, Jing X B. *Polym Int*, 2011, 60(8): 1269~1276.
- [73] Shi Q, Huang Y B, Chen X S, Wu M, Sun J, Jing X B. *Biomaterials*, 2009, 30(28): 5077~5085.
- [74] Ruckenstein E, Yuna Y. *J Appl Polym Sci*, 1998, 69(7): 1429~1434.
- [75] Buchholz B. *J Mater Sci Mater Med*, 1993, 4(4): 381~388.
- [76] Pego A P, Poot A A, Grijpma D W, Feijen J. *J Mater Sci Mater Med*, 2003, 14(9): 767~773.
- [77] Huang Q, Shen Z, Zhang Y, Shen Y, Shen L, Yuan H. *Polym J*, 1998, 30(3): 168~170.
- [78] Tsutsumi C, Nakagawa K, Shirahama H, Yasuda H. *Polym Int*, 2003, 52(3): 439~447.
- [79] Agarwal S, Puchner M, Greiner A, Wendorff J H. *Polym Int*, 2005, 54(10): 1422~1428.
- [80] Matsumura S, Tsukada K, Toshima K. *Int J Biol Macromol*, 1999, 25(1/3): 161~167.
- [81] Kricheldorf H R, Rost S. *Macromolecules*, 2005, 38(20): 8220~8226.
- [82] Kricheldorf H R, Stricker A. *Macromol Chem Phys*, 1999, 200(7): 1726~1733.
- [83] Tsutsumi C, Yamamoto K, Ichimaru A, Oono M, Nakagawa K, Yasuda H. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2003, 41(22): 3572~3588.
- [84] Kim J H, Lee S Y, Chung D J. *Polym J*, 2000, 32(12): 1056~1059.
- [85] Zhang Z, Grijpma D W, Feijen J. *J Mater Sci Mater Med*, 2004, 5(4): 381~385.
- [86] Zhang Z, Grijpma D W, Feijen J. *Macromol Chem Phys*, 2004, 205(7): 867~875.
- [87] Pospiech D, Komber H, Jehnichen D, Häussler L, Eckstein K, Scheibner H, Janke A, Kricheldorf H R, Petermann O. *Biomacromolecules*, 2005, 6(1): 439~446.
- [88] Cai J, Zhu K J, Yang S L. *Polymer*, 1998, 39(18): 4409~4415.
- [89] Cai J, Zhu K J. *Polym Int*, 1997, 42(4): 373~379.
- [90] Pego A P, Poot A A, Grijpma D W, Feijen J. *Macromol Biosci*, 2002, 2(9): 411~419.
- [91] Tsutsumi C, Nakagawa K, Shirahama H, Yasuda H. *Macromol Biosci*, 2002, 2(5): 223~232.
- [92] 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.
- [93] Cai J, Zhu K J, Yang S L. *Polym Int*, 1996, 41(4): 369~375.
- [94] Zurita R, Puiggali J, Franco L, Rodríguez-Galán A. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2006, 44(2): 993~1013.
- [95] Lee S H, Kim K J, Kang S W, Kim C. *Polymer*, 2005, 46(9): 7953~7960.

- [96] Dobrzynski P, Kasperczyk J. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2006, 44(1): 98~114.
- [97] Sun H, Mei L, Song C, Cui X, Wang P. *Biomaterials*, 2006, 27(9): 1735~1740.
- [98] Pitt C G, Chasalow F I, Hibionada Y M, Klimas D M, Schindler A. *J Appl Polym Sci*, 1981, 26(11): 3779~3787.
- [99] Sinha V R, Bansal K, Kaushik R, Kumria R, Trehan A. *Int J Pharm*, 2004, 278(1): 1~23.
- [100] Ali S A M, Zhong S P, Doherty P J, Williams D F. *Biomaterials*, 1993, 14(9): 648~656.
- [101] Ganderton D, Jones T. *Advances in pharmaceutical science*. San Diego: Academic Press Inc, 1992, pp: 101~164.
- [102] Middleton J C, Tipton A J. *Biomaterials*, 2000, 21(23): 2335~2346.
- [103] Deng F, Gorss R A. *Int J Biol Macromol*, 1999, 25(1/3): 153~159.
- [104] Shen Y, Shen Z, Zhang Y, Huang Q, Shen L, Yuan H. *J Appl Polym Sci*, 1997, 64(11): 2131~2139.
- [105] Schappacher M, Fabre T, Mingotaud A F, Soum A. *Biomaterials*, 2001, 22(21): 2849~2855.
- [106] Fabre T, Schappacher M, Bareille R, Dupuy B, Soum A, Bertrand-Barat J, Baquey C. *Biomaterials*, 2001, 22(22): 2951~2958.
- [107] Zhou L, Sun H, Chen J, Yao Y, Shen Q. *J Appl Polym Sci*, 2005, 43(9): 1778~1786.
- [108] Li C, Wang Y, Zhou L, Sun H, Shen Q. *J Appl Polym Sci*, 2006, 102(1): 22~28.
- [109] Palard I, Schappacher M, Belloncle B, Soum A, Guillaume S. *Chem-Eur J*, 2007, 13(5): 1511~1521.
- [110] Kricheldorf H R, Lee S R, Eggerstedt S, Langanke D, Hauser K. *ACS Symp Ser Am Chem Soc*, 2000, 764, 135~145.
- [111] Albertsson A C, Eklund M. *J Polym Sci A Polym Chem*, 1994, 32(2): 265~297.
- [112] Pego A P, Poot A A, Grijpma D W, Feijen J. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2001, 12(1): 35~53.
- [113] Pego A P, Zhong Z, Dijkstra P J. *Macromol Chem Phys*, 2003, 204(5/6): 747~754.
- [114] Liu X Q, Li Z C, Du F S, Li F M. *Polym Bull*, 1999, 42(6): 649~654.
- [115] Hori Y, Gonda Y, Takahasi Y, Hagiwara T. *Macromolecules*, 1996, 29(2): 804~806.
- [116] Kumar A, Garg K, Gross R A. *Macromolceuels*, 2001, 34(11): 3527~3533.
- [117] Focarete L M, Gazzano M, Scandola M, Kumar A, Gross R A. *Macromolceuels*, 2002, 35(21): 8066~8071.
- [118] Yang J, Hao Q, Liu X, Ba C, Cao A. *Biomacromolecules*, 2004, 5(1): 209~218.
- [119] Shen Y, Chen X, Gross R A. *Macromolecules*, 1999, 32(8): 3891~3897.
- [120] Yu F, Zhuo R. *Polym J*, 2003, 35(8): 671~676.
- [121] 王旭立. 生物可降解聚碳酸酯的合成及其性能研究. 武汉: 武汉大学博士论文, 2001.
- [122] Al-Azemi T F, Harmon J P, Bisht K S. *Biomacromolecules*, 2000, 1(3): 493~500.
- [123] Shieh S J, Zimmerman M C, Parsons J R. *J Biomed Mater Res*, 1990, 24(7): 789~808.
- [124] Harris J M. *J Macromol Sci Rev Macromol Chem Phys*, 1985, C25(3): 325~373.
- [125] Hu D S G, Liu H J. *J Appl Polym Sci*, 1994, 51(3): 473~482.
- [126] Hyun H, Kim M S, Khang G, Lee B. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2006, 44(3): 4235~4241.
- [127] Morinaga H, Ochiai B, Endo T. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2006, 44(22): 6633~6639.
- [128] Ling J, Chen W, Shen Z. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2005, 43(9): 1787~1796.
- [129] Wang H, Dong J H, Qiu K Y. *J Polym Sci A Polym Chem*, 1998, 36(5): 695~702.
- [130] Yu C, Kohn J. *Biomaterials*, 1999, 20(3): 253~264.
- [131] Yu C, Mielewczyk S S, Breslauer K J, Kohn J. *Biomaterials*, 1999, 20(3): 265~272.
- [132] Tziampazis E, Kohn J, Moghe P V. *Biomaterials*, 2000, 21(5): 511~520.
- [133] Wang X L, Zhuo R X, Liu L J. *Polym Int*, 2001, 50(11): 1175~1179.
- [134] 柯天一, 卓仁禧. *高分子学报*, 1997, 5: 573~577.
- [135] 冯骏, 卓仁禧, 贺枫. *中国科学(B辑)*, 2002, 32(6): 486~490.
- [136] Wang H, Dong J H, Qiu K Y, Gu Z W. *J Polym Sci A Polym Chem*, 1998, 36(8): 1301~1307.
- [137] Kricheldorf H R, Petermann O. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2002, 40(23): 4357~4367.
- [138] Edlund U, Albertsson A C. *J Appl Polym Sci*, 1999, 72(2): 227~239.
- [139] Edlund U, Albertsson A C, Singh S K, Fogelberg I, Lundgren B O. *Biomaterials*, 2000, 21(9): 945~955.
- [140] Dinarvand R, Alimorad M M, Amanlou M, Akbari H. *J Biomed Mater Res A*, 2005, 75(1): 185~191.
- [141] Hu Y, Zhu K J. *Polym Degrad Stab*, 2004, 85(1): 705~712.
- [142] 陈继革, 罗永湘, 白祥军, 陈玲. *同济医科大学学报*, 1999, 28(5): 421~424.
- [143] Buttafoco L, Boks N P, Engbers-Buijtenhuijs P, Grijpma DW, Poot AA, Dijkstra PJ, Vermes I, Feijen J. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2006, 79(2): 425~434.
- [144] Zhang Z, Grijpma D W, Feijen J. *J Control Release*, 2006, 112(1): 57~63.

- [145] Zhang Z, Grijpma D W, Feijen J. J Control Release, 2006, 111(3): 263~270.
- [146] Zhang Y, Zhuo R X. Biomaterials, 2005, 26(14): 2089~2094.
- [147] Jelonek K, Kasperczyk J, Li S, Dobrzynski P, Jarzabek B. Int J Pharm, 2011, 414(1/2): 203~209.
- [148] Gao J, Guo Y, Gu Z, Zhang X. Front Chem Chin, 2009, 4(1): 104~109.
- [149] Katz A R, Mukherjee D P, Kagonov A L, Gordon S A. Surg Gynecol Obstet, 1985, 161(3): 213~222.
- [150] Metz S A, Chegini N, Masterson B J. Biomaterials, 1990, 11(1): 41~45.

Recent Progress in Performance Modification of Poly(trimethylene carbonate)

YANG Li-qun^{1*}, ZHANG Jin-zhe¹, ZHANG Wei¹, ZHOU Qun-hua², 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 progress in performance improvement of PTMC, and especially discussed the methods of functionalization, copolymerization and blend modification of PTMC. The effect of the improvement methods on the performance of PTMC was exhibited. At last, this paper summarized the potential applications of the modified PTMC in biomedical fields.

Key words: Poly(trimethylene carbonate); Functionalization; Ring-opening copolymerization; Blend modification; Biomedical materials