

生物医用高分子纤维材料

张春雪^{1*}, 袁晓燕², 盛 京²

(1. 天津理工大学生物与化学工程学院, 天津 300191;

(2. 天津大学材料科学与工程学院, 天津 300072)

摘要:综述了医用的高分子纤维材料及其改性的方法。医用高分子纤维材料包括天然高分子及合成高分子两大类。其中包括不可降解的及可降解的高分子纤维材料。利用聚合物共混、交联、纤维表面改性, 如等离子体处理、纤维表面化学反应及聚合物的表面接枝等物理化学方法可对医用纤维进行改性, 改善纤维的力学性能、生物相容性, 并使之具有细胞粘附性, 利于组织的生长。

关键词:纤维; 缝合线; 敷料; 组织工程; 纤维改性

纤维在医学上的应用具有悠久的历史, 纤维织物一直是主要的外伤敷料。随着医学科学的发展及科技的进步, 性能优异的纤维材料不断被开发出来, 拓展了纤维在医学上的应用^[1~3]。近年来, 高分子纤维由于综合性能优良, 被广泛地用于生物医学研究领域。除用作外科手术缝合线及敷料外, 高分子纤维束或纤维编织物(包括三维织物)可作为组织工程支架用于人体组织的修复和再生研究。医用高分子纤维材料包括合成高分子及天然高分子两大类。

1 医用合成高分子纤维材料

用于纺制医用纤维的合成高分子材料分为不可降解及可降解高分子两大类。部分合成的医用纤维材料的化学式如图 1 所示。

1.1 不可降解的合成高分子纤维材料

不可降解的合成高分子纤维材料通常具有优异的力学性能, 在医学上用作外科手术缝合线, 血管修复, 以及作细胞培养支架生产活性物质。它们主要包括聚乙烯(PE)^[4]、聚丙烯(PP, 商品名 Surgilene)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET, 商品 Dacron)^[5,6]、聚四氟乙烯(PTFE, 商品名 Gore-Tex)^[7]、聚乙烯醇(PVA)及聚氨酯(商品名 Vascugraft)^[8]等。

1.2 可降解的合成高分子纤维材料

可降解的合成高分子纤维材料, 力学性能较好, 在人体内可以通过水解反应分解为小分子, 降解产物无毒, 可参与人体代谢或排出体外。除作缝合线外, 可降解的合成高分子纤维束、纤维网、三维编织物及无纺布是很有潜力的组织工程支架材料, 其用途包括关节再生, 肌腱修复以及肝细胞移植。可降解的合成高分子纤维材料主要有聚乙交酯(PGA, 缝合线 Dexon, 敷料 Medisorb)^[9]、聚丙交酯(PLA)^[10~12]、乙交酯-丙交酯共聚物(PGLA, 缝合线 Vicryl)^[13]、聚 ϵ -己内酯-乙交酯嵌段共聚物(单丝 Monocryl)^[14]以及聚对二氧杂环己酮(Polydioxanone, PDS)、1,3-亚丙基碳酸酯-乙交酯共聚物(copolymer of trimethylene carbonate and glycolid, Marxon)。近来, 由细菌培养得到的聚 β -羟基丁酸酯(PHB)纤维被研究用于引导神经细胞再生, 以治疗脊索损伤^[15]。

2 医用天然高分子纤维材料

医用天然高分子纤维材料有棉纤维、纤维素(cellulose)、壳聚糖(chitosan)、海藻酸盐(alginate)、透明质

基金项目:天津市高等学校科技发展基金 20050521; 天津理工大学科技发展基金(LG04048);

作者简介:张春雪(1969—), 女, 博士, 从事医用高分子纤维材料的制备研究, E-mail: chxzhang@eyou.com.

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

酸酯(hyaluronon)、胶原蛋白(collagen)和明胶(gelatin)、天然丝及丝素蛋白(fibroin)等^[16~20]。图 2 为常用的天然高分子纤维材料的化学式。天然高分子材料制成的纤维由于具有较好的生物相容性、生理活性,并可逐步降解,在外伤敷料、外科手术缝合线、组织工程与人工器官等的研究中逐渐得到了日益广泛的重视。例如,湿法纺丝制得的羧甲基纤维素钠纤维,制成敷料,可吸收伤口渗液转化为冻胶状,是一种非常具有前途的外伤包扎材料^[21]。海藻酸盐纤维织物作敷料时,伤口渗液中的钠离子会缓慢的将纤维转变成

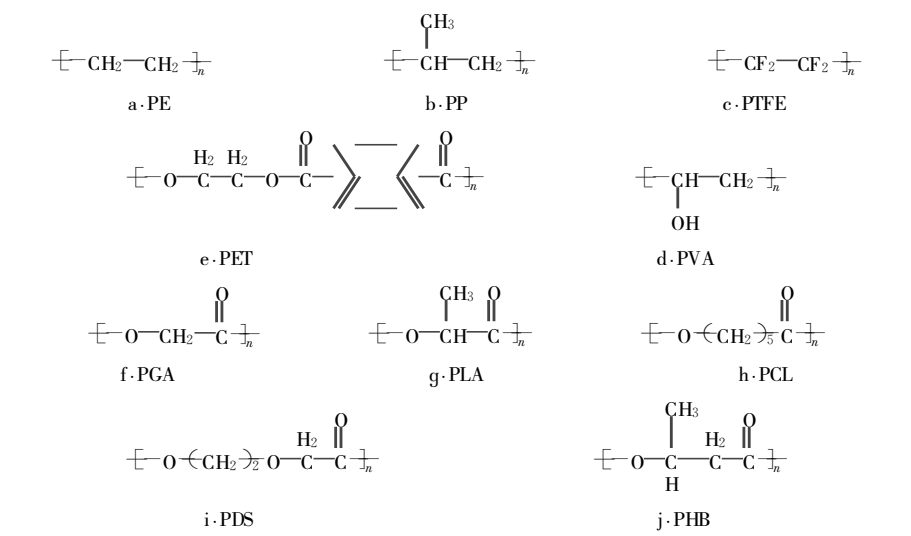


图 1 部分合成医用高分子纤维材料的化学式

Figure 1 Chemical structures of some synthetic polymers for preparation of biomedical fibers

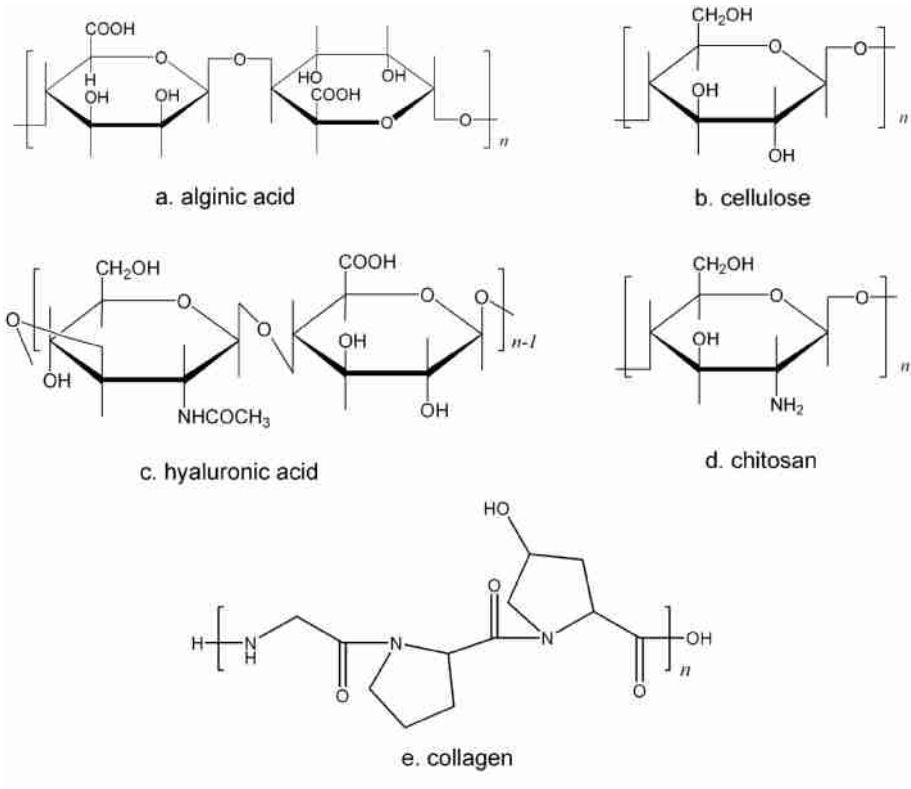


图 2 制备医用纤维的天然高分子

Figure 2 Chemical structures of some biologically derived macromolecules for preparation of biomedical fibers

粘性的海藻酸钠溶液,新生的组织不会因敷料的粘连而再次损伤,是非常理想的外伤敷料^[22]。透明质酸与醇进行酯化反应后形成的透明质酸酯无纺布被研究用作组织工程支架,分别进行了软骨细胞、成骨细胞及幼鼠肝细胞的体外培养,研究表明它们是很有潜力的细胞培养支架^[23,24]。

3 医用纤维的改性

医用纤维材料改性的目的主要是为改善纤维的力学性能和生物相容性,用于组织工程的纤维材料还要有较好的骨传导性、细胞粘附性等。改性主要利用聚合物共混、交联、纤维表面改性等物理化学方法。

3.1 共混聚合物纤维

采用共混方法制成的聚合物纤维,可克服单一聚合物纤维存在的缺点,改善纤维的某些性质,但有时也会削弱其优点。对于湿法纺丝共混聚合物纤维制备的关键是找出适于两种聚合物的溶剂和凝固浴。Hirano 等将 *N*-乙酰基壳聚糖及 *N*-丙酰基壳聚糖的钠盐溶液分别和纤维素磺原酸盐共同溶于 NaOH 溶液中,然后以 H_2SO_4 、 Na_2SO_4 、 ZnSO_4 的混合溶液作凝固浴,利用湿法纺丝形成了 *N*-乙酰基壳聚糖-纤维素复合纤维。这种纤维的强度和伸长率虽不及单纯的纤维素纤维,但它可以在溶菌酶的作用下分解^[25]。Hirano 还利用湿法纺丝制备了壳聚糖-胶原复合纤维,方法如下:将壳聚糖和胶原用醋酸溶液溶解在一起,并以甲醇稀释,以含 5% 氨的饱和硫酸铵溶液作凝固浴,得到复合纤维。胶原的加入提高了纤维的生物相容性及抗凝血性^[26]。

3.2 纤维的交联

纤维交联的目的主要是为改善纤维的水溶性和力学性能。利用酸酐及醛与壳聚糖纤维表面的一 NH_2 反应可对壳聚糖纤维交联,酸酐交联的壳聚糖纤维不溶于水且强度提高,而醛交联的纤维在提高纤维强度的同时,往往易使纤维变脆^[25]。

湿法纺丝制成的胶原纤维,结构与天然肌腱相近,是理想的人工肌腱材料,可用于断裂肌腱的修复,但强度与天然肌腱相比要低得多,为此常采用交联的方法以提高胶原纤维的强度。用戊二醛或碳二亚胺交联的胶原纤维,强度可大大提高。Koob 近期报道了用一种植物中的提取物-去甲二氢愈创木酸(NDGA)交联的胶原纤维。NDGA 是一种儿茶酚,在氧的作用下,形成两个反应性的邻位醌官能团,醌进一步反应可形成高度交联的 NDGA 聚合物,同时 NDGA 的醌基也可与蛋白质上的氨基基团形成加合物,最后形成复杂的高度交联结构。NDGA-胶原复合纤维强度及弹性模量大大高于经戊二醛或碳二亚胺处理后的胶原纤维,与天然肌腱相当^[27]。

3.3 纤维的表面改性

纤维的表面改性在不改变原纤维的力学性能的情况下,可形成与人体相容性良好,或具有一定生理活性的表面,是医用纤维改性的重要方法。

3.3.1 纤维表面的亲水改性 纤维表面的亲水改性方法主要包括纤维的氧化、水解、等离子体处理以及亲水性单体在纤维表面的接枝聚合。PGA 纤维织物在 NaOH 溶液中水解,可在纤维的表面生成亲水的羧基和羟基基团。经测试,PGA 纤维表面水解后,纤维表面的亲水性提高,增强了血管平滑肌细胞对这种材料的粘附^[28]。聚酯纤维表面磷酸化后,利用气相接枝聚合可将导电且亲水的聚吡咯接枝到聚酯纤维表面,从而在表面形成聚吡咯层。经测试这种纤维比未经处理的纤维有较强的亲水性,将成为很有前途的医用纤维^[29]。

3.3.2 纤维表面的官能团反应 纤维的改性还可利用聚合物链上活性基团的化学反应。例如,聚乙烯醇纤维上的羟基与硝基呋喃类药物(如硝基呋喃丙烯醛)进行缩醛化反应,可用它制造抗菌的医用缝合线和包扎材料^[3]。透明质酸氧化后在多糖分子链上产生醛基,胶原纤维可通过蛋白质链上的一 NH_2 与醛基的反应与之连在一起。表面连接透明质酸的胶原纤维材料比单纯的胶原纤维或透明质酸纤维表现出更好的生物相容性和骨传导性^[30]。

3.3.3 无机活性材料在纤维表面的固定 磷灰石或羟基磷灰石具有促进骨生长的作用,表面覆盖羟基磷灰石的纤维可制成具有一定生理活性的骨组织生长支架,促进骨组织愈合。制备方法如下:首先利用

电晕放电对纤维表面处理,产生极性基团后,将纤维浸在 Na_2SiO_3 溶液中,使纤维表面接上硅酸根离子,并作为磷灰石生长的成核点,最后将纤维浸于高浓度的含有 Ca^{2+} 、 HPO_4^{2-} 、 Na^+ 、 K^+ 等离子的模拟体液中,使纤维表面形成一层磷灰石。Miyaji 等用这种方法在 PET 纤维表面形成磷灰石层,并提出这种纤维有望被制成与自然骨相似的三维结构^[31]。Kim 将乙烯基三甲氧基硅烷气相接枝于聚乙烯纤维表面后,将纤维放于盐酸中水解,使表面产生硅醇官能团,再放于模拟体液中,同样使纤维表面形成骨样的磷灰石层^[32]。

3.3.4 蛋白质、RGD、DNA 在纤维表面的固定 聚丙烯无纺布制作的组织工程支架,表面亲水性差,与人体相容性不好,不利于细胞粘附。为改善织物与人体的相容性,Tyan 等首先利用等离子体处理 PP 织物表面使之活化,然后接枝聚合亲水性的丙烯酸,最后以水溶性的碳二亚胺作偶联剂,将胶原固定在织物表面。胶原修饰表面的合成纤维比胶原材料的成本低很多,且在产生生物活性表面的同时,可保持合成高分子纤维的力学性能^[33]。

RGD(Arg-Gly-Asp)多肽一直被认为是细胞外基质粘附蛋白的活性序列。在细胞培养中, RGD 多肽可键合在聚合物的支架上以促进细胞粘附。RGD 修饰的 PET 无纺布的制备方法如下,首先 PET 纤维表面部分水解产生羧基基团,之后羧基在水溶性碳二亚胺的作用下,连接上 RGD,人皮肤成纤维细胞培养表明, RGD 修饰的 PET 无纺布具有较高的细胞粘附率^[34]。

DNA 在紫外线照射作用下,会形成以胸腺嘧啶相连的二聚体。Yamada 等利用紫外线照射方法在纤维素无纺布表面固定 DNA,固定的 DNA 在水中不溶解,且这种织物具有 DNA 的部分功能,例如可键合重金属离子而具有杀菌功能,还可有效地吸附内分泌干扰素及有害的 DNA 插入剂(DNA intercalating pollutant),如二氧杂芑、二苯并呋喃、联苯、苯并芘等^[35]。

4 展望

随着新材料的开发,新纺织技术的逐渐成熟,医用纤维的性能将不断完善。某些天然丝具有非常优异的性能,但生成量少,限制了其应用(如蜘蛛丝)。基因工程的发展,使大量合成与天然丝蛋白的部分结构及功能相似的蛋白质成为可能。用生物技术合成的蛋白质聚合物,可以将天然丝的氨基酸序列,与生物体细胞外蛋白质上具有一定生物功能的氨基酸序列结合在一起^[36],这些材料有望成为既与生物体有良好的相容性,又有优异的力学性能的新一代医用纤维材料。现有的组织工程材料往往缺乏精细的生物化学信号,使形成的组织与天然组织的结构及功能仍存在着一定差距。因而用于组织工程的纤维材料也应进一步设计,使其提供更自然的细胞外环境,给组织的生长和再生提供特定的生理信号^[10]。合成出与人体组织有极好相容性且具备一定生理活性的纤维材料,使其具有抗血栓、促进细胞粘附、骨传导性等,对于进一步开发纤维在医学上的应用将起着非常重要的作用。

参考文献:

- [1] Tanner J, Vallitt P K, Soderling E. *Biomaterials*, 2001, 22(12); 1613~1618.
- [2] Thomson R C, Yaszemski, Powers J M, et al. *Biomaterials*, 1998, 19(21); 1935~1943.
- [3] 王曙中,王庆端,刘兆峰. 高科技纤维概论,上海:中国纺织大学出版社,1999, 201~250.
- [4] Hasegawa M, Sudo A, Shikunami Y, et al. *Biomaterials*, 1999, 20(20); 1969~1975.
- [5] Li Y, Ma T, Yang S T, et al. *Biomaterials*, 2001, 22; 609~618.
- [6] Marois Y, Chakfé N, Deng X, et al. *Biomaterials*, 1995, 16(15); 1131~1139.
- [7] García paez J M, Carrera San Martín A, García Sestafo J V, et al. *Biomaterials*, 1994, 15(12); 981~984.
- [8] Zhang Z, King M W, Marois Y, et al. *Biomaterials*, 1994, 15(13); 1099~1100.
- [9] Boland E D, Wnek G E, Simpson D G, et al. *J Macromol Sci~Pure Appl Chem*, 2001, A38(12); 1231~1243.
- [10] Seal B L, Otero T C, Panitch A. *Mater Sci Eng*, 2001, R34; 147~180.
- [11] Laitinen O, Tmälä P, Taurio R, et al. *Biomaterials*, 1992, 13(14); 1012~1014.
- [12] Bernatchez S F, Parks P J, Gibbons D F. *Biomaterials*, 1996, 17(21); 2077~2086.
- [13] Fu B X, Hsiao B S, Chen G, et al. *Polymer*, 2002, 43; 5527~5534.
- [14] Bezwada R S, Jamiolkowski D D, Lee I Y, et al. *Biomaterials*, 1995(15); 1141~1148.

- [15] Novikov L N, Novikova L N, Mosahebi A, et al. *Biomaterials*, 2002, 23, 3369~3376.
- [16] Scoothford C A, Cascone M G, Downes S, et al. *Biomaterials*, 1998, 19(1), 1~11.
- [17] 牛金柱, 牛金亮, 刘宿, 等. *北京军区医药*, 2001, 13(1), 8~9.
- [18] Altman G H, Horan R L, Lu H H, et al. *Biomaterials* 2002, 23, 4131~4141.
- [19] Altman G H, Diaz F, Jakuba C, et al. *Biomaterials*, 2003, 24, 401~416.
- [20] Sukigara S K, Gandhi M, Ayutsede J, et al. *Polymer*, 2003, 44, 5721~5727.
- [21] Waring M J, Parsons D. *Biomaterials*, 2001, 22, 903~912.
- [22] Gombotz W R, Wee S F. *Adv Drug Deliv Rev*, 1998, 31, 272~276.
- [23] Milella E, Brescia E, Massaro C, et al. *Biomaterials*, 2002, 23, 1053~1063.
- [24] Catapano G, Bartdo D L, Vico V, et al. *Biomaterials*, 2001, 22, 659~665.
- [25] Hirano S, Midorikawa T. *Biomaterials*, 1998, 19, 293~297.
- [26] Hirano S, Zhang M, Nakagawa M, et al. *Biomaterials*, 2000, 21(10), 997~1003.
- [27] Koob T J, Hernandez D J. *Biomaterials*, 2002, 23, 203~208.
- [28] Gao J M, Miklaso L, Lange R. *J Biomed Mater Res*, 1998, 42(3), 417~424.
- [29] Tessier D, Dao L H, Zhang Z, et al. *J Biomater Sci Polym Edn*, 2000, 11(1), 87~89.
- [30] Liu L S, Thompon A V, Heidaran M A, et al. *Biomaterials*, 1999, 20(12), 1097~1108.
- [31] Miyaji F, Kim H M, Handa S, et al. *Biomaterials*, 1999, 20, 913~919.
- [32] Kim H M, Venoyama M, Kokubo T, et al. *Biomaterials*, 2001, 22(18), 2489~2494.
- [33] Tyan Y C, Liao J D, Klauser R. *Biomaterials*, 2002, 23, 65~76.
- [34] Gümüşderelioglu M, Türkoglu H. *Biomaterials*, 2002, 23, 3927~3935.
- [35] Yamada M, Kato K, Shindo K, et al. *Biomaterials*, 2001, 22, 3121~3126.
- [36] Buchko C J, Chen L C, Shen Y et al. *Polymer*, 1999, 40, 7397~7407.

Polymer Fibrous Materials for Biomedical Application

ZHANG Chun-xue^{1*}, YUAN Xiao-yan², SHENG Jing²

(1. *School of Biotechnology and Chemical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300191, China;*

2. *School of Materials Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)*

Abstract: 36 references were given to review the fibrous materials for biomedical application and their modification. Biologically — derived macromolecules and synthetic polymers including nondegradable and degradable polymers could be prepared into fibrous forms for surgical suture, wound dressings and tissue engineering scaffolds. Methods including polymer blending, crosslinking and surface modification of fibers such as plasma treatment, surface chemical reaction and polymer grafting were used to improve the mechanical properties, biocompatibility, cell adhesion of fibers and to promote new tissue formation around fibrous materials.

Key words: Polymer fiber; Surgical suture; Wound dressing; Tissue engineering; Fiber modification