

组织工程中生物可降解高分子的功能化及生物学修饰

赵 洁, 全大萍*, 廖凯荣, 伍 青

(中山大学高分子研究所, 广州 510275)

摘要: 可生物降解高分子在组织工程中有十分重要的作用。本文从组织工程对支架材料的生物学要求出发, 对可生物吸收高分子的本身改性引入功能基团, 进而通过化学键合促进细胞特异性黏附的短肽序列 (RGD)、含功能性基团的水凝胶通过化学键合或物理包覆固定 RGD 以及聚合物表面修饰固定 RGD 三个方面进行了综述。

关键词: 组织工程; RGD; 本身改性; 水凝胶; 表面修饰

引言

组织工程中细胞支架的设计应模仿天然细胞外基质 (ECM) 的组成和结构, 为特定的细胞提供力学和生物学信息, 作为模板, 引导组织再生和控制组织结构。目前, 充当细胞外基质作用的材料除少数天然材料外, 大多数为合成高分子材料如聚乳酸 (PLA)、聚乙醇酸 (PGA) 以及它们的共聚物 (PLGA) 等^[1]。ECM 由蛋白和糖通过物理和化学交联网络构成, 采用天然材料 (胶原蛋白、多糖、珊瑚等) 作为细胞支架材料在化学组成上和生物学功能方面具有独特的优势, 但研究表明这类材料存在部分抗原性, 力学性能不理想, 质量难以稳定控制。合成高分子材料可以通过分子设计精确控制其组成、结构和力学性能, 材料的性能易于重复, 支架的三维复杂结构也可以比较容易地加工制作, 但这类材料缺乏对细胞的特异性黏附。因此, 在高分子材料中引入天然材料的生物学功能, 制备组织工程仿生材料, 是组织工程第三代支架材料研究的重要内容^[2]。

精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (Arg-Gly-Asp, RGD) 是细胞外基质中黏附蛋白的活性序列, 能与细胞表面黏附家族中的整合素配体 (integrin receptors) 键合^[3], 因此可将这种序列固定在生物降解材料表面以介导细胞黏连。研究表明, 细胞在基质上的黏附是以黏着斑的形式黏连, 既能黏连又能移动, RGD 组装成的纳米尺度的团簇结构比无规肽结构更能有效地诱导细胞的黏附和移动, 所以修饰材料表面的 RGD 密度也要适宜。

在组织工程中广泛使用的 PLA 类材料的分子结构上缺乏可进一步修饰的基团, 目前许多文献报道了在 PLA 类聚合物分子主链或侧链引入功能基团 (氨基、羧基、羟基等), 进一步形成含 RGD 肽链的杂化聚合物, 也就是第三代组织工程支架材料。但通过分子设计控制功能基团在聚合物链上的密度和分布, 以进一步控制 RGD 的密度和分布文献很少报道。也有报道对可形成水凝胶的主要成分 PEG 端基进行修饰固定 RGD, 本文对此也进行了综述。最后还讨论了通过物理或化学修饰在聚合物支架表面固定 RGD 的方法。

1 通过本体聚合在 PLA 类聚合物主链或侧链引入功能基团, 形成含 RGD 肽链的杂化聚合物

1.1 吗啉-2,5-二酮衍生物单体与丙交酯类单体共聚

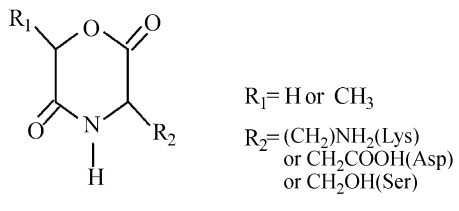
基金项目: 国家自然科学基金 (编号 30270393, 30170270), 国家“863”项目 (编号 2003AA205010), 广东省“十五”重大专项 (编号 A302020201);

作者简介: 赵洁 (1980—), 女, 博士研究生, 研究方向为生物医用高分子;

* 通讯联系人。

吗啉-2,5-二酮衍生物(α -氨基酸和 α -羟基酸的环状二聚体)的结构通式见图1,当 R_1 是一 CH_3 时,此结构可看作是乳酸与 α -氨基酸的二聚体,当 R_1 是一 H 时,可看成是羟基乙酸与 α -氨基酸的二聚体。 R_2 通常带有被保护的活性基团。用于制备这类吗啉-2,5-二酮的氨基酸主要有赖氨酸(Lys)、天冬氨酸(Asp)、丝氨酸(Ser)、半胱氨酸(Cys)等。

吗啉-2,5-二酮单体可以进行自身开环均聚,也可以与其它内酯进行共聚。Lys、Asp、Ser、Cys 的吗啉-2,5-二酮衍生物与消旋丙交酯(DLLA)^[4],乙交酯(GA)^[5],或 ϵ -己内酯^[9]反应共聚,可以把 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 等官能团分别引入到生物降解型聚酯中。



Langer等^[7]报道采用2mol%含Lys的吗啉-2,5-二酮单体与L-LA(L-丙交酯)共聚,合成主链含Lys和乳酸的共聚物。吗啉-2,5-二酮含量从1.3mol%增加到10mol%,共聚物分子量降低,共聚物的玻璃化转变温度和熔点也随之下降。在此基础上,利用Lys侧氨基在碳酰二咪唑(1,1'-carbonyldimidazole, CDI)偶联作用下固定了甘氨酸-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-酪氨酸序列(Gly-Arg-Gly-Asp-Tyr, GRGDY),浓度为3.1 $\mu\text{mol/g}$ 。文献^[8]报道,只要很低表面密度(1 fmol/cm^2)的RGD就能有效提高细胞对材料表面的黏附力。同时其它含有另外一些细胞调节官能团的配体也能通过这种方法吸附到聚(乳酸-赖氨酸)上。

图1 吗啉二酮的结构式

Feng等^[9]将天冬氨酸的吗啉-2,5-二酮与DLLA共聚,聚合时间从9h增加到24h,聚合物的产率由35%增加到37%,平均分子量由3200增加到4100;吗啉二酮含量从2.5%增加到100%,分子量从5500下降到3200。这种含有侧羧基的聚合物亲水性明显好于PLA。

Cook等^[10]通过3-[N-苄氧羰基-L-赖氨酸-6-甲基]-2,5-吗啉二酮开环自聚合得到赖氨酸和乳酸的交替聚合物,通过偶联剂CDI固定RGD后,细胞在材料表面的黏附数与单纯PLA材料相比有明显改善,偶联固定RGD的效率可控制在1%~26%之间。RGD的存在促进了细胞在材料表面的扩散,RGD序列可以模拟血清蛋白的功效。

但吗啉二酮均聚或者与LA、GA、CL共聚存在一定的不足:首先是吗啉二酮单体与交酯共聚时只能以很小的比例进行共聚,引入的功能基团有限;其次是脱保护方法比较麻烦,只能用催化加氢的方法^[11],而且催化剂不易除去;最后共聚物的分子量较低,作为细胞支架材料使用时其力学性能尚不理想。

1.2 苹果酸(MA)的均聚、苹果酸和乙醇酸制成的交酯(BMD)与丙交酯类单体共聚

MA是体内柠檬酸循环的中间产物。可以通过MA直接缩聚合成侧链含羧基的聚苹果酸(PMA),但所得到的聚合物数均分子量最高只有3600。Kajiyama等^[12]采用这种直接聚合的方法在130 $^{\circ}\text{C}$,使用二价锡的化合物(如氧化锡、氯化锡、醋酸锡)得到了聚 α 、 β -苹果酸。而将MA或Asp环化为苹果酸内酯(见图2a),通过开环聚合可得到更高分子量的PMA, Cammas等^[13]采用此法合成了数均分子量高达6100聚 β -苹果酸酯。改变R(见图2a)的种类和选择性的脱保护可以得到不同亲水性和降解速率的PMA^[14-16],利用不同脱保护度的聚苹果酸酯可以固定不同密度的生物因子。Viviane等^[16]以天冬氨酸为原料制得三种环状苹果酸衍生物,阴离子开环共聚得到三元共聚物。将其中一元组分的侧链进行脱保护后负载肝磷脂黏附生长因子(HBGF),并通过调节三种组分比例调节生长因子的密度。结果表明,PMA衍生物可以促进骨伤修复,骨伤恢复率可达到49.87%,是聚合物羧甲基苄胺磺酸葡聚糖的两倍多。

采用苹果酸和乙醇酸制成的交酯BMD(见图2b)均聚或共聚可以获得更高分子量、侧链含功能基团的可降解聚合物。BMD的合成一般是从苹果酸出发,在一个羧基被保护的情况下制备六元环单体。BMD的反应活性与LA、GA比较接近,由于自身均聚分子量不高,一般是将BMD与LA或GA共聚,合成主链含乙醇酸-苹果酸两元或乙醇酸-苹果酸-乳酸三元共聚物,这种共聚物结构和性能可以很方便地通过调节各组成的比例进行控制,在药物缓释和组织工程中更有应用价值。

Kazuhiro 等^[7]研究了 BMD 分别在二价锡、二价锌、三价铝化合物催化作用下开环得到主链含 GA 和 MA, 侧链含羧基的共聚物, 最高分子量可达 21400。

Kimura 等^[18]以天冬氨酸为原料合成了 BMD, 该交酯与 LA 共聚合, 合成主链含 LA、GA 和 MA 的共聚物。共聚物在 Pd/C 作用下脱去保护, 溶液浇铸成膜, 或先成膜, 在碱性条件下水解脱去保护基团, 使其表面为羧基, 可以通过偶联剂二环己基碳二亚胺 (DCC) 将小肽序列精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-丝氨酸 (RGDS) 接枝到 $-COOH$ 上。结果显示, 固定 RGD 后的膜比未固定的膜显示出更好的细胞黏附性, 而且共聚物中苹果酸单元的成分越高, 固定 RGD 的数量越多, 细胞黏附性越好。

1.3 Asp 与聚乙二醇(PEG)的聚合物大分子引发乙丙交酯共聚

作者课题组设计合成了侧链含氨基的聚[乙(酸酯)-(天冬氨酸-*alt*-聚乙二醇)_x-乙(酸酯)]嵌段共聚物。具体方法是在对甲苯磺酸催化下将不同分子量的多缩或聚乙二醇(EG 或 PEG)分别与 *N*-苄氧基天冬氨酸酐缩聚, 合成系列侧链含氨基的 Asp-*alt*-EG(PEG)交替共聚物, 再以它们为大分子引发剂, 引发 LA 和 GA 开环共聚, 合成出含侧链氨基的[PLGA-(Asp-*alt*-PEG)_x-PLGA]聚[乙(酸酯)-(天冬氨酸-*alt*-聚乙二醇)_x-乙(酸酯)]嵌段多元共聚物。结果显示, 通过调整 PEG 链段的长度, 可以控制调整聚合物中氨基密度和分布, 为进一步调整多肽的密度和分布创造了条件。

1.4 链端修饰引入功能基团

在聚合物主链末端引入功能基团固定 RGD 也是制备聚合物-含 RGD 肽链的杂化分子的一条途径。邓先模等^[19,20]使用末端为氨基的聚乙二醇单甲醚-己内酯(MPEG-PCL)为大分子引发剂引发带有苄氧基保护基的天冬氨酸酐, 最终合成端基为氨基和甲氧基的聚乙二醇-聚己内酯-天冬氨酸共聚物(MPEG-PCL-PBLA)。他们^[21]还采用乳酸的亚硫酸酯酐(LAAS), 带有保护基的丝氨酸酐和甲氧基聚乙二醇胺(MPEG-NH₂)共聚, 得到含有 PLA、PEG 和聚氨基酸的三嵌段共聚物, 在高聚物链末端引入了氨基, 为进一步固定 RGD 等生物因子创造了条件。

Cannizzaro 等^[22]将 HO-PEO-NH₂ 上的一NH₂ 与抗生物素 (Avidin) 基团相连接, 另一端的一OH 引发 LA 聚合, 合成了 PLA-PEO-X 二嵌段共聚物, 并在共聚物上的官能团上固定蛋白质和多肽, 进行细胞培养实验。结果发现, 与未修饰材料相比, 共聚物黏附细胞的数量, 细胞的扩散面积均有很大提高。

为克服蛋白在生物材料表面的非选择性吸附, 促进细胞的特异性黏附, Jöng 等^[23]采用一端为氨基的聚乙二醇(H₂N-PEG-OH)引发 LA 开环共聚得到 H₂N-PEG-PLA 二嵌段共聚物, 利用聚合物末端氨基分别键合琥珀酰亚胺酒石酰胺、琥珀酰亚胺琥珀酰胺、马来酰亚胺丙酰胺, 合成出三种端基含活性基团的聚合物(见图 3)。可以利用聚合物中氨基、双羟基基键合蛋白和多肽(RGD, 生长因子), 这种具有反应活性的聚合物既可作为多孔的组织工程支架, 也可用作药物缓释材料。在琥珀酰亚胺酒石酰胺末端固定胰岛素和生长激素抑制素后的结果表明, 修饰过的聚合物对于蛋白的黏附具有更好的选择性^[24], 对于调节细胞的功能促进组织的再生有重要的价值。

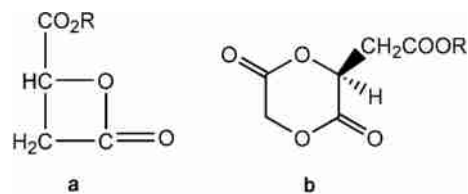


图 2 苹果酸内酯(a)和 BMD(b)结构图

Figure 2 The structure of malic ester and BMD

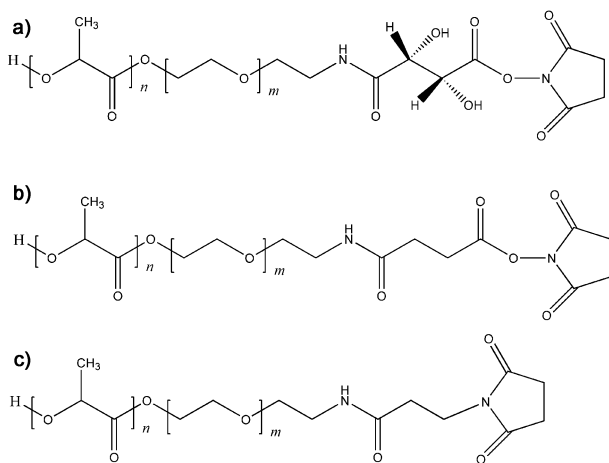


图 3 PLA-PEG 键合

(a) 琥珀酰亚胺酒石酰胺; (b) 琥珀酰亚胺琥珀酰胺;
(c) 马来酰亚胺丙酰胺

Figure 3 Structures of polymers derived from poly (D, L-lactic acid)-block-poly (ethylene glycol):

- (a) succinimidyl tartrate PEG PLA (ST-NH-PEG_x PLA_y),
- (b) succinimidyl succinate PEG PLA (SS-NH-PEG_x PLA_y),
- (c) maleimido propionate PEG PLA (MP-NH-PEG_x PLA_y).

2 制备水凝胶交联体系负载 RGD

水凝胶体系由于具有高亲水性,与软组织的类似性,能为细胞和生物活性因子提供温和的生存环境,在负载 RGD 等生物因子方面具有更潜在的应用价值。蛋白和多肽可以被水凝胶物理包覆,也可以与形成水凝胶的聚合物键合。组织工程研究中常采用的是由聚乙烯醇(PVA)和 PEG 制备的水凝胶,如 Burdick 等^[25,26] 将 PEG4600 一端丙烯酸酯化,一端由 *N*-羟基琥珀酰亚胺活化后键合 RGD 肽(见图 4),光引发聚合形成水凝胶,发现可以提高小鼠成骨细胞在聚合物表面的黏附,扩散,而且 RGD 密度越大,细胞扩散程度越大,显示了这种材料在体内注射成型方面有巨大潜力。

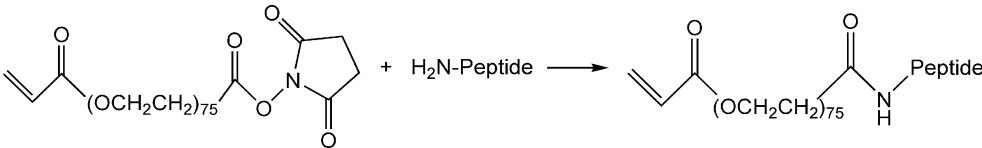


图4 使用肽的末端氨基偶联在 *N*-羟基酒石酸酯活化的 PEG 的丙烯酰物上的反应式
Figure 4 *N*-hydroxysuccinimide-activated esters were used to couple the *N*-terminal α -amine of the peptide to an acrylate moiety to a PEG spacer

Schmedlen 等^[27] 以 PVA 为起点,将 RGD 共价连接到聚合物(见图 5)上,然后紫外光聚合得到凝胶。结果显示,细胞可以均匀分布在凝胶支架上,光聚合之后保持活性。

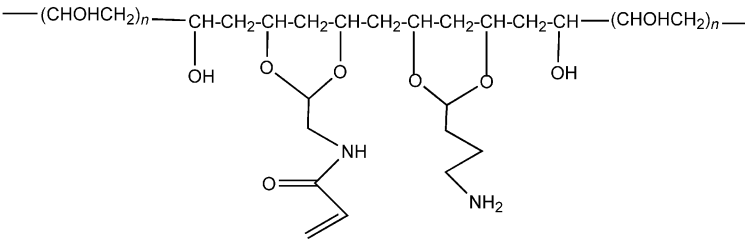


图5 氨基化并具有光化学活性的 PVA
Figure 5 Aminated, photoactive PVA

为开发具有生物降解性的水凝胶,Hubbell 研究小组^[28] 以甘油为引发剂,辛酸亚锡催化 LA 聚合,制备三臂含端羟基的甘油-聚乳酸,端羟基丙烯酸酯化,与丙烯酸酯化的 PEG 在紫外光下交联形成水凝胶。Elisseff 等^[29] 接枝天冬氨酸在乳酸和赖氨酸聚合物上,端基酰化后将其通过光聚合或者氧化还原聚合与甲基丙烯酸-2-羟乙酯(HEMA)得到交联共聚物。John 等^[30] 用含丝氨酸的咪啉二酮单体与 L-LA 开环共聚,合成主链含丝氨酸、羟基乙酸和乳酸的共聚物,并采用溶液聚合,本体聚合和光聚合三种方法分别与 HEMA 共聚为交联网络,DSC 测定表明在通过交联分子量增大的同时,玻璃化温度值有所提高。共聚物能在水和 DMSO 中膨胀,显示了在潜在很好的水凝胶方面的应用前景。

聚反丁烯二酸丙二醇酯(PPF)是一种含有很多不饱和双键的链状聚酯,由于其交联聚合物的水解产物是人体自然存在的物质,成为目前水凝胶研究的一个热点。Theresa 等^[31] 制备了负载有 TGF- β 1 生长因子的乙二醇和反丁烯二酸丙二醇酯的寡聚物(OPF)水凝胶微球,并研究了生长因子的缓释。结果发现,OPF 的构成、负载的数量和交联程度都会影响聚合物的溶胀和生长因子的缓释速度和程度。Mikos 等^[32,33] 采用聚(反丁烯二酸丙二醇-co-乙二醇)共聚物,丙烯酸酯化聚乙二醇和丙烯酸酯化聚乙二醇-生物素(或多肽)在过硫酸铵存在下交联制得了偶联有生物素(或多肽)的水凝胶,并证实可通过控制 PEG 链段的长度、PEG 在聚合物中的比例和 PPF-PEG 的分子量,控制生物素(或多肽)在凝胶表面的含量。

3 聚合物表面修饰固定 RGD

聚合物表面修饰固定生物活性分子快速、简单,在一定程度上可以有效改善聚合物对细胞的黏附性能。表面修饰法可分为物理方法和化学方法两大类。

物理方法主要是通过吸附将 RGD 固定在合成材料表面。如文献报道采用胶原、海藻酸、聚赖氨酸 (PLL) 等与氨基酸序列具有良好相容性的材料包覆 RGD, 通过负压吸附在合成高分子材料如 PLGA 类多孔支架表面。

最近 Robin 等^[34]提出了一种利用聚合物良溶剂和不良溶剂的混合溶液将表面修饰分子截留在聚合物材料表面的方法, 并采用 PEG 和 PLL 在 PLA 表面吸附的实验证明了其可行性。在修饰后的 PLA 表面吸附纤维蛋白和 PLL-GRGDS 并进行细胞实验, 结果表明此法可以很好提高材料的细胞黏附和扩散的性能^[35]。Yang 等^[36]采用此法在 PLA 膜表面和 PLGA 三维支架上吸附纤维蛋白和 PLL-GRGDS, 实验证明对于人骨髓细胞黏附、繁殖和分化起到了有利的作用。这种方法简单易行, 效果明显, 缺点是表面易于脱落。

化学方法是在聚合物表面通过改变其化学结构, 如通过聚合物表面水解^[37,38]、等离子沉降^[39]、紫外辐照^[40,41]、自组装^[42,43]、模板技术^[44~48]等在聚合物表面来引入能够与生物活性物质键合的功能基团如—OH, —COOH, —NH₂等, 从而键合 RGD。

Menemse 等^[37]采用表面水解的方法将无纺聚酯织物-聚对苯二甲酸乙二酯 (PET) 表面全部变为羧基, 然后使用 CDI 为偶联剂在羧基上固定胰岛素和 RGD, 有效促进了细胞的黏附、生长。Gao 等^[38]将 PGA 表面水解为羟基和羧基, 细胞实验表明, 表面水解后的材料的细胞黏附数量是未修饰材料的两倍多。

Hu 等^[39]利用等离子法在 PLA 表面引入氨基 (见图 6), 并利用戊二醛的醛基与甘氨酸、聚赖氨酸和 RGD 的氨基反应, 将氨基酸序列引入生物可降解材料表面。结果表明, 固定有 RGD 的材料可以有效的促进成骨细胞的黏附和分化。

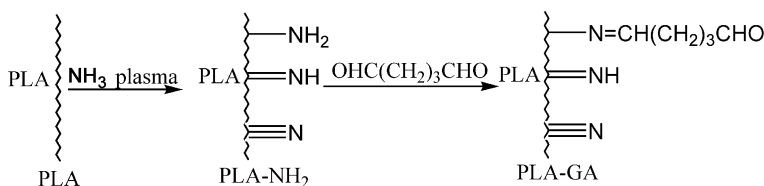


图 6 等离子法在 PLA 表面引入氨基

Figure 6 Introduce amino group into PLA by plasma process

吴刚等^[40]用紫外辐照和低温等离子体技术分别将—NH₂、—COOH 引入 PET 膜材料表面, 并比较了连接肽链的效果, 发现采用从氨基端延长肽链在产率、方便性、选择性、减少副反应方面有更多的优势, 而用紫外辐照的方法可以较好控制表面氨基的引入量。万昌秀等^[41]通过光化学反应首先在 PET 表面接枝丙烯酰胺, 活化氨基后采用固相肽合成的技术将精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-甘氨酸 (RGDG) 固定到材料表面。

自组装是分子通过化学键、生物分子之间的特异识别或静电作用将生物大分子连接到材料的表面, 形成单分子薄膜, 然后重复循环这个过程, 制得大分子的多层自组装膜。Roberts 等^[42]先将 RGD 与使用末端修饰有 RGD 的六缩乙二醇 (EG)₆O-RGD 和二缩三乙二醇 (EG)₃OH 的混合溶液在 PEG 表面制备了单分子自组装膜, 在材料表面引入了活性位点 RGD, 将牛血管内皮细胞黏附在了材料表面。Chluba 等^[43]先使聚赖氨酸和短肽荷尔蒙通过二硫桥偶连在一起, 后在 PGA 表面形成自组装膜, 并固定 B16-F1 黑素瘤细胞在材料表面, 结果表明, 这类细胞对短肽荷尔蒙存在特异反应。

模板技术是功能单体与印迹分子在乳液界面处结合, 通过功能单体的共聚将结合物印在聚合物表面。模板技术快速、简单, 可以有效控制黏附肽的数量和形状, 但除个别情况 (细胞对印迹区域有特别高的选择性^[44], 或者未印迹区域的基底质自身对细胞黏附有钝化作用^[45]), 都需要封闭未印迹的区域, 避免细胞的非特异性黏附。Kam 等^[46]先用模板技术固定一定形状的纤维蛋白在玻璃上, 然后单层自组装流动性的双层油脂在未覆盖纤维蛋白的区域, 从而使牛血管内皮细胞以一定的形状和分布固定在材料表面。Wheeler 等^[47]在表面印迹不同种蛋白之后, 利用 PEG 对蛋白质的非特异性阻抗作用, 采用聚乙二醇填充未印迹区域, 从而精确控制神经细胞的生长。Csucs 等^[48]在聚赖氨酸-聚乙二醇 (PLL-g-PEG) 的共聚物表面的 PEG 末端引入生物活性的配体 Ψ , 在印迹 PLL-g-PEG- Ψ 层之后, 用非功能化的 PLL-g-PEG 封闭了未印迹区域。这样对肽和活性位点的数量可以精确的控制, 而且扩大了基材的选择范围。

这类方法的优点是不破坏聚合物材料的本体结构和性能(如力学强度、降解速率等),改变的仅仅是聚合物材料的表面,具有较强的使用价值。缺点是随着表面的脱落,聚合物本身的细胞黏附性并没有得到根本的改善。

展 望

生物材料的 RGD 固定在组织工程发展中起着重要作用。通过在材料上固定特异性蛋白质、肽或其它生物分子,将细胞特异性识别的因子整合在聚合物本体或表面,起到连接材料与细胞的中介作用,是组织工程的重点和难点。它是一个复杂的系统工程,需要兼顾到材料科学和生物科学两个方面,以期在两者中取到最佳平衡点。目前对于材料构象的保持,活性基团的密度,分布与细胞黏附的关系等方面还有待于进一步认识。各国组织工程学者给予此方面很多的关注,相信在不远的将来会有所突破。

参考文献:

[1] Kim B S, Mooney, David J. Trends Biotechnol, 1998, 16(5): 224~230.

[2] Hench L L, Polak J M. Science, 2002, 295(5557): 1014~1017.

[3] Haubner R, Gratias R, Diefenbach B, et al. J Am Chem Soc, 1996, 118(32): 7461~7472.

[4] Wang D, Feng X D. Macromolecules, 1997, 30: 5688~5692.

[5] Ouchi T, Nazaki T, Okamoto Y, et al. Macromol Chem Phys, 1996, 197: 1823~1831.

[6] Wang D, Feng X D. Macromolecules, 1998, 31: 3824~3831.

[7] Denise A B, Eric A, Peter T, et al. J Am Chem Soc, 1993, 115: 11010~11011.

[8] Massia S P, Hubbell J A. J Cell Biol, 1991, 114: 1089~1100.

[9] Feng Y, Klee D, Hocker H. Macromol Chem Phys, 2002, 203: 819~824.

[10] Cook A D, Hrkach J S, Gao N N, et al. J Biomed Mater Res, 1997, 35: 513~523.

[11] Caron A, Braud Ch, Vert M. Polymer, 1990, 31: 1797~1802.

[12] Kajiyama T, Taguchi T, Kobayashi H, et al. Polym Degrad Stab, 2003, 81: 525~530.

[13] Cammas S, Renard I, Langbis V, et al. Polymer, 1996, 37: 4215~4220.

[14] Laurence M, Sandrine C, Catherine A, et al. Polymer, 1997, 38: 3121~3127.

[15] Sandrine C, Marie—Maud B, Laurence M, et al. Inter J Biolo Macromol, 1999, 25: 273~282.

[16] Viviane J M, Christel B, Jean—Pierre C, et al. Macromol Chem, 1999, 2: 393~401.

[17] Kazuhiro T, Syoichi Y, Kazuhisa H, et al. Macromolecules, 1998, 21: 3338~3340.

[18] Yamaoka T, Hotta Y, Kobayashi K, et al. Inter J Biolo Macromol, 1999, 25: 265~271.

[19] Yuan M L, Wang Y H, Li X H, et al. Macromolecules, 2000, 33: 1613~1617.

[20] Rong G Z, Deng M X, Deng C et al. Biomacromolecules, 2003, 4(6): 1800~1804.

[21] Deng X M, Liu Y, Yuan M L. Eur Polym J, 2002, 38: 1435~1441.

[22] Cannizzaro S M, Padera R F, Langer R, et al. Biotechnol & Bioengng, 1998, 58(5): 529~535.

[23] Tesmar J K, Mikos A G, Göpferich A. Biomacromolecules, 2002, 3: 194~200.

[24] Tesmar J K, Mikos A G, Göpferich A. Biomaterials, 2003, 24: 4475~4486.

[25] Burdick J A, Anseth K S. Biomaterials, 2002, 23: 4315~4323.

[26] Hem D L, Hubbell J A. J Biomed Mater Res, 1998, 39: 266~276.

[27] Schmedlen R H, Masters K S, West J L. Biomaterials, 2002, 23: 4325~4332.

[28] Han D K, Hubbell J A. Macromolecules, 1997, 30: 6077~6083.

[29] Elisseeff J, Anseth K, Langer R, et al. Macromolecules, 1997, 30: 2182~2184.

[30] John G, Morita M. Macromolecules, 1999, 32: 1853~1858.

[31] Theresa A, Holland, Tabata Y, et al. J Controlled Release, 2003, 91: 299~313.

[32] Behraves E, Vassiliou, Sikavitsas, et al. Biomaterials, 2003, 24: 4365~4374.

[33] Shin H, Seongbong Jo, Antonios G, et al. J Biomed Mater Res, 2002, 61: 169~79.

[34] Quirk R A, Davies M C, Saul J B, et al. Macromolecules, 2000, 33: 258~260.

[35] Quirk R A, Chan W C, Davies M C, et al. Biomaterials, 2001, 22: 865~872.

[36] Yang X B, Roach H I, Clarke N M P, et al. Bone, 2001, 29: 523~531.

[37] Menense G, Hilal T. Biomaterials, 2002, 23: 3927~3935.

[38] Gao J M, Niklason L, Langer R. J Biomed Mater Res, 1998, 42: 417~424.

[39] Hu Y H, Winn S R, Krajchich I, et al. J Biomed Mater Res, 2003, 64A(3): 583~590.

[40] 吴刚, 万昌秀, 段友容, 等. 生物医学工程学杂志, 1999, 16: 119~120.

(下转第 115 页)

[37] Jeong B, Lee K M, Gutowska A, An Y H. *Biomacromolecules*, 2002, 3 (4): 865~868.

Advances in Injectable Thermosensitive Polymers

LI Xiao-wei¹, LIU Wen-guang^{1*}, ZHU Dun-wan¹, YAO Kang-de¹,
LIU Zuo-qin², Sheng Xi-zhong²

(1. *Research Institute of Polymeric Materials, Tianjin University, Tianjin, 300072, China;*

2. *Interventional Radiology Division of Shandong Medical Imaging Research Institute, Ji'nan, 250021, China*)

Abstract: Injectable temperature-sensitive polymers have been widely used as drug delivery carriers and tissue engineering scaffolds. This review summarizes the latest progress in sol-gel thermoreversible polymeric systems covering natural and modified natural polymers, N-isopropylacrylamide copolymers and poly (ethylene glycol) /poly (D, L-lactide-co-glycolide) block copolymers. Their applications in biomedical field are also introduced briefly.

Key words: Thermosensitivity; Sol-gel transition; Injectable

(上接第 75 页)

- [41] 万昌秀, 吴刚, 赵强 等. 四川大学学报(工程科学版), 2001, 33: 82~84.
- [42] Roberts C, Chen C S, Mksidh M, et al. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 6548~6555.
- [43] Chkiba J, Voegel J C, Decher G, et al. *Biomacromolecules*, 2001, 2: 800~805.
- [44] Kam L, Shain W, Tumer J N, et al. *Biomaterials*, 2001, 22: 1049~1054.
- [45] Lauer L, Klein C, Offenhausser A, *Biomaterials*, 2001, 22: 1925~1932.
- [46] Kam L, Boxer S G. *J Biomed Mater Res*, 2001, 55: 487~495.
- [47] Wheeler B C, Corey J M, Brewer G J, et al. *J Biomech Eng—Trans ASME*, 1999, 121: 73~78.
- [48] Csucs G, Michel R, Lussi J W, et al. *Biomaterials*, 2003, 24: 1713~1720.

The Functionalization and Biological Modification of Biodegradable Polymers for Tissue Engineering

ZHAO Jie, QUAN Da-ping, LIAO Kai-rong, WU Qing

(*Institute of Polymer Science, School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275 China*)

Abstract: Biodegradable polymers with functional groups play an important role in tissue engineering. The main approaches of functioning and biological modifying of biodegradable polymers are reviewed and the immobilization of RGD(Arg-Gly-Asp) sequence via bulk modification, gelation and surface modification are discussed in detail.

Key words: Tissue engineering; Biodegradable polymer; Bulk modification; Gelation; Surface modification