

有机硅弹性体表面生物相容性的研究进展

王 亮¹, 陈 红^{1,2*}, 宋 巍¹, 吴仲岩, 王艺峰

(武汉理工大学 1. 材料科学与工程学院高分子材料科学与工程系;

2 生物材料工程技术研究中心, 武汉 430070)

摘要: 生物材料表面的生物相容性一直是生物材料研究领域倍受关注的问题。本文综述了对有机硅弹性体进行改性以提高其表面生物相容性的研究进展, 介绍了各种常用的化学改性方法如本体接枝、等离子体处理、光化学诱导接枝、臭氧活化接枝以及硅氢加成反应、原子转移自由基聚合反应在有机硅弹性体表面改性中的应用。对改性后的有机硅弹性体表面抗非特异性蛋白质和血小板的能力等方面进行了评述, 并进一步分析了有机硅弹性体表面化学改性的发展趋势和研究重点。

关键词: 有机硅弹性体; 聚二甲基硅氧烷弹性体; 生物相容性; 改性方法

引言

有机硅弹性体在 20 世纪 40 年代中期间世不久, 即被临床试用。1953 年开始有专门医用级的硅橡胶生产, 经过不断的发展改进, 成为当今广泛使用的生物医用材料。

国内外大量的临床使用及动物实验观察表明有机硅弹性体具有良好的理化稳定性和组织相容性。作为有机硅弹性体中的重要一员, 聚二甲基硅氧烷 (Poly (dimethylsiloxane), PDMS) 弹性体具有透明度高, 透气性好, 生理惰性和生物相容性好等一系列优良的特性, 被广泛应用于整形美容、人造器官、医疗器械、药物缓释等生物医疗领域^[1,2]。

然而, PDMS 表面极强的憎水性使其与血液相接触时, 会不可逆地吸附大量的血浆蛋白, 并引发凝血等不良反应。为此对 PDMS 进行改性, 提高其表面生物相容性, 拓宽其应用领域成为很有吸引力的课题。多年来, 国内外研究者们采用各种有效的方法对 PDMS 进行改性研究, 取得了丰硕的成果。这些研究主要围绕着如何降低非特异性蛋白的吸附、血小板的黏附阻止凝血的产生; 提高内皮细胞在材料表面的黏附和生长, 拟形成“伪内膜”而不被生物体视为异物, 最终提高材料的生物相容性。本文将对各种化学改性方法以及改性后材料表面抗非特异性蛋白质和血小板的能力等方面进行评述, 在介绍该领域的研究进展的同时, 并进一步分析了 PDMS 表面化学改性的发展趋势和研究重点。

1 主要改性方法

由于有机硅弹性体表面没有可用于化学改性的活性官能团, 这给材料表面的改性增加了难度。以下作者从本体的化学接枝改性开始逐一介绍各种改性方法对有机硅弹性体表面生物相容性的影响。

1.1 本体化学接枝改性

本体化学接枝改性是通过化学反应, 在 PDMS 本体里引入特定基团或聚合物, 由内到外改变其表面性能, 达到改性目的。Zhang 等^[3] 在 PDMS 本体中引入能缓慢释放一氧化氮 (NO) 的基团。改性后, PDMS 表面能通过释放 NO 来有效抑制血栓形成, 并刺激人体内皮细胞的生长。不足的是, 该方法处理过的 PDMS 表面, NO 释放率不高, 而且室温下的稳定性也不理想。Chen 等^[4] 将末端带三乙氧基硅 (烷) 基的聚

基金项目: 国家自然科学基金 (20574055, 90606013), 湖北省杰出青年人才基金 (2005ABB020) Foundation: National Natural Science Foundation of China (20574055, 90606013), Program for Excellent Talents in Hubei Province (2005ABB020);

作者简介: 陈红, 教授, E-mail: hongchen@mail.whut.edu.cn.

* 通讯联系人。

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

乙二醇(TES-MPEG)加入到端羟基的 PDMS(PDMS-OH)和正硅酸乙酯混合物中,经过室温固化得到表面富集聚乙二醇(PEG)的 PDMS 表面。水接触角和 XPS 测试表明,在空气中该表面的疏水性较强,但在潮湿环境中 PEG 会在 PDMS 表面富集,使表面亲水性提高。蛋白吸附测试表明,短链 PEG 改性的 PDMS 能够更好地排斥蛋白质,与未改性的 PDMS 相比,加入了 10% 分子量为 350 的 PEG 表面使纤维蛋白原的吸附量减少了 90%。为了进一步研究不同改性表面与不同蛋白质之间的相互关系,该课题组^[5]采用相同的方法用单官能度和双官能度的 PEG 衍生物改性 PDMS。研究表明:(1)两种改性表面都能够有效减少纤维蛋白原、人血清白蛋白和溶菌酶的吸附,而比较三种蛋白质在表面的吸附发现,蛋白质的分子量与蛋白质的吸附量之间没有直接联系;(2)除了表面接枝 PEG 链的密度外,PEG 链的活动性对于改性后的表面排斥蛋白质的能力也具有重要作用。

1.2 等离子体法

通过各种等离子体对生物材料表面进行处理,可以在材料表面引入各种极性基团,改变其润湿性、吸附性、化学反应活性和光敏性等。但是,硅橡胶分子链柔顺性较高,用等离子体处理后所形成的极性基团在空气中会很快翻转进入体相,表面浸润性等会随时间增长而下降。Kim 等^[6]对等离子体氧化的 PDMS 表面稳定性的问题进行研究。研究发现,对表面稳定性起主要作用的是处理后 PDMS 的储存环境,氧化后的表面储存在水中比储存在 PBS、乙醇、空气中相对稳定。

因而,仅仅通过等离子体处理不能起到长效的作用。考虑到等离子处理会在材料表面生成活性中心,目前的研究更多地关注于等离子体接枝表面改性,即用等离子体方法将不同性能的单体接枝于材料表面实现表面改性,以提高材料表面的浸润性和生物相容性等。Kim 等^[7]考察了 Ar、O₂、CO₂ 微波等离子体处理对在 PDMS 表面接枝咪唑分子的影响。研究者进一步发现,当 Ar 微波等离子体处理时间大于 15 s 时,咪唑会在 PDMS 表面主要形成 C≡N。Bae 等^[8]利用咪唑在 PDMS 表面引入 C≡N,进一步将氯霉素接枝到 PDMS 表面。研究表明,固定了氯霉素的材料表面能有效抗菌。

另外,等离子体改性技术只作用于聚合物的表面层,不改变材料本体的性质和机械强度,具有快速、无污染、工艺简单、高效等优点,已成为研究开发生物材料的基础技术。

1.3 光化学诱导接枝

光化学诱导接枝是聚合物改性的重要方法之一,一般使用的是紫外光诱导接枝,这是由于紫外光能量低,照射时条件温和,对材料的穿透力差,故光化学诱导接枝可以严格地限定在材料的表面或亚表面进行,不会损坏材料的本体性能。

Hu 等^[9]用紫外光照射 PDMS 使表面甲基活化,在不需光敏剂的条件下通过一步反应使丙烯酸、二甲基丙烯酰胺等单体接枝到 PDMS 表面。结果表明,接枝后的 PDMS 表面,水接触角随 UV 处理时间的延长而下降,其中,接枝丙烯酸的表面,其接枝密度和水接触角下降效果最理想。进一步研究发现,与氧化的 PDMS 表面相比,用这种方法接枝一系列单体的 PDMS 表面能有效降低两种多肽(F-PKC 和 F-src)的吸附,并具有很好的稳定性。

具有两性离子结构的磷酸胆碱是由亲水和疏水基团组成,能形成磷脂双分子层结构,是一类具有良好的生物相容性的物质,近年广泛用于材料表面改性。Goda 等^[10]以苯甲酮为光引发剂,用紫外光照射硅橡胶,使表面甲基活化,进而引发 2-甲基-丙烯酰氧乙基磷脂酰胆碱(MPC)在表面聚合,形成刷状结构。接枝后的表面水接触角由 115°下降到 25°,效果明显。四种蛋白(白蛋白、球蛋白、纤维蛋白原和溶菌酶)吸附测试表明,改性后的表面能减少 50%~75% 的吸附量,显示较好的抗蛋白非特异吸附的能力。

光化学诱导接枝适合于聚合物的表面改性,而且具有设备成本低、易于连续化操作等优点,故发展较快,具有广阔的应用前景。

1.4 臭氧活化接枝

臭氧活化接枝技术是利用臭氧的强氧化性,在材料表面产生活性中心,然后接枝多种物质。例如,Ko 等^[11]先用臭氧氧化硅橡胶表面,使表面形成活性自由基,然后接枝末端为不同基团的 PEG(末端基团为一 NH₂、—SO₃)。研究发现,改性后的表面呈现很明显的亲水性,可有效减少血小板黏附,并且抗黏附稳定性

较好。另外,与接枝 PEG-NH₂ 的 PDMS 表面相比,接枝 PEG-SO₃ 的表面抑制血小板黏附的效果更好。Xu 等^[12] 用臭氧活化硅橡胶表面,然后引发 2-甲基-丙烯酰氧乙基磷脂酰胆碱(MPC)在表面聚合,形成刷状结构。研究发现,随着接枝反应中 MPC 浓度的增大,改性后的表面 MPC 含量相应增大,水接触角也相应降低。进一步研究表明,随着 MPC 接枝浓度的增大,相应地,在 37℃下改性后的表面能保持 60~180 min 内没有血小板黏附,显示出较好的抗凝血性能。臭氧活化接枝操作简单,并且能在材料表面均匀的产生活性基团,在生物医用材料表面改性方面将会得到很好的应用。

1.5 硅氢加成法

聚乙二醇(PEG)类物质能有效排斥非特异性蛋白吸附,已被广泛用于材料表面改性来提高材料生物相容性的研究中。例如,Chen 等^[13] 通过三氟甲磺酸(F₃CSO₃H)的强酸作用,使 PDMS 表层的 Si—O 以及含氢聚甲基硅氧烷单体(MeHSiO)_n 中的 Si—O 同时断裂,重排,从而在 PDMS 表面引入 Si—H 键,再利用硅氢加成反应,将不同分子量的 PEG 接枝到 PDMS 表面,如图 1 所示。研究发现,改性后的表面具有优异的排斥蛋白质非特异性吸附的能力,与未改性的表面相比,改性后表面纤维蛋白原的吸附量减少了 90%。尽管 PDMS 表面成功地接枝了 PEG,但由于 PEG 大分子的空间体积排斥效应使得 PEG 在表面的覆盖还不完全。

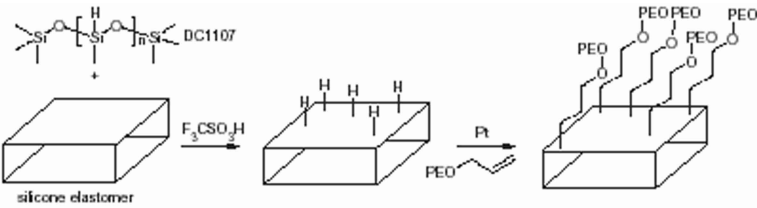


图 1 硅氢加成法
Figure 1 Schemel hydrosilylation

1.6 原子转移自由基聚合(ATRP)

ATRP 反应属可控/活性聚合,可在材料表面形成聚合物刷。该法与直接接枝大分子时不同,它可以避免大分子间的体积排斥效应,提高表面接枝密度。例如,Xiao 等^[14] 应用 ATRP 技术使丙烯酰胺在 PDMS 表面聚合,形成刷状结构聚丙烯酰胺。与未经改性的 PDMS 相比,这种方法处理后的 PDMS 能减少 20% 溶菌酶的吸附,而且具有很好的稳定性。ATRP 的反应体系含有金属催化剂,对生物体存在毒副作用,且不易除去,这在一定程度上限制了在它生物医用材料方面的应用。

2 具有生物活性的有机硅弹性体表面

近年来,在上述改性方法的基础上,人们对生物医用材料在理化性能和生物安全性、可靠性方面有越来越高的要求,期望生物医用材料表面具有某些特殊的生物功能。因而,在 PDMS 表面固定生物活性分子成为该领域的一个研究热点。

几丁聚糖是一种天然高分子。分子中因含有一OH, —NH₂ 极性基团而具有较高的亲水性和多种生物活性,又因为氨基活性较高,可与多种基团和化学物质进行反应,进而能够连接上一些促进细胞生长的细胞因子和激素等物质。樊东辉等^[15] 采用氧低温等离子体处理硅橡胶,在其表面引入羟基基团,然后利用硅烷偶联剂的硅烷化反应,通过中间物戊二醛在硅橡胶表面制备了几丁聚糖涂层,明显提高了硅橡胶的亲水性。

研究者把天然抗凝剂,如: 肝素(Heparin)、尿激酶(Urokinase)等负载到材料表面也能明显改善材料表面的血液相容性。其中,肝素是一种被广泛应用的生物活性分子。它是一种粘多糖,其分子中的阴离子活性基团与抗凝血酶 III(AT-III)的阳离子基团结合,加速抗凝血酶-凝血酶复合体形成,提高抗凝效应。早些时候,邱永兴等^[16] 以 PDMS 接枝端羟基聚乙二醇(PDMS-g-PEG-OH)为基材,用二环己基碳二亚胺作脱水剂,通过羟基(—OH)与肝素上的羧基(—COOH)之间的脱水缩合反应,制备出肝素化的抗血栓材料。

PDMS-g-PEG-Hep, 并对其表面的肝素含量和体外抗凝血性能进行了初步评价, 结果表明: PDMS-g-PEG-Hep 比 PDMS-g-PEG-OH 有更好的抗凝血性能。近年来, Chen 等^[17] 通过异型双官能度的 PEG 固定肝素, 进一步研究了肝素与 AT 之间的相互作用。研究发现: (1)肝素的接枝密度较理想——密度为 $0.68 \mu\text{g}/\text{cm}^2$; (2)PEG 改性的表面亲水性增强, 接枝肝素后水接触角进一步减小, 由 120° 下降到 50° ; (3)该表面能够特异吸附 AT-III; (4)肝素改性的表面其抗血栓能力增强。该结果说明通过异型双官能度 PEG 能够在 PDMS 表面接枝高密度的活性肝素, 使表面具有较高的抗蛋白质非特异吸附的优点, 明显地提高了材料表面的生物相容性。

Klenkler 等^[18] 以 PEG 为间隔臂(spacer)把表皮生长因子(EGF)固定到 PDMS 表面。改性后的 PDMS 表面, 水接触角下降了 40° 。而且, 这种表面能够有效促进细胞的黏附和生长。但是, 这种方法是先将 EGF 与 PEG 结合, 然后把一端为 EGF 的 PEG 接枝到 PDMS 表面。这样, 在第一步反应过程中不可避免的会出现两端均为 EGF 的 PEG, 使 PEG 无法进一步接枝到 PDMS 表面, 降低了 PEG 的接枝效率。以此相对应, Chen 等^[19] 进一步采用异型双官能度的 PEG 固定 EGF, 从而提高了接枝效率。以相同的 PEG 为间隔臂(spacer), 还可在 PDMS 表面固定生物分子, 如多肽(RGDS 和 YIGSR), 蛋白质(溶菌酶, 人血清白蛋白等)^[19]。I¹²⁵ 标记蛋白质追踪测试说明这些生物分子有效地接枝到 PDMS 表面。由于 PEG 优异的排斥非特异性蛋白的能力和生物分子的特异识别能力, 使得改性后的表面能够选择性的吸附特定的生物分子, 抑制或促进了特定的生理过程, 在多种环境中具有生物相容性。如: 肝素能特异吸附 AT-III 从而抑制血栓形成; 而固定 RGDS, YIGSR 和 EGF 的 PDMS 表面则可促进吸附角膜上皮细胞的黏附, 形成角膜上皮细胞层。

另外, Krishna 等^[20] 通过共价键把磷脂固定到硅橡胶导管表面形成单分子层, 用于降低血小板黏附, 效果十分显著。Vaidya^[21] 和 Liu^[22] 分别通过多步反应把 DNA 固定在 PDMS 表面, 这种表面有较好的生物相容性, 能用于一些生物化学领域的测试。

3 结束语

随着有机硅弹性体在生物医用方面的应用日益广泛, 人们对其表面生物相容性的要求也越来越高。尽管生物表面的改性将会是一个永恒的主题, 但研究者们不再满足于盲目的接枝各种改性物质, 而是希望通过表面的改性来精确控制材料表面与生物环境的相互作用。这样势必要在提高表面化学物种的特异性识别的同时, 重视材料表面的拓扑结构的影响, 综合考虑这两方面因素的影响将会是今后表面改性的研究趋势。

参考文献:

- [1] Merrett K, Griffith C M, Deslandes Y, et al. J Biomed Mater Res. 2003, 67A: 981~993.
- [2] Park J H, Bae Y H. Biomaterials. 2002, 23: 1797~1808.
- [3] Zhang H P, Annich G M, Miskulin J, et al. Biomaterials. 2002, 23: 1485~1494.
- [4] Chen H, Brook M A, Sheardown H. Biomaterials. 2004, 25: 2273~2282.
- [5] Chen H, Brook M A, Chen Y, et al. J Biomater Sci Polymer Edn. 2005, 16 (4): 531~548.
- [6] Kim B, Peterson E T K, Papautsky I. Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS San Francisco, CA, USA, September 1-5, 2004: 5013~5016.
- [7] Kim H, Urban M W. Langmuir. 1999, 15: 3499~3505.
- [8] Bae W S, Urban M W. Langmuir. 2004, 20: 8372~8378.
- [9] Hu S W, Ren X Q, Bachman M, et al. Anal Chem. 2002, 74: 4117~4123.
- [10] Goda T, Konno T, Takai M, et al. Biomaterials. 2006, 27: 5151~5160.
- [11] Ko Y G, Kim Y H, Park K D, et al. Biomaterials. 2001, 22: 2115~2123.
- [12] Xu J M, Yuan Y L, Shan B, et al. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2003, 30: 215~223.
- [13] Chen H, Zhang Z, Chen Y, et al. Biomaterials. 2005, 26: 2391~2399.
- [14] Xiao D Q, Zhang H, Wirth M. Langmuir. 2002, 18: 9971~9976.
- [15] 樊东辉, 徐政, 姬生超, 等. 同济大学学报(自然科学版), 2005, 11: 1499~1503.

[16] 邱永兴, 胡勇, 计剑 等. 高分子学报, 1997, 3; 263~270.
 [17] Chen H, Chen Y, Sheardown H, et al. Biomaterials, 2005, 26; 7418~7424.
 [18] Klenkler B J, Griffith M, Beceril C, et al. Biomaterials, 2005, 26; 7286~7296.
 [19] Chen H, Brook M A, Sheardown H D, et al. Bioconj Chem, 2006, 17; 21~28.
 [20] Krishna O D, Kim K, Byun Y. Biomaterials, 2005, 26; 7115~7123.
 [21] Vaidya A A, Norton M L. Langmuir, 2004, 20; 11100~11107.
 [22] Liu D J, Perdue R K, Sun L, et al. Langmuir, 2004, 20; 5905~5910.

The Progress in Biocompatibility of Silicone Elastomer Surface

WANG Liang¹, CHEN Hong^{1,2,*}, SONG Wei¹, WU Zhong-kui¹, WANG Yi-feng¹

(1. School of Materials Science and Engineering; 2. Biomedical Materials and Engineering Center, Wuhan University of Technology, WuHan 430070, China)

Abstract: Biocompatibility of biomaterial surface draws many people’s attention in the biomaterials research field. This paper summarized recent progress in surface modification of silicone elastomer to create a biocompatible biomaterial surface. Chemical modification methods including bulk grafting, plasma treatment, photochemistry grafting, ozone-activated grafting as well as hydrosilylation and atom transfer radical polymerization were introduced. Nonspecific protein- and platelet- resistant properties of modified silicone elastomer surface were viewed, and the further research direction of silicone elastomer surface modification was also suggested.

Key words: Silicone elastomer; Poly (dimethylsiloxane) elastomer; Biocompatibility; Modification method