

生物多糖进行医用高分子材料表面修饰的研究进展

王艺峰*, 徐 伟

(武汉理工大学材料科学与工程学院高分子材料与工程系, 武汉 430070)

摘要:综述了国内外应用生物多糖进行医用高分子材料表面修饰的研究状况, 其中重点介绍了葡聚糖、肝素及类肝素类物质、壳聚糖等多糖在高分子材料表面修饰的研究近况。多糖是自然界中含量最为丰富的生物大分子, 几乎存在于所有的生命体中, 具有很好的生物相容性, 而且某些生物多糖还具有特殊的生物活性, 因此用生物多糖进行医用高分子材料的表面修饰受到了国内外研究学者的关注。大量研究表明, 经过生物多糖表面修饰的高分子材料可获得良好的生物相容性和某些优良的医学应用性能。

关键词:医用高分子材料; 生物多糖; 表面修饰; 生物相容性

引言

随着高分子科学、医学和生物学的相互渗透和迅速发展, 生物医用高分子材料已成为广泛研究和最具有应用前景的功能材料之一。如今, 在医疗领域出现了一大批用高分子材料制备的新型医用材料和人工装置如硬组织材料、人工脏器、人工血管、人工肾透析膜等, 它们为保障人体健康和提高人们的生活质量发挥了巨大的作用。

作为在人体生理环境中使用的医用高分子, 必须要求材料具有优良的生物相容性。然而, 大多数高分子材料与人体接触后, 材料表面一些不可控的非特异性蛋白质吸附引发了一系列的肌体防御反应, 如血小板聚集、形成纤维包裹膜、肌体炎症等不良反应^[1]。因此, 有效阻止蛋白质的非特异性吸附非常有利于提高材料的生物相容性。此外, 细胞在材料表面的非特异性黏附往往也会引起一些不良作用, 而某些细胞(如内皮细胞)在材料表面的选择性粘附却对提高材料的生物相容性有帮助。医用高分子的表面性能决定了材料与人体血液、组织之间的生物反应, 因而对材料的表面修饰就成为提高材料生物相容性的重要手段。目前, 将一些在人体环境内能够相容的生物活性分子如多糖、脂类、氨基酸等固定在材料表面是改善生物相容性最为有效的方法之一^[2]。因此, 本文针对生物多糖进行医用高分子材料表面修饰的国内外研究情况进行综述。

1 用生物多糖进行医用高分子材料的表面修饰

多糖是自然界含量最为丰富的生物大分子, 几乎存在于所有的生物体内如动物细胞膜、植物和微生物细胞壁中。细胞膜表面上多糖-蛋白质复合物结构是细胞间特异性相互作用的重要结构, 其紧密排列的高亲水性糖链能通过熵排斥作用而有效抵抗细胞表面的非特异性作用; 而细胞表面糖蛋白给受体间则通过基于特定三维结构的静电吸引力抵消熵排斥作用达到特异性识别和粘附^[3]。人们将聚乙二醇(PEG)类物质接枝到材料的表面正是模拟这种结构而制备的生物功能化表面^[4-5]。因此, 一些多糖大分子本身所具有的高亲水性、柔顺性等特点, 使它们能够有效抵抗材料表面对蛋白质的非特异性吸附^[6]; 而某些多糖与蛋白质和细胞之间存在特异性作用, 可以实现特异性的识别和诱导过程, 这些都对提高被修饰材料的生物相容性有利。此外, 生物多糖来源于生命体内, 因而具有良好的生物相容性, 某些生物多糖还

基金项目:国家自然科学基金资助项目(20574055); 2007 年度教育部科学技术研究重点项目(107080);

联系人简介:王艺峰(1972-), 男, 湖北宜昌人, 武汉理工大学副教授, 理学博士, 现主要从事生物医用高分子材料的研究。

Tel: 027-61029826, 027-87653405, E-mail: yifengwang@mail.whut.edu.cn.

具有特殊的生物活性如抗肿瘤、抗菌、免疫调节作用等^[7]。因此,利用生物多糖进行医用高分子材料的表面修饰具有十分重要的意义,国内外学者对此也展开了一系列的研究,其中涉及较多的生物多糖是葡聚糖、肝素和类肝素类物质、壳聚糖等。

1.1 用葡聚糖进行医用高分子材料的表面修饰

葡聚糖是一种天然的生物高分子,具有优良的提高机体免疫力、抗炎、抑制肿瘤等生物活性,被誉为最具有生理活性的一种多糖。用葡聚糖进行生物医用高分子材料的表面修饰受到了国内外研究学者的关注。为了将葡聚糖接枝到生物材料的表面,研究人员探索了很多表面接枝方法。Hasuda 等通过光敏反应将葡聚糖 Pullulan 接枝到聚苯乙烯(PSt)、聚乙烯(PE)等高分子基材的表面,他们首先用 *N*-(4-叠氮苯甲酸基)琥珀酰亚胺与 Pullulan 反应,将叠氮引入 Pullulan,然后将改性的 Pullulan 涂敷到材料上并用 UV 引发接枝反应^[8]。Dai 等报道了一种利用等离子体技术表面接枝多糖的方法,先用等离子体处理聚合物表面,使其表面带有氨基,然后再通过希夫碱(Schiff base)反应将用 NaIO_4 处理过的葡聚糖固定在聚合物表面^[9]。杨谦等用光引发聚合的方法在聚丙烯微孔膜表面进行了葡聚糖固定化修饰的研究,希望实现高分子膜对生物大分子的选择性分离^[10]。Yu 等通过层层自组装(LBL)的方法,利用葡聚糖硫酸酯(DS)上的磺酸基和壳聚糖上的氨基之间的静电作用将多糖“固定”到高分子材料的表面,发现当聚己二酸丁二醇酯-对苯二甲酸丁二醇酯共聚物(PTAT)表面上含有四层“葡聚糖硫酸酯-壳聚糖”双分子层且最外层为 DS 时,能有效抑制纤维蛋白原(HPF)吸附和血小板的粘附,由于 DS 上磺酸基的负电荷作用以及 DS 的抑制凝血酶、促进抗凝血因子活化的特性,PTAT 还表现出良好的抗凝血特性^[11]。

有学者还研究了将葡聚糖作为“间隔臂”接枝多肽的方法。Sidouni 等将聚氨酯(PU)表面先用等离子体处理接枝氨基,然后在水性环境中通过 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺/*N*-羟基琥珀酰亚胺(EDC/NHS)固定葡聚糖,再用同样的方法将甘氨酸-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-丝氨酸(GRGDS)多肽接枝在葡聚糖上。他们所用的多糖是羧甲基葡聚糖,大量羧基的存在有利于接枝反应,多糖的接枝使 PU 的表面形貌发生了变化,亲水性提高,这有利于排斥蛋白质的非特异性吸附;他们还发现接枝了 GRGDS 的表面对于内皮细胞具有显著的粘附特性^[12]。Massia 等把葡聚糖作为 PEG 的替代物通过共价键将其固定到生物材料的表面,经过修饰的材料表面具有良好的排斥蛋白质非特异性吸附的作用,后来他们在接枝了葡聚糖的基础上又接枝了不同的多肽,发现末端接枝了不同多肽的生物材料对细胞的粘附具有选择性^[13,14]。此外,还有研究者将葡聚糖 Dextran 的羧甲基衍生物固定在聚合物材料的表面,制备出具有排斥蛋白质吸附和细胞粘附能力的“抗污染”(Anti-fouling)表面^[15,16]。

1.2 用肝素及其类似物进行医用高分子材料的表面修饰

肝素是一种磺酸化的线型阴离子聚糖,它通过抑制凝血酶原的活化,延缓及阻止纤维蛋白的凝聚作用而防止凝血,经过表面肝素化的材料显示出优良的抗凝血性能。目前,表面肝素化是研究或制备抗凝血表面的最为广泛的方法之一。

早期的表面肝素化,往往是用非共价键的方法将材料表面肝素化,然而用这种方法制备的生物材料,在使用过程中其表面的肝素易被血液带走。为了解决这个问题,人们开始用共价键固定肝素。邱永兴等利用羟基与肝素上的羧基之间的脱水缩合反应,使肝素以共价键与聚二甲基硅氧烷(PDMS)连接,制备出肝素化的抗血栓材料 PDMS-*g*-PEO-Hep 共聚物,将这种材料涂覆在聚合物的表面可以提高肝素在聚合物上的长效力,具有抑制肝素易被血液带走的作用^[17]。如今,材料表面的肝素化方法大部分是在材料的表面上直接用共价键接枝肝素。Olander 等先在聚二甲基硅氧烷的表面引入了活泼官能团氨基,然后再通过希夫碱反应接枝肝素^[18]。Che 等通过 EDC 将肝素接枝到丙烯腈和马来酸的共聚物(PANMA)上,肝素化的 PANMA 表面具有良好的亲水性和生物相容性,排斥血小板的能力显著^[19]。

然而,用共价键结合肝素的方法仍然存在一些缺陷,主要在于肝素被固定在材料表面后使其构象受到影响,肝素的生物活性降低。为了提高肝素的生物活性,研究者们又进行了新的探索。刘鹏等采用 Ar 等离子体将 PEG 固定在聚氯乙烯(PVC)表面,然后再用共价键将肝素接枝到 PEG 的末端,由于 PEG 本身具有良好的柔顺性,使得肝素链段的可运动性大大增强,从而保持了肝素本身的生物活性^[20]。Chen 等用

异型双官能度的 PEG 将肝素接枝到 PDMS 的表面,研究发现用这种方法接枝的肝素密度大、活性高,改性后的 PDMS 对于抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)的吸附能力明显提高,抗凝血能力增强^[21]。

肝素化的材料在临床及临床基础研究中除了表现出良好的生物相容性外,还表现出其它生物活性如抑制炎症反应。胡克俭等探讨了肝素涂层膜肺对体外循环(CPB)的影响,发现肝素化膜肺能改善 CPB 管路与血液的生物相容性,并减少血液与内置材料表面接触引起的炎症反应^[22]。袁佳琴等研究了氟-肝素表面修饰人工晶状体(F-HSMIOLs)的生物相容性,发现 F-HSMIOLs 具有表面粘附细胞少、无细胞毒性,植入眼内引起的眼部炎症反应轻,血-房水屏障破坏轻等特点^[23]。Randolph 等的研究则发现用肝素修饰的人工装置除了具有抗凝血作用外,还可以降低细菌的感染作用^[24]。

用肝素的结构类似物如软骨素硫酸酯、透明质酸硫酸酯等多糖硫酸酯进行表面修饰也可使材料获得良好的抗凝血性^[25,26]。Ito 在聚合物材料的表面制备了表面带有透明质酸硫酸酯的微图案,发现表面接枝透明质酸硫酸酯的部分对血小板的粘附作用明显降低^[27]。程忠玲等的研究则表明将褐藻多糖硫酸酯接枝到丝素膜的表面可使该材料获得抗凝血作用^[28]。用软骨素硫酸酯、透明质酸硫酸酯修饰的生物材料表面对细胞的粘附也具有影响。Liu 等通过层层自组装的方式将软骨素硫酸酯“固定”在对苯二甲酸乙二醇酯(PET)的表面,发现改性后的 PET 表面对内皮细胞粘附能力明显提高^[29]。此外,用 EDC/NHS 将硫酸软骨素接枝到 I 型胶原蛋白支架材料上,通过细胞种植试验发现该支架材料对软骨细胞的粘附、增殖具有显著的促进作用^[30]。

1.3 用壳聚糖进行医用高分子材料的表面修饰

壳聚糖广泛存在于昆虫和甲壳动物的外壳中以及一些真菌的细胞壁中,是一种可再生资源,而且具有无毒性、抗菌性、可降解性和生物相容性良好等特点,因此在医疗领域有很大的应用潜力。Mao 等制备了具有光活性的壳聚糖,然后在 UV 的照射下将壳聚糖接枝到 PE 的表面,实验表明改性后的 PE 抗血小板粘附和蛋白质吸附的能力显著提高^[31]。他们还制备了壳聚糖丁酸酯(OBCS),然后利用氨基将叠氮引入到 OBCS 的主链结构中,最后在紫外光照射的条件下将 OBCS 接枝到 PVC 的表面上,同样发现它具有良好的排斥血小板粘附的能力,并认为 PVC 抗凝血能力的提高主要是因为 OBCS 的作用^[32]。樊东辉等采用硅烷偶联剂 KH550 在硅橡胶(PDMS)表面引入氨基,然后在戊二醛的作用下将壳聚糖接枝在 PDMS 表面,测试发现改性后 PDMS 的亲水性明显得到改善,水接触角显著降低^[33]。洪奕等将壳聚糖固定到聚乳酸微球表面,制备出的聚乳酸细胞微载体能够更有效地促进软骨细胞的粘附和生长^[34]。

壳聚糖的主链结构中含有大量的氨基,因此可以利用它们的反应活性将一些生物活性分子引入到生物材料的表面。Lin 等将水溶性的壳聚糖接枝到热塑性聚氨酯(TPU)表面,然后在此基础上又分别接枝了生物活性大分子肝素和多糖硫酸酯,发现壳聚糖的接枝可以有效地提高生物活性大分子的接枝密度,而且修饰后的材料对纤维蛋白原和血小板的排斥能力大大提高,抗凝血性增强^[35,36]。Zhu 等利用壳聚糖上的氨基和 4-叠氮基苯甲酸中的羧基之间的反应制备了具有光活性的壳聚糖,在 UV 照射下将壳聚糖接枝到聚乳酸(PLA)的表面,然后利用壳聚糖与肝素之间的静电吸附作用,在 PLA 的表面制备了壳聚糖/肝素涂层,改性后的 PLA 具有良好的抑制血小板的粘附和活化的作用^[37]。Zhu 等还以壳聚糖为“间隔臂”并利用壳聚糖上的氨基以共价键的方式将蛋白胶原(Gel)固定到聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)的表面,发现改性后的材料对 3T3 纤维原细胞的粘附提高了 363 倍^[38]。

1.4 其它生物多糖进行医用高分子材料的表面修饰

研究者还对其它类型的生物多糖如果胶类多糖、褐藻酸多糖等对高分子材料的表面修饰进行了研究。例如 Morra 等将果胶类多糖(MHRs)改性后制备了长链多糖(MHR A)和短链多糖(MHR B),然后将它们分别接枝到 PSt 的表面,研究表明经过 MHR A 和 MHR B 改性后的 PSt 膜,亲水性都得到了良好的改善;而用 MHR A 改性过的 PSt 对纤维原细胞和平滑肌细胞的粘附作用显著^[39]。Niino 等将 PU 膜放到褐藻酸多糖的水溶液中,然后用 XeCl 激光直接照射,褐藻酸多糖在没有偶联剂的作用下以共价键的形式接枝到 PU 的表面,从而使表面的亲水性增强^[40]。

2 前景与展望

如何提高材料的生物相容性一直是当今生物医用材料领域的研究热点和难点。综上所述,用生物多糖进行医用高分子材料的表面修饰,可以有效改善材料的表面性能如血液相容性、亲水性和细胞亲和性等,因此它是一种提高生物材料生物相容性十分有效的方法。随着人们对材料-生物界面的非特异性作用和生命特异性作用矛盾的不断了解,生物材料研究者认识到,生物医用材料的发展趋势是材料的生物活性化,以及实现对生物材料的表面特异性生物活化作用的精确控制,这是从根本上解决材料生物相容性的关键问题。因此,生物多糖与蛋白质和细胞之间存在的某些特异性的识别和诱导作用对被修饰材料具有十分重要的意义,研究被修饰材料表面与蛋白质和细胞的作用机制是值得我们今后深入关注的问题。

其次,目前开展的用生物多糖进行材料表面修饰的研究主要集中于少数几种物质如肝素及其类似物、葡聚糖等,因此有必要进一步扩大研究范围和多糖种类,寻找更为有效的利用生物多糖改善材料的表面性能的方法。此外,目前进行的研究主要关注于改善生物材料的生物相容性方面,很少注意到生物多糖所具有的某些特殊生物活性对于材料的重要价值。而实际上,多糖类物质的特殊生物活性如抗肿瘤活性、抗菌等,可以大大拓展生物材料的功能和用途,从而构筑性能更为优异的新型多功能医用高分子材料。

参考文献:

- [1] McArthur S L, McLean K M, Kingshott P, et al. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2000, 17: 37~48.
- [2] 刘芸, 陈杰蓉. 高分子通报, 2006, (3): 42~45.
- [3] 浦鸣, 计剑, 李晓林, 等. 高等学校化学学报, 2006, 27(5): 951~955.
- [4] Holland N B, Qiu Y X, Ruegsegger M, et al. *Nature*, 1998, 392(6678): 799~801.
- [5] Chen H, Brook M A, Sheardown H. *Biomaterials*, 2004, 25: 2273~2282.
- [6] Massia S P, Stark J. *J Biomed Mater Res*, 2001, 56(3): 390~399.
- [7] Wasser S P. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2002, 60(3): 258~274.
- [8] Hasuda H, Kwon O H, Kang I-K, et al. *Biomaterials*, 2005, 26: 2401~2406.
- [9] Dai L, StJohn H A W, Bi J, et al. *Surf Interf Anal*, 2000, 29: 46~55.
- [10] 杨谦, 徐志康, Ulbricht M. 高等学校化学学报, 2005, 26(1): 189~191.
- [11] Yu D-G, Jou C-H, Lin W-C, et al. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2007, 54: 222~229.
- [12] Sidouni F-Z, Nurdin N, Chabreck P, et al. *Surface Science*, 2001, 491: 355~369.
- [13] Massia S P, Stark J, Letbetter D S. *Biomaterials*, 2000, 21: 2253~2261.
- [14] Massia S P, Holecko M M, Ehteshami G R. *J Biomed Mater Res A*, 2004, 68(1): 177~186.
- [15] McLean K M, Johnson G, Chatelier R C, et al. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2000, 18: 221~234.
- [16] Hartley P G, McArthur S L, McLean K M, et al. *Langmuir*, 2002, 18: 2483~2494.
- [17] 邱永兴, 胡勇, 计剑, 等. 高分子学报, 1997, (3): 263~270.
- [18] Olander B, Wirsén A, Albertsson A-C. *Biomacromolecules*, 2003, 4: 145~148.
- [19] Che A-F, Nie F-Q, Huang X-D, et al. *Polymer*, 2005, 46(24): 11060~11065.
- [20] 刘鹏, 陈亚芍, 张丽惠. 功能高分子学报, 2004, 17(1): 35~40.
- [21] Chen H, Chen Y, Sheardown H, et al. *Biomaterials*, 2005, 26(35): 7418~7424.
- [22] 胡克俭, 程琨, 赵琨, 等. 中国体外循环杂志, 2003, 1(3): 141~144.
- [23] 袁佳琴, 孙慧敏, 徐延山, 等. 眼科新进展, 2003, 23(3): 153~156.
- [24] Randolph A G, Cook D J, Gonzales C A, et al. *Chest*, 1998, 113: 165~171.
- [25] Keuren J F W, Wielders S J H, Willems G M, et al. *Biomaterials*, 2003, 24: 1917~1924.
- [26] Baumann H. *Semin Thromb Hemost*, 2001, 27(5): 445~463.
- [27] Ito Y. *J Inorg Biochem*, 2000, 79: 77~81.
- [28] 程忠玲, 王松. 精细化工, 2004, 21(4): 282~284.
- [29] Liu Y, He T, Gao C. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2005, 46: 117~126.
- [30] van Susante J L C, Pieper J, Buma P, et al. *Biomaterials*, 2001, 22: 2359~2369.

- [31] Mao C, Yuan J, Mei H, et al. Mater Sci Engin, 2004, 24: 479~485.
- [32] Mao C, Zhao W B, Zhu A P, et al. Process Biochem, 2004, 39(9): 1151~1157.
- [33] 樊东辉, 徐政, 姬生超, 等. 同济大学学报(自然科学版), 2005, 33(11): 1499~1503.
- [34] 洪奕, 龚逸鸿, 高长有, 等. 材料研究学报, 2005, 19(6): 589~593.
- [35] Lin W-C, Tseng C-H, Yang M-C. Macromol Biosci, 2005, 5: 1013~1021.
- [36] Lin W-C, Yu D-G, Yang M-C. Colloids Surf B Biointerfaces, 2005, 44: 82~92.
- [37] Zhu A P, Zhang M, Wu J, et al. Biomaterials, 2002, 23: 4657~4665.
- [38] Zhu A P, Fang N, Chan-Park M B, et al. Biomaterials, 2006, 27: 2566~2576.
- [39] Morra M, Cassinelli C, Cascardo G. Biomacromolecules, 2004, 5: 2094~2104.
- [40] Niino H, Krüger J, Kautek W. Appl Phys, 2001, A72(1): 53~57.

Development of Surface Modification on Biomedical Polymer Materials by Bioactive Polysaccharides

WANG Yi-feng, XU Wei

(*Department of Polymer Materials and Engineering, School of Materials Science and Engineering,
Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China*)

Abstract: In this paper, the recent studies on the surface modification of biomedical polymer materials by polysaccharides such as dextran, heparin and chitosan have been introduced. Polysaccharide is the richest biomacromolecules in nature, which has good biocompatibility. It is noteworthy that many polysaccharides show significant bioactivities. Thus, more attention has been attracted towards the surface modification on biomedical polymer materials by polysaccharides. Many researches indicate that good biocompatibility and various excellent biomedical properties can be achieved after material surfaces are modified by bioactive polysaccharides.

Key words: Biomedical polymer materials; Polysaccharide; Surface modification; Biocompatibility