

医用高分子表面及其血液相容性

周 成 飞

(中国药品生物制品检定所, 北京)

摘要 本文首先概述了医用高分子表面的表征方法。接着着力讨论材料和血液的相互作用, 其中主要阐述目前血液相容性研究所涉及的内容和各种抗凝假设。最后具体介绍了几种常见医用高分子材料的表面特性。

关键词 医用高分子、血液相容性、表面、表面能、相分离、表面性质

一般认为, 医用高分子的生物相容性, 尤其是血液相容性, 主要取决于材料的表面特性。与本体相比, 高分子表面在化学组成和形态结构上都具有独特之处。因此, 如何表征医用高分子材料表面, 进而弄清表面结构和材料血液相容性的关系, 是当今高分子科学中的一个重要研究领域。

高分子材料的表面状况可以用表面化学、表面能和形态学等方面的物理化学量来描述。有关高分子材料的一些表面分析方法如表1所示^[1], 其中最常用的有化学分析用电子能谱(ESCA, 也称X射线光电子能谱或XPS)、衰减全反射红外光谱法(IR-ATR)、接触角测量、表面形态的显微镜观察和表面电性质测定等等。这些测试技术已在另文^[2]作较详细的介绍, 这里不再赘述。

材料和血液之间的相互作用

现有具有实际使用价值的医用高分子材料是根据各种具体用途开发的, 但它们大多还不能满足血液相容性方面的更高要求。为此, 许多学者都致力于探讨材料和血液间的相互作用(Blood Material Interaction, 简称BMI), 这不仅有助于阐明现有血液相容性材料的抗凝机制, 而且对新型抗凝血材料的开发有指导作用。

当材料和血液接触时, 在血液方面发生的反应之一是补体被激活所致的炎症反应, 但以往从这一角度出发来进行血液相容性研究的例子很少, 早期对血液相容性的认识仅限于材料的抗血栓性和不溶血性, 尤其对

表 1 高分子材料表面的分析方法^[1]

电子能谱
ESCA (化学分析用电子能谱)
Auger电子能谱
离子能谱
ISS (离子散射能谱)
RBS (Rutherford反向散射能谱)
SIMS (次级离子质谱)
SEXAFS (表面散开X射线吸收精细结构)
热力学方面的
湿润性(接触角)
吸附-解吸作用
观察和形态结构的
光学显微镜
电子显微镜
SEM (扫描电镜)
TEM (透射电镜)
表面光度仪(描画技术)
LEED (低能电子衍射)
扫描隧道显微镜
振动谱
IR (红外光谱)
ELS (能量损耗谱)
IETS (非弹性电子隧道谱)
X射线发射

“抗凝血材料”而言，它们作为“异物”与血液接触的结果，可能因凝血因子或血小板的被激活而引起血液凝固，以致形成血栓。故认为，在血液和材料的相互作用所导致的防御反应中，最敏感的最复杂的是血液凝固、血栓形成。当然，目前有关血液相容性的研究包含相当广泛的内容，它既有与材料接触后发生的血小板血栓（血小板粘附、聚集、变形）、溶血、白细胞减少等细胞水平的反应，又有凝血系统、纤溶系统激活等血浆蛋白水平反应，还有免疫成份改变、血小板受体、ADP、前列环素释放等分子水平反应^[3]。BMI的结果，是促进还是抑制血液凝固？怎样构成血液成份各阶段的反应？有关这些基本问题，目前仍有许多争论，但如下几点是比较公认的。

1. 在BMI初期，血浆蛋白较血细胞优先在材料表面发生吸附；

2. 材料的表面化学性质和表面电性质，要影响血浆蛋白的吸附；

3. 血小板粘附与材料的表面性质有关。

在具体探讨材料表面的物理化学量和血液相容性的相关性研究当中，曾提出不少假设，其中一些较普遍被人接受的如表2所示^[4]。材料表面的粗糙性肯定是影响材料血液相容性的一个因素，作为一般的结论是，粗糙不平的表面可能对材料/血液间的生物反应起到加剧作用。但如聚酯或聚四氟乙烯的编织物，或者多孔性聚四氟乙烯管材，虽属粗糙表面，若将它们用作人工血管，因能在其表面形成增生内膜，且能长时间保持稳定，故也能表现出令人满意的血液相容性。

在过去的20多年中，不少学者致力于材料的各种表面能参数与血液/材料相互作用间的相关性研究(表3)。早在1960年Baier^[5]就指出，高分子材料的临界表面张力(γ_c)在

表 2 有关医用高分子材料血液相容性的若干假设^[4]

假设名称	材料表面的物理化学量	与血液相容性的关系
粗糙面	粗糙度	粗糙度超过一定程度时，促进血栓形成
临界表面张力	临界表面张力(γ_c)	γ_c 小(疏水性大)时，凝血时间延长(抗血栓性)
界面能	材料/血液间的界面能	界面能小时，与血浆蛋白的相互作用小(抗血栓性)
表面负电荷	负电荷	表面负电荷抑制血小板粘附(抗血栓性)
亲水/疏水最适组成比	含水率	在某一最适合水率时，血栓生成极小
微相分离	物理或化学上不均匀的表面	0.1~2 μ m程度的微不均匀结构抑制血栓形成

表 3 有关表面能参数和血液/材料相互作用间相关性研究的一些代表例子^[1]

研 究 者	年 度	表 面 性 质	血液/材料的相互作用
Absolom 等	1979	表面能	血小板和白血球粘附
Absolom等	1985	表面能	红细胞粘附
Baier等	1985	临界表面张力	血小板变形
Baier等	1977	临界表面张力	纤维蛋白肽A释放
Bischoff	1968	粘附功	凝血时间
Chang等	1977	接触角	血小板粘附
Lyman等	1970	临界表面张力	血小板粘附
Lyman等	1975	临界表面张力	凝血时间
Mohandes等	1974	临界表面张力	红细胞粘附
Neumann等	1980	表面能	血小板粘附
Neumann等	1979	水的接触角	血小板粘附
Von Oss等	1977	湿润性	血小板粘附

20~30达因/厘米的范围内是最佳血液相容性所要求的。这一假设虽缺乏有力的实验证据,但至今还在人们的考虑范围之内^[6]。70年代初,Andrade^[7,8]等提出,血液和材料间的界面能应接近于零,这样可防止血浆蛋白及其它血液成份的吸附。同时,Kaelble还借助于色散力(γ_d)和极性力(γ_p)来处理表面能^[9],并认为较高 γ_d 值和较低 γ_p 值的材料具有较好的血液相容性^[10]。最近,Ruckenstein等进一步得出的结论是^[11],在保持血液和材料间界面力学稳定性的前提下,材料表面张力的各分量值越接近血液对应的各分量值,即材料/血液间的界面张力越小,材料就能表现越好的血液相容性。此外,Ikada^[12]还指出,超疏水性和超亲水性表面都应具有良好的血液相容性,而Rater等^[13]却认为,优良的血液相容性要求材料表面达到最佳的亲水/疏水平衡。

另一方面,自从70年代初发现多嵌段聚氨酯优良的抗凝血性能并有商品化产品(如Biomer、Cardiothane等)以来,多相体系的高分子抗凝血材料的开发是医用高分子领域的重要研究课题。一般把这类材料的优良血液相容性归因于微相分离结构^[14]。并且,还有作者比较深入地探讨了多相高聚物的微区形态、尺寸大小和分布等对其血液相容性的影响。近几年来,不少学者反复强调表面亲水、疏水微区的平衡在血液相容性方面的重要性^[15]。

此外,高分子表面的电荷性(电荷种类、密度和分布)^[16]和结晶性^[17]也是影响材料血液相容性的重要因素。

几种血液相容性高分子材料的表面特性

上面综合评述了现有的抗凝假设,下面再选用几种具有典型意义的高分子材料来进一步讨论材料的表面特性与血液相容性的关

系。

1. 聚氨酯

前面已经提到,聚氨酯是属于较好的抗凝血材料。医用聚氨酯中最普遍的是聚醚聚氨酯(PEU)。PEU是由硬段(二异氰酸酯经二胺或二醇类扩链剂扩链而成)和聚醚软段(分子量一般为500~4000)连接而成。其软、硬段一般分离成两相,微小的链段微区分散在软段基质中。有关聚氨酯的合成、特性及其在生物医学方面的应用,已有专门的综述^[18]。

一般来说,PEU表面所含的聚醚软段比本体的高。与水接触后,表面组成可能要发生反转现象,即硬段富集于表面。尽管最近有证据表明,对于相分离程度高的聚氨酯而言,在其表面的最外层有可能仅存一相^[19,20],但一般的结论是PEU表面有两相共存。

不同的反应物组成、不同的合成和加工成型条件要影响PEU的表面特性。最近我们的研究发现,反复形变也会引起PEU表面的软段富集程度^[21]和相分离程度^[22]下降,并与表面能增高和血小板粘附密度增大相对应。此外,反复形变下PEU的微区形态和尺寸的改变^[23]以及结晶性的变化^[24]也可能是其血液相容性变差的原因。

2. 水凝胶

水凝胶可通过调节其含水率,以获得较好的血液相容性。影响水凝胶表面特性的因素主要有水的结构化(Water structuring)、链段的可动性(Chain mobility)和表面的分布(Surface partitioning)等。

水凝胶的一个最大特点是,在干燥和水合两种状态下表现出不同的表面性质。例如,硅橡胶表面接枝有聚丙烯酰胺的水凝胶^[25],一般情况下只有硅橡胶存在于表面,但与水接触后,其表面就被聚丙烯酰胺覆盖,Ikada等^[12]曾用“弥散界面”模型来解释这类聚合物与血液的相互作用情况。

3. 等离子体表面

等离子体技术处理因被严格限制在表面(通常几十Å)而不影响基材的原有性质,故目前常用于医用高分子的表面改性^[26]。

用等离子体方法来改善医用高分子材料的血液相容性,一般有三条途径:第一,用非聚合性气体(如O₂、N₂和Ar等)的等离子体处理基材表面,改变材料原有的表面性质。我们最近采用O₂等离子体处理聚丙烯中空纤维膜的表面,结果发现,经处理的材料表面羰基、烷氧基等极性基团明显增加,因此提高了材料表面自由能,并使材料的溶血率和血小板粘附密度都下降;第二、采用等离子体聚合方法,在基材表面覆盖一层血液相容性好的薄膜;第三、用等离子体预处理而引入一些基团,进而将肝素等具有抗凝作用的生理活性物质定于基材表面,或者用等离子体引发聚合来进行表面接枝改性,以获得优良的血液相容性。

参 考 文 献

- [1] Ratner, D., et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, 1987, 21, 59.
- [2] 周成飞, 北京生物医学工程, 1988, (3~4), 86.
- [3] NIH. Workshop on Blood Transport Phenomena and Surfaces, 1986.
- [4] 官田征司, 化学, 化学增刊, 1987, 112, 61.
- [5] Baier, R. E., *Bull. NY Acad. Med.*, 1972, 48, 257.
- [6] Baier, R. E., et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, 1985, 19, 1157.
- [7] Andrade, J. D., et al., *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, 1973, 19, 1.
- [8] Andrade, J. D., *Med. Instrum.*, 1975, 7, 110.
- [9] Kaelble, D. H., *J. Adhesion*, 1970, 2, 66.
- [10] Kaelble, D. H. and Moacanin, J., *Polymer*, 1977, 18, 475.
- [11] Ruckenstein, E. and Gouprisankak, S. V., *J. Colloid and Interface Science*, 1984, 101(2), 436.
- [12] Ikada, Y., *Advance in Polymer Science* 57, "Blood-Compatible Polymers", 1984, 124.
- [13] Rater, B. D., et al., *J. Polym. Sci. Polym. Symp.*, 1979, (66), 363.
- [14] Okano, T., et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, 1981, 15, 393.
- [15] 冈野光夫, et al., *人工脏器*, 1982, 11(6), 1167.
- [16] Bruok, S. D., *Nature*, 1973, 243, 416.
- [17] 古泽清孝, et al., *高分子论文集*, 1977, 34(4), 309.
- [18] 周成飞, *聚氨酯及其弹性体*, 1988, (1), 11.
- [19] Yoon, S. C. and Ratner, B. D., *Macromolecules*, 1986, 19, 1068.
- [20] Hoseganea, H. and Hshimoto, T., *Macromolecules*, 1985, 18, 589.
- [21] 周成飞等, *分析化学*, 1986, 14(9), 667.
- [22] 周成飞等, *光谱学与光谱分析*, 1986, 6(6), 24.
- [23] 周成飞等, *分析测试通报*, 1987, (4), 46.
- [24] 周成飞等, *光学与光谱技术*, 1986, 7(4), 67.
- [25] Rater, B. D., et al., *J. Appl. Polym. Sci.*, 1978, 22, 643.
- [25] 安田弘次, et al., *高分子*, 1988, 37(9), 678.

Medical Polymeric Surfaces and Its Blood Compatibility

Zhou Chengfei

(National Institute For the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Ministry of health, Beijing)

Summary The nature of a polymer surface governs the processes involved in interaction between blood and material. In this paper, we summarize the techniques used to measure surface properties, review the hypotheses for the blood compatibility of biomaterials, and discuss the unique properties of some common biomedical polymeric surfaces.

Key words Medical polymer, Blood compatibility, Surface, Surface energy, Phase separation, Surface property