

高分子在生物工程中的应用进展

孙 燕 慧

(北京大学化学系, 北京)

提 要 在生物工程中所用的高分子材料一般统称为高分子生物材料, 其涉及的范围很广。医用高分子是其中很重要的一类, 另一类就是在生物技术中所用的高分子材料。对于高分子生物材料可根据其材料性质进行分类, 也可按使用范围进行分类。如体内应用的材料, 半体内应用的材料和体外应用的材料。本文着重介绍了抗凝血材料、药用高分子材料及应用于生物技术中高分子材料的研究进展, 并总结分析了这几个研究领域中的发展趋势。

关键词 高分子生物材料、抗凝血材料、控制释放药物、生物技术

生物工程(Bioengineering)是近些年来发展异常迅速的综合性边缘科学。它涉及到数学、物理学、微电子学、生命科学、工程学和材料学等多门学科, 范围非常广泛。生物工程中应用的种数很多, 金属、陶瓷、碳、半导体材料、高聚物和天然产物等。由于高分子材料种类繁多, 易于合成, 便于改性, 加工成型技术简单, 所以受到了最广泛的应用。

在生物工程中用的高分子材料一般统称为高分子生物材料(Polymeric Biomaterials)。其涉及的范围也很广, 可按不同的方法分类。通常所熟悉的医用高分子是很重要的一种, 还有就是在生物技术中所使用的高分子材料。也可根据其使用范围分成如下三类:

1. 体内植入材料(in vivo)

这类材料主要有人工器官和修复矫正材料, 如人工心脏、血管、皮肤、晶状体、角膜、胰脏、骨和软骨、关节、各种导管、软组织修复材料、骨水泥、齿料材料、生物粘合剂、缝合线、高分子药物及缓释药物(植入型)等。

2. 半体内应用的材料(Ex vitro)

这类材料一般在体外应用, 但应用时和体内的呼吸系统、血液循环系统或体液系统相连

接, 人工肾、肺、肝、各种导管和透析膜、接触眼镜等属于这一范畴。

3. 体外应用的高分子材料(in vitro)

体外应用的高分子材料涉及面很广。除了常规的医疗器械和体外应用的高分子缓释药物以外, 高分子材料广泛地用于生物技术中(Biotechnology), 主要是作为载体使用。通过各种不同的途径, 将不同的生物分子导入高分子中, 以改进生物分子的性能或赋予种种独特的用途。从酶、抗体、细胞、外源凝集素、生物素、激素的固定化到蛋白质片断、DNA、RNA片断的固定化, 整个研究领域非常活跃。这些带有生物活性分子的高聚物可用来作亲和分离, 生物传感器, 人工代谢器和一些生物医用材料, 从而进行临床诊断和治疗。在多肽的合成和单克隆抗体的生产过程中, 高分子材料作为载体和分离材料使用。

在上述的各种高分子生物材料中, 许多已实现了商品化, 用于临床和生产。还有一些正处于积极的研究发展中, 在逐步接近实际应用。整个高分子生物材料的研究和应用前景十分令人瞩目。本文仅就几个重要的研究领域作一简单的介绍。

一、血液相容性材料

血液相容性材料的研究已持续了几十年。

由于很多体内植入材料和半体内应用的材料均和血液相接触,这方面研究一直受到广泛的重视。大量研究表明,血液与外界材料相互作用的机理十分复杂,至今尚未完全搞清,因此研究工作一直处于大量实验和摸索阶段中。一般认为^[1],当外部材料与血液相接触时,在最初的几秒钟或几分钟内,蛋白质首先吸附到材料表面上,然后是细胞的粘附和与材料的相互作用,最后导致血栓和栓塞的生成(图1、图2)。

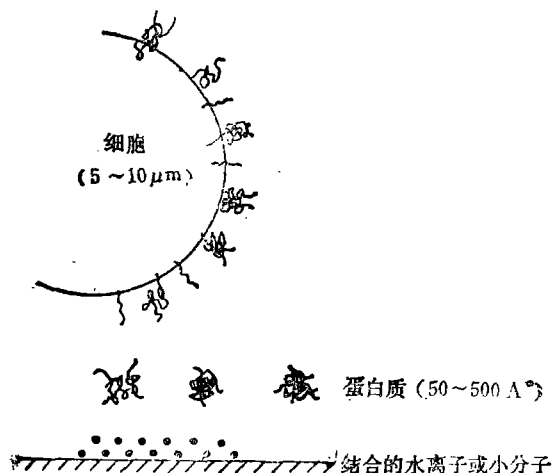


图1 材料表面与血液的初始相互作用^[1]

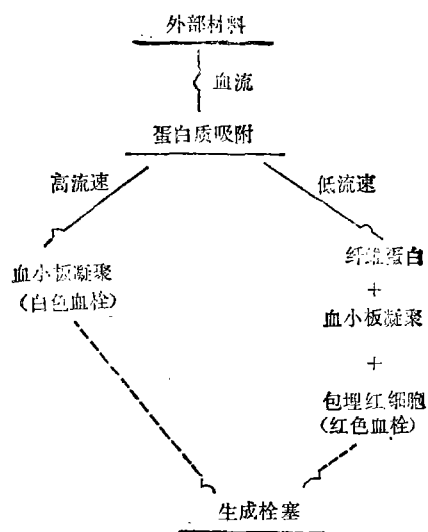


图2 可能的凝血机制^[1]

根据这一假说,以各种方式降低材料表面吸附性能,减少材料与血液中蛋白质、细胞相互作用,成为重要的研究方向之一。

Holliman等人^[2,3]用等离子技术处理四氟乙烯,使之在内径为4mm的聚酯人造血管内壁上,形成一层均匀的含氟聚合物涂层,从而降低了表面能,纤维蛋白的吸附量明显降低,栓塞生成速度大为下降。Ikada等^[4,5]则采用后聚合的方法,首先在微量空气或氩气存在下,将高分子材料表面进行等离子活化,生成固体自由基,然后导入单体溶液进行接枝共聚合。体内和体外实验均表明,当丙烯酰胺等亲水单体的接枝量适度时,血液相容性有明显的改观。由于等离子技术操作简便,周期短,能有效地改进材料表面性能,同时不影响材料的本体物理性能^[6,7],因而受到了越来越广泛的重视。

近些年来,大量的研究表明^[8-10],聚乙二醇(PEG)具有较突出的生物相容性,特别是血液相容性。用其作为涂层的表面对生物分子来说是惰性的。因此,通过各种方式用聚乙二醇对材料进行改性的研究工作,开展得十分广泛,形成当前所谓的“聚乙二醇热”。Nagaoka^[11]等人将聚乙二醇乙烯基化,制成大分子单体,然后与甲基丙烯酸甲酯无规共聚,生成含水量约为40%的水凝胶。血小板粘附和血浆蛋白质吸附实验表明,随着聚乙二醇分子量的增加,血小板粘附量和蛋白质吸附量显著降低,聚合度为100时,效果最佳(图3)。聚乙二醇大分子单体也可通过辐射法与甲基丙烯酸-β-羟乙酯(HEMA)共接枝到硅橡胶表面(图4)^[12],从而降低材料的吸附性能,生物实验观察到与上述结果^[11]相同趋势^[13]。通过偶合法,也可将聚乙二醇连接到聚合物材料表面。如用等离子技术将聚合物表面官能化,进而连接聚乙二醇分子^[14](图5)。Gölander^[15]用端基为醛基的聚乙二醇处理含氨基的聚合物表面,形成聚乙二醇涂层。这些表面对血浆蛋白质的吸附性能很低,血液相容性有很大的改进。Andrade^[16]等人将含

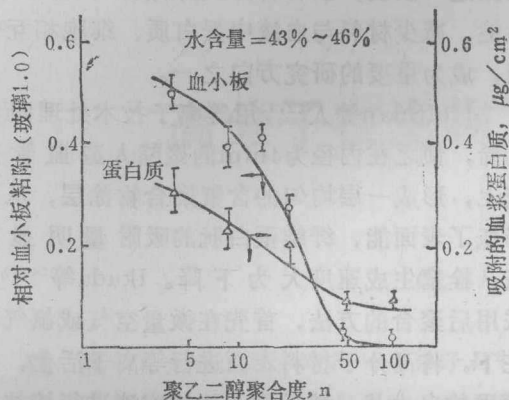


图 3 水凝胶中聚乙二醇聚合度与血小板粘附、蛋白质吸附的关系

有憎水中心链段的聚乙二醇星状聚合物和含有聚乙二醇支链的共聚物，物理吸附到材料表面，研究界面性质，发现分子量为4000左右的PEG效果最佳，对蛋白质的吸附量降为最低值。

至于PEG抗凝血机理，已有不少探讨和推测。主要认为PEG溶解性能极优，在水中几乎是无限可溶。溶解后PEG链段周围形成水合层，柔顺，不易缔合。Nagaoka等人^[11]提出了体积束缚效应模型（图6a），当PEG链与蛋白质分子相接触时，有可能减小PEG的排出体积，并改变链的构象，在热力学上不稳定。另外，PEG柔顺链的高度的可运动性和水合

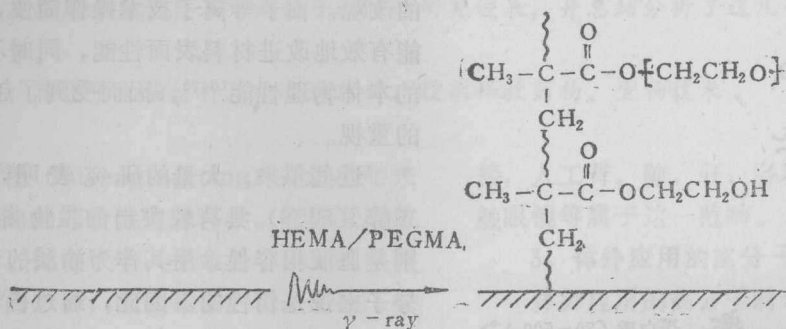


图 4 聚乙二醇大分子单体与HEMA在硅橡胶上的共接枝

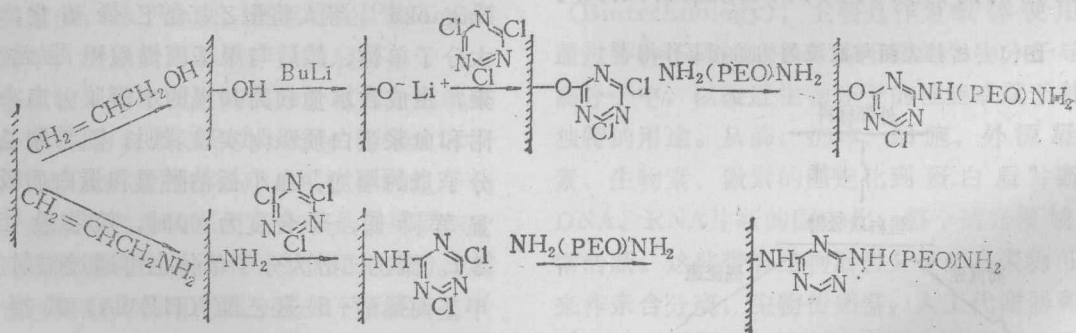


图 5 以等离子法固定聚乙二醇示意图

层的存在，使得蛋白质分子很难接触到材料表面（图6b）。

在高分子上引入抗凝剂或其它有药理活性的分子，以减少血小板的活化及血栓的生成，也是较受重视的研究方向之一。Heyman等人^[17]将聚氨酯表面水解，得到端氨基，然后进行肝素的固定化。由此得到的表面具有长期的抗

凝血作用。Barbucci等人^[18]将聚酰胺-胺（Poly(amido-amine)）链段接枝到不同材料表面上，如硅橡胶、聚酯、聚氯乙烯和聚氨酯，再用肝素处理，形成表面上的氨基与肝素的复合物。固定化的肝素保持了抗凝活性，提高了材料的抗凝血性能。

Grainger和Kim等人^[19,20]制备了聚硅氧

说引起了很大的反响,日本政府曾拨巨款在全国范围内资助此项研究。Nakajima等人^[34]研究了一系列聚氨基酸-聚丁二烯嵌段共聚物,通过体内包埋检测了抗凝血性能。作为Okano合成的第一个亲-疏水微相分离高聚物^[33b],甲基丙烯酸- β -羟乙酯-苯乙烯嵌段共聚物的结构与性能得到较系统的研究。此外,聚氨基酸-聚乙二醇^[35]、聚氨基酸-聚硅氧烷^[36]、聚甲基丙烯酸- β -羟乙酯-聚醚^[37]、聚乙二醇-聚苯乙烯^[38]等新型嵌段聚合物不断被推出,举不胜举。

至于亲-疏水微相分离聚合物的抗凝血机理,Okano推测可能是由于蛋白质在聚合物微区上的选择性吸附。电镜实验表明,白蛋白选择性地吸附在亲水微区,而 γ -球蛋白、纤维蛋白原主要聚集在憎水微区,这种规则的蛋白质吸附层结构,势必对抑制血小板活化起到重要的作用(图7)。

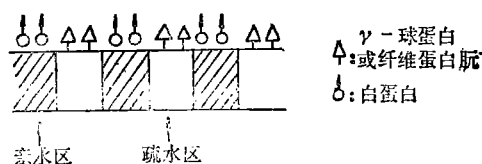


图7 蛋白质在聚合物上的选择吸附

上述假说对于解释这一重要现象是十分有意义的,然而,尚有些不完善之处,需要进一步的实验证明。主要的问题在于所观察的相分离结构只反映了材料的本体结构,而通常本体结构与表面结构是有差异的。真正的材料表面结构,特别是在生物环境下,在与血液细胞和血浆蛋白质相互作用时的表面结构还不清楚,因此,只有对材料表面进行全面的分析鉴定后,才能得出确切的结论^[32]。Okano本人现在正在和材料表面分析专家合作,对材料表面进行深入细致的分析,以进一步完善所提出的机理。

综上所述,目前抗凝血材料的研究工作可分为下列四个方面:

1. 通过接枝共聚或等离子处理对材料表

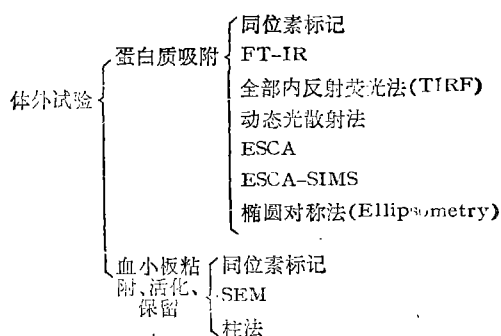
面进行改性。

2. 将肝素、前列腺素、尿激酶、白蛋白等抗凝剂固定在高分子上,制备具有药理活性的材料表面。

3. 用蛋白质处理聚合物,形成预吸附层,改进材料表面与血液的相互作用。

4. 合成各种具有亲-疏水微相分离结构的聚合物。

谈到抗凝血高分子材料,不可能不涉及抗凝血测试方法,这是研究工作中的重要组成部分。由于血液与外界材料相互作用机理十分复杂,涉及的影响因素非常多,测试的方法也不尽相同。一般要求较确切地表征材料的抗凝血性能,多用两种以上的方法互相验证。尽管如此,不同实验室,用不同方法测定的结果也常常有较大的差异。所以有些专家强调,只有用人血做实验和在体内做包埋试验,所得的数据才可靠。图8列出了目前较通用的方法和较有前景的正在研究开发中的方法。



半体内试验: A-V动静脉开关, A-A动脉-动脉开关^[39]

体内试验: 包埋、植入

图8 主要的抗凝血性能测试方法

二、药用高分子材料

在医药领域内,高分子生物材料起着重要的作用。首先在给药方式上,由于高分子材料的导入而引起了重要的变革。在以长效、低毒、简便为目的缓释药物体系中,高聚物可作为控制扩散的隔膜,包埋药物的基材,或运输药物的担体。高分子材料也可简单地作为容

器、导管等其他部件使用。另一方面,高分子自身可作为药物使用,即有药理活性的高分子,或称高分子药物。因此,医药领域内高分子生物材料可大致分为缓释体系中的高分子和高分子药物两类。

第一个用于缓释体系的高分子材料是硅橡胶^[40]。60年代中,Folkman^[40]等人将用来调节心脏功能的局部麻醉药(lidocaine),装在硅橡胶微囊中。动物实验结果表明,药物在较长的时间缓慢释放,达到了有效的治疗水平,又延长了作用时间。60年代后期,随着缓释药物体系的研究不断深入,在美国建立了专门生产缓释药物的公司,即著名的ALZA公司。目

前,已推出了8种主要产品,30多种新产品正在研究和开发中^[41]。图9~图11为直接由ALZA公司生产的3种产品。Progestasert® 节育器为黄体酮缓释体系,制作过程中将黄体酮晶体悬浮在液体硅橡胶中,置于T型E-VA共聚膜中,以E-VA共聚膜调节释放速度,使用时放入宫腔内,每天释放黄体酮 65 μ g,可持续释放一年时间,由于剂量小,不会引起副反应,全年总释放量比口服药量低很多,而且激素只在子宫部分起作用,不会遍及全身。Ocuser® 眼病治疗体系用来治疗青光眼。将药物夹在两层透明的E-VA微孔膜中,当药膜放在眼球下部时,泪液透过微孔溶解包裹的毛果云

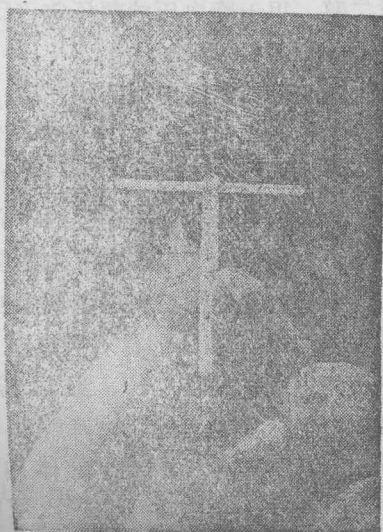


图9 Progestasert®节育器

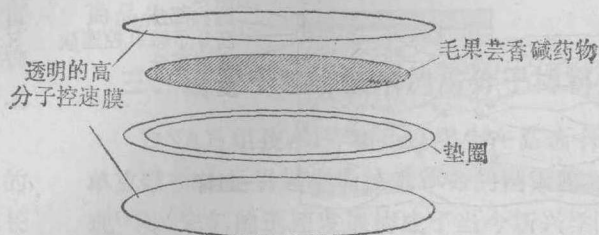
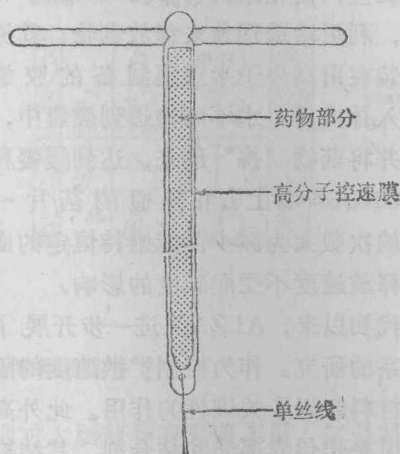


图10 Ocuser®眼病治疗体系

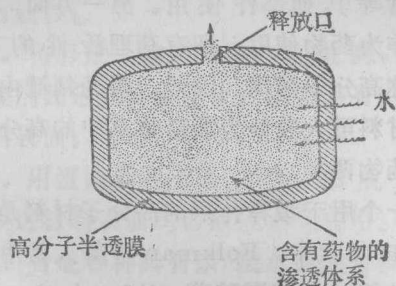
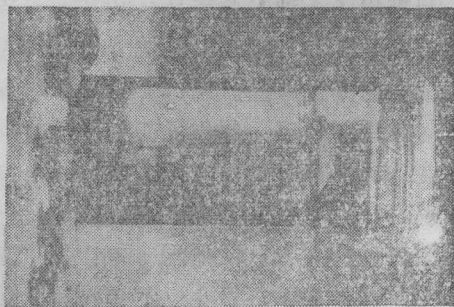


图 11 OROS®渗透释放体系

香碱, 使之以 20或40 μ g/h 的速度释放, 有效期为一周。毛果云香碱具有一定的毒性, 按通常的方法, 每天要滴用 4 次, 时有刺激性等副反应发生。采用 Ocusert®, 可降低药物用量, 减少副反应, 简化给药方式。OROS® 口服治疗体系, 利用渗透现象来释放药物。其原理是将药物装在用高分子半透膜制备的胶囊中, 胶囊服入体内后, 水不断渗透到胶囊中, 溶解药物, 并将药物“挤”出来, 达到缓慢释放的效果。OROS® 看上去和普通的药片一样, 但服用的次数大为减少, 能维持恒定的血药浓度, 且释放速度不受酸碱度的影响。

自70年代初以来, ALZA又进一步开展了透皮给药体系的研究。作为控制扩散速度的隔膜, 高分子材料起到了关键性的作用。此外高分子材料还用来作包囊部分和粘合剂, 其结构和给药原理如图12所示。透皮给药方法可精确控制剂量, 维持持久、恒定的血药浓度, 避免

可迅速停止给药。Ciba-Geigy公司已推出 3 种透皮给药试剂, 有治疗晕船症的东莨菪碱、治疗心脏病的硝酸甘油和用于调节妇女更年期病症的雌二醇。用于降血压的氯压定 (Clonidine) 也已由ALZA公司研制出。

通过以上几种成熟的缓释药物产品, 可初步了解高分子在缓释药物体系中的重要作用。事实上, 利用多种高分子材料的不同性能, 采用不同的途径以控制药物释放速度的研究, 是非常广泛的。例如将药物包埋在可生物侵蚀的高分子材料中, 随着生物材料逐步被侵蚀, 药物不断释放出来^[42], 所用的材料有聚黄原酸酯^[43]、乙烯-马来酸共聚物^[43]、聚氰基丙烯酸酯^[44]等。药物还可包埋在生物降解型高分子材料中。药物释放后, 聚合物在体内被分解、吸收。如纤维素类^[45]、骨胶原^[46]、聚氨基酸^[47]、己内酯乳酸共聚物^[48]等。

近些年来, 自调节的药放体系 (Self-Regulated Drug Delivery System) 的研究十分引人注目。其原理是利用生物体自身的信号, 来控制药物的释放, 如:

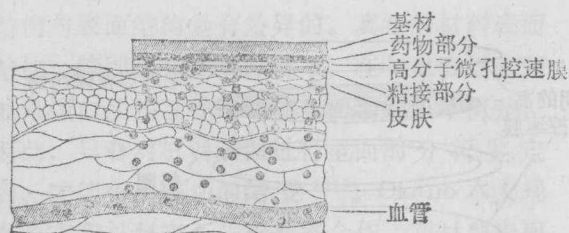
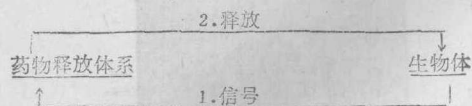


图 12 透皮给药示意图

肝脏对药物的首过代谢作用, 减轻病人的痛苦, 减少给药次数, 另外, 一旦发生副反应,



自调节的方法主要有三种, 通过传感器、泵和微电子仪器调节, 用磁性或超声波控制和用化学方法控制。Horbett等人^[49]在葡萄糖氧化酶存在下, 进行 HEMA 和甲基丙烯酸二甲氨基乙酯的共聚合, 生成固定有葡萄糖氧化酶

的水凝胶,用来作释放胰岛素的隔膜。当血糖浓度高时,葡萄糖扩散到水凝胶中,与葡萄糖氧化酶相互作用生成葡萄糖酸,葡萄糖酸与聚合物上的氨基形成盐,使得聚合物在水中的溶胀性大

大提高,链段舒展,孔隙增大,从而高分子量的胰岛素得以透过水凝胶扩散释放出,达到治疗的作用。整个调节过程的示意图如下(图13):

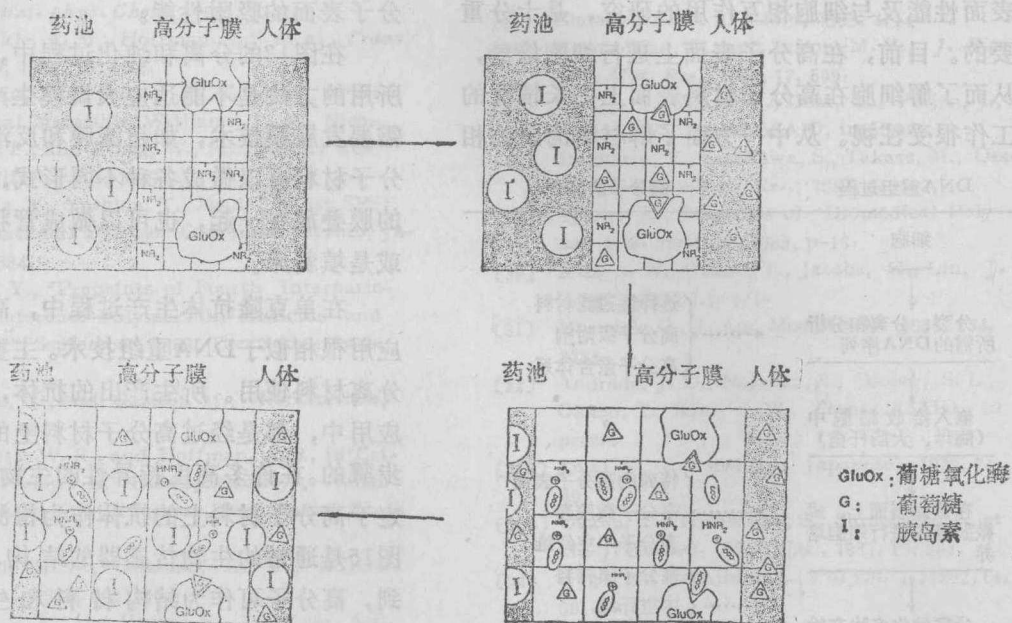


图 13 自调节胰岛素释放体系^[49]

Hofman^[50,51]等人利用一些 N-取代的丙烯酰胺聚合物的水溶性随温度升高而降低的性能,制备了对温度敏感的水凝胶,用来包埋药物。如 N-并丙基丙烯酰胺聚合物,其水溶液在 31℃ 时发生相分离,聚合物从水溶液中析出。通过共聚合,可调节这一聚合物的相变温度在 37℃。整个设想是,当温度升高时,聚合物发生凝聚,水凝胶中的水被排出,药物即随之释放。

对有药理活性的高分子,即高分子药物的研究,目的主要在于减缓药物代谢速度,延长作用时间,同时降低毒性。高分子药物主要包括两种类型,一是普通的高分子自身有药理活性,如季铵基取代的聚苯乙烯,具有抗菌活性,可能会成为高分子抗菌药,而取代的酚醛树脂

则对大肠菌等有灭菌作用。二是将小分子药物连接到高分子上,实现高分子化。像在聚谷氨酸上连上甾体药物^[52],发现释放过程为零级。聚合物最终将全部降解,不会残留聚合物,药效可维持几个月或几年。预计 90 年代中将普遍商品化。

三、应用于生物技术的高分子材料

DNA 重组技术^[53]和免疫法生产高选择性单克隆抗体是引起生物技术革命的两大重要发现^[54]。它们的迅速发展构成了当今新兴学科:生物技术 (Biotechnology)。高分子材料在这一领域内,也有着令人瞩目的重要作用。它们可作为细胞培养的载体,应用的形式可以是膜、中空纤维或微胶囊。图 14 列举了高分子材料在

DNA重组技术的具体应用^[55]。在这一过程中，需要研制和发展新型高分子材料，用来改进纯度、产率和生产速度^[56]。由于细胞粘附，运动对材料的表面化学性质非常敏感。另外在细胞培养过程中，蛋白质在细胞内的复制过程也可能受材料表面性质的影响，因此，材料结构与表面性能及与细胞相互作用的研究，是十分重要的。目前，在 高分子表面上进行细胞培养，从而了解细胞在 高分子材料表面上生长情况的工作很受重视。从中一方面了解材料的生物相

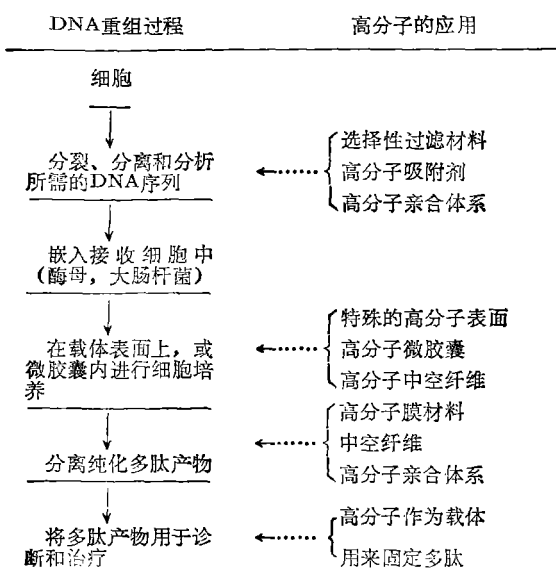


图 14 高分子材料在DNA重组过程中的应用

容性，探讨材料体内植入的可能性，如前所述的血液相容性材料。另一方面，开拓高分子材料在DNA重组技术和细胞融合技术中的应用。后一种材料与血液相容性材料相反，它要求有较高的吸附性能。因而，等离子处理技术和接枝共聚合等改性方法在这里被用来提高高分子表面的吸附性能。

在图13的分离和纯化过程中，通常实验室所用的方法是不能适应大规模生产的。因此，需要发展膜技术，如超滤膜和反渗透膜等。高分子材料可以做成各种不同形式，可以将平坦的膜叠放在一起，也可以做成管状、中空纤维或是填料床。

在单克隆抗体生产过程中，高分子材料的应用很相类似于DNA重组技术。主要作为载体和分离材料使用。所生产出的抗体，在很多实际应用中，都是经过高分子材料上的固定化这一步骤的。在许多高度特异性的生物传感器中，固定于高分子材料上的抗体作为检测试剂使用。图15是通常的生物传感器的结构，从中可看到，高分子可作为结构材料和生物分子的载体。

高分子生物材料的研究非常广泛，以上只是就其中几个方面作一介绍。纵观这些领域的研究概貌，可以看出，高分子材料在生物工程

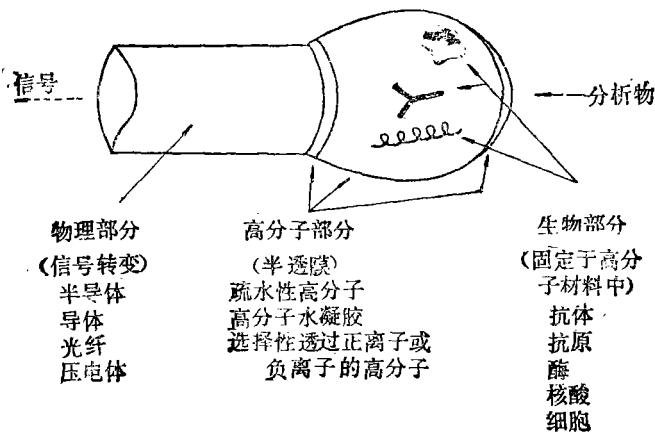


图 15 生物传感器的三个重要部分

中具有广阔的应用前景。在与物理、电子、生物等方面的专家合作下,高分子科学家将会在这一新兴学科领域内大有作为的。

参 考 文 献

- [1] Hoffman, A. S., Cohn, D., Hanson, S. A., et al., *Radiat. phys. Chem.*, 1983, 22, 267.
- [2] Garfinkle, A. M., Hoffman, A. S. et al., *Trans. ASAI0*, 1984, 30, 432.
- [3] Hoffman, A. S., Ratner, B. D., et al., in "Biomedical Materials, Williams, J. M., Nichols, M. F., and Zingg, W., Eds, Mater. Res. Soc., Pittsb., PA, 1986.
- [4] Tamada, Y., Yoshida, T., Ikada, Y., 1st SPSJ International Polymer Conference, Kyoto, Japan, 1984.
- [5] Ikada, Y., "Preprints of Fourth International Conference-Polymers in Medicine and Surgery", September, 1986, The Netherlands, P-6/1.
- [6] Yasuda, H., and Gazichi, M., *Biomaterials*, 1982, 3, 68.
- [7] Gombotz, W. R., and Hoffman, A. S., in "Critical Reviews in Biocompatibility", Williams, D. F., Ed, CRC press, Boca Raton, Fl, in press.
- [8] Merrill, E. W., Salzman, E. W., *ASAIO Journal*, 1983, 6(2), 60.
- [9] Brash, J. L., and Uniyal, S., *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, 1979, 66, 377.
- [10] Grasel, T. G., and Cooper, S. L., *Biomaterials*, 1986, 7, 315.
- [11] Nagaoka, S., Mori, Y., et al., in "Polymers as Biomaterials", Shalaby, S. W., et al. Eds, Plenum Press, New York, 1985, p-361.
- [12] Sun, Y. H., Gombotz, W. R., and Hoffman, A. S., *J. Bioactive Compat. Polym.*, 1986, 1, 316.
- [13] Sun, Y. H., Hoffman, A. S., Gombotz, W. R., *Polym. Preprints*, 1987, 28(1), 282.
- [14] Gombotz, W. R., Wang, W. H., Hoffman, A. S., *J. Appl. Polym. Sci.*, to be published.
- [15] Golander, C. G., Jonsson, S., Vladkova, T., et al., *Colloids and Surfaces*, 1986, 21, 149.
- [16] Andrade, J. D., Unpublished results.
- [17] Heyman, P. W., Cho, C. S., Mckea, J. C., et al., *J. Biomed. Mat. Res.*, 1985, 19, 419.
- [18] Barbucci, R., Ferruti, P., Preprints of Fourth International Conference- Polymers in Medicine and Surgery, September, 1986, The Netherlands, p-5/1.
- [19] Grainger, D. W., Kim, S. W., Feijen, J., Transactions of 13th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, 1987, New York, P-80.
- [20] Vulic, I., Okano, T., Kim, S. W., and Feijen, J., *ibid*, p-81.
- [21] Goosen, M. F. A., et al., *J. Biomed. Mat. Res.*, 1983, 17, 359.
- [22] Sederel, L. C., et al., *Biomaterials*, 1983, 4, 210.
- [23] Raghunath, K., Biswas, G., Panduranga, K., Joseph, K. T., Chrapit, M., *J. Biomed. Mat. Res.*, 1983, 17, 613.
- [24] Sederal, L. C., Kolar, Z., Hommet, A., et al., *Biomaterials*, 1983, 4(3), 210.
- [25] Plate, N. A., et al., *Ibid*, 1983, 4, 14.
- [26] Basmadjian, D., and Sefton, M. V., *J. Biomed. Mat. Res.*, 1983, 17, 509.
- [27] Lin, J. Y., Okano, T., Dost, L., Feijen, J., Kim, S. W., *Trans. ASAI0*, in Press.
- [28] Ishikawa, Y., Sasakawa, S., Takase, M., Osa-da, Y., *Thrombosis Res.*, 1984, 35, 193.
- [29] Takagi, K., Preprints of Biomedical Polymer Res. Meeting, 1983, p-13.
- [30] Kim, S. W., Okano, T., Jacobs, H., Lin, J. Y., 同文献[8], p-1/1.
- [31] Marwick, C., *J. Am. Med. Assn.*, 1985, 254, 3288.
- [32] Andrade, J. D., Nagaoka, S., Cooper, S. L., Okano, T., Kim, S. W., *Trans. ASAI0*, in press.
- [33a] Imal, Y., *Kobunshi* (in Japanese), 1972, 21, 49.
- [33b] Okano, T., Nishiyama, S., Shinohara, I., et al., *J. Biomed. Mat. Res.*, 1981, 15, 393.
- [34] Kugo, K., Nakajima, A., *Polym. J.*, 1982, 14, 391.
- [35] Nishino, J., Tamaki, K., Kugo, K., Matsuda, H., *Mem. Konan Univ. Sci. Ser.*, 1986, 23(2), 165.
- [36] Kumaki, T., Sisido, M., Imanish, Y., *J. Biomed. Mat. Res.*, 1985, 19, 785.
- [37] Okano, T., Urano, M., Sugiyama, N., Shimada, M., Shinohara, I., Kataoka, K., and Sakurai, Y., *J. Biomed. Mat. Res.*, 1986, 20, 1035.
- [38] Grainger, D., Okano, T., Kim, S. W., 同文献[18], p-8/1.
- [39] Okano, T., et al., to be published.
- [40] Folkman, J., Long, D. M., *J. Surg. Res.*, 1984, 4, 139.
- [41] Alza Cooperation Report.
- [42] Benson, H., Schmitt, E. E., in "Encyclopedia of Chemical Technology", Grayson, M., Ed., Wiley, New York, 1984.
- [43] Heller, J., *Biomaterials*, 1980, 1, 51.
- [44] Couvreur, P. L., in *Empoli des Polymeres dans l'elaboration de nouvelles formes medicamentouses*, Buri, P., et al., Ed., University of Geneva, 1980, 102.
- [45] Lapicque, F., Dellacherie, E., *Makromol. Chem.*, 1983, 184, 277.
- [46] Darr, R. T., Surwit, E. A., et al., *J. Biomed. Mat. Res.*, 1982, 16, 839.
- [47] Sidman, K. R., Steber, W. D., Showope, A. D., et al., *Biopolymers*, 1983, 22, 547.

- [48] Feng, X. D., Song, C. X., Chen, H. Y., *J. Polym. Sci., Polymer Letters Ed.*, 1983, 21, 593.
- [49] Albin, G., Horbett, T. A., Ratner, B. D., *J. Controlled Release*, 1985, 2, 153.
- [50] Hoffman, A. S., Afrassiabi, A., and Dong, L. C., *J. Controlled Release*, in press.
- [51] Afrassiabi, A., Hoffman, A. S., Cadwell, L. A., *J. Membr. Sci.*, in press.
- [52] 国外药学, 1986, 3, 187.
- [53] *Science*, 1980, 209(4463), 全期.
- [54] Hoffman, A. S., *ChemTech*, 1986, July, 426.
- [55] Hoffman, A. S., *Pure Appl. Chem*, 1984, 56(10), 1329.
- [56] Brooks, D. E., *Biotechnology*, 1983, 1(8), 668.

Applications of Polymers in Bioengineering

SUN Yanhui

(Chemistry Department, Peking University, Beijing)

Summary There is a wide variety of polymers which are used in bioengineering field. In general, they are known as polymeric biomaterials. One important application of biomaterials is in medicine. Another usage of biomaterials is in biotechnology. Polymeric biomaterials may be generally categorized according to the polymer properties. They may also be classified based on the different applications, such as in vivo polymers, ex vivo polymers and in vitro polymers. This paper mainly reviews recent developments of antithrombogenic materials, polymers in drug system and polymers in biotechnology. The new research trends in the above fields have been summarized.

Key words Polymeric biomaterial, antithrombogenic materials, controlled release drug, biotechnology

直接制造高分子格氏试剂

Ottawa和Cornell大学的化学家首次实现在不溶性聚合物上直接形成格氏试剂[J. Org. Chem, 52, 4644(1987)]。Ottawa大学的J. M. J. Fréchet说, 以前直接把高分子的卤化物RX氧化加成于金属镁生成相应的格氏试剂RMgX没有成功是因为高分子卤化物和金属镁都是不溶的固体, 无法互相接触和反应。他们的成功

是肇源于用一种已知的镁与蒽和四氢呋喃的可溶性络合物。这种络合物在室温下与交联的氯甲基化聚苯乙烯反应给出90%产率的格氏试剂。高分子的溴化树脂也能起此反应, 但产率较低。这种聚合型的RMgX试剂有潜力用于制备各种新功能基聚合物 Fréchet 的小组成员还有 S. Itsuno, G. D. Darling和 H. D. H. Stöver.

C&EN, Oct. 19, (1987), p. 29