

抗植入式高分子医用材料感染的研究进展

李春艳^{1,2*}, 单 丽¹, 出端艳¹, 黄剑华², 温志国², 董声雄²

(1. 福建医科大学药学院, 福州 350108; 2. 福州大学化学化工学院, 福州 350108)

摘要: 植入式高分子医用材料表面会粘附细菌形成生物膜引发生物材料相关的感染(BRI), 给高分子医用材料的广泛应用提出了重大挑战。本文从 BRI 发生的机制入手, 综述了通过高分子医用材料表面改性减少细菌粘附与使用抗菌素-生物材料体系两个方面来抵抗 BRI 发生的研究进展, 重点阐述了局部抗菌药物缓释体系及纳米技术在抗菌药物缓释体系中的应用, 并指出高分子前药控释体系的研究和应用是抗高分子医用材料感染的发展趋势。

关键词: 高分子医用材料; 抗感染; 表面改性; 抗菌药物缓释体系; 高分子前药控释体系

近年来, 随着聚氨酯、硅橡胶等高分子医用材料在临床上的广泛应用, 与生物材料相关的感染(biomaterial related infection, BRI)发病率明显增高。据统计 BRI 占美国医院内感染的 45%, 在发展中国家高达 65%~80%, 死亡率为 5%~60%^[1,2]。在临床, BRI 不仅发病率高且治疗效果差, 感染进程常常持续到植入物取出为止。因此, 如何有效控制 BRI, 是高分子医用材料应用中的重要课题。而要有效地控制 BRI 的发生, 必须了解 BRI 发生的机制。

1 BRI 发生的机制

生物医用材料与人体接触时, 血液和组织中的纤维粘连蛋白(fibronectin)、玻璃粘连蛋白(vitronectin)和纤维蛋白原(fibrinogen)等会吸附在医用材料表面, 形成一层蛋白膜。细菌很容易在这层蛋白膜上粘附, 不断聚集产生蜂窝状的聚合体, 继而生长繁殖, 逐渐形成一层顽固的水合多聚糖性质的生物膜(biofilm, 见图 1)。这层生物膜可以吸收营养物质, 具有一定厚度, 该膜既能保护膜内细菌免受宿主体内免疫机制及抗菌素的作用, 又能促进细菌的进一步粘附, 产生很强的抗药作用, 即使抗菌素的浓度是杀光游离细菌需要剂量的 100 倍, 这层生物膜也可以保护细菌不被杀死, 从而造成 BRI 的发生^[3]。可见细菌在材料表面粘附、生长成细菌生物膜是 BRI 难治的根本原因, 因此, 最有效的解决方法是防止细菌生物膜的形成。目前各国科学家防止细菌生物膜生成的研究主要分为两个方面: 一是对医用材料表面进行改性以减少细菌粘附, 二是将抗菌药物与载体制成局部药物释放系统以抵抗感染。

2 医用材料表面改性减少细菌粘附

早期抵抗 BRI 的方法主要以在高分子医用材料表面减少细菌粘附为目的的改性, 包括在高分子医用材料表面涂覆无机物、有机物、生物活性物质。

2.1 材料表面涂覆无机物

材料表面涂覆无机物的研究主要是表面涂覆银涂层。银可以减少细菌粘附, 阻止细菌的初期繁殖, 从而控制感染的发生。如 Groeger 等^[4]在导尿管表面上涂一层银可防止慢性静脉通道和透析腹膜的交联感染。Oloffs 等^[5]研究对比了银涂层与未经涂层的聚氨酯导尿管和涤纶材料在兔子体内局部抗炎效应的不同。结果表明, 表面涂敷银后细菌的粘附数量大幅度减少。Read 等^[6]则将电极绕在皮下的硅导管上,

基金项目: 福建省科技厅国际合作处重点项目(2006J0019), 福建省科技厅资助省属高校项目(2008F50502)资助;

作者简介: 李春艳(1965-), 女, 福建医科大学副教授, 福州大学在职博士研究生, 主要从事生物医用材料的研究;

* 通讯作者, 13960829533, E-mail: cyli65@126.com.

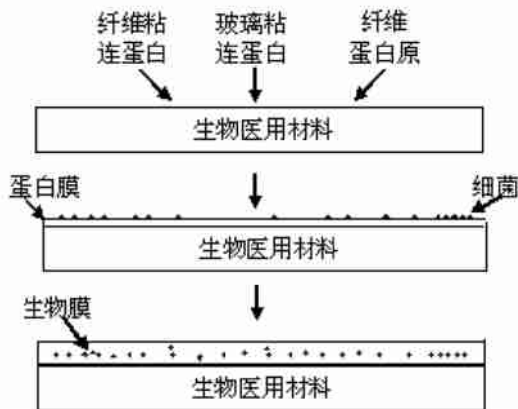


图 1 BRI 产生的机制
Figure 1 The Mechanism of BRI

通过电场的作用释放银离子起到抗感染的作用。Stobie 等^[7]低温处理掺杂银的苯基三乙氧基硅溶胶凝胶层, 结果表明, 从溶胶凝胶涂层释放出来的银离子能够有效减少葡萄状球菌吸附并阻止其形成生物膜。

此外, Jones 等^[8]制备了类金刚石(DLC)涂层的聚氨酯材料, 研究表明, 经 DLC 涂层的聚氨酯与未经处理的聚氨酯对比具有较好的抗细菌粘附能力, 且涂层越薄、折射率越小所制得的材料的抗细菌粘附能力越好。

2.2 材料表面修饰有机物

Vacheethasane 等^[9]在聚乙烯胺材料表面乙烷基化, 能使表皮葡萄球菌粘附明显减少。Hume 等^[10]用等离子体-1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)制得呋喃酮涂层的导尿管能抑制葡萄状球菌形成生物膜, 其抑菌率为 78%。而将呋喃酮共价连接到聚苯乙烯上作为导尿管的涂层抑制表皮葡萄状球菌的抑菌率可高达 98%。Cao 等^[11]用肝素、氟代硅烷等改性有机硅表面, 研究埃希菌属在经过不同改性的有机硅表面的细菌粘附。结果表明, 在氟代硅烷涂层的材料表面与纯的有机硅相比, 其细菌的粘附比较少, 而在肝素涂层的材料表面, 其细菌的粘附反而比较多。

2.3 涂覆生物活性物质

Berry 等^[12]研究氟塑料经磷酸胆碱涂层修饰后能够同时抵抗葡萄球菌和假单胞菌的粘附。Maeyama 等^[13]利用光聚合作用将茶多酚固定到一种液态的可生物降解的聚酯上形成一种抗细菌粘附材料, 能防止大肠杆菌形成的生物膜, 且无毒副作用, 可做于抗医用植入物感染的涂层材料。Wang 等^[14]研究了血浆白蛋白对葡萄球菌在聚乙烯上粘附的影响。结果表明, 葡萄球菌在经血浆白蛋白改性的聚合物表面上的粘附系数比未经改性的聚合物的小。

但是, 仅对材料表面改性减少细菌粘附不能完全阻止 BRI 的发生。一旦感染产生, 还要借助抗菌药物来杀灭细菌。

3 抗菌药物-生物材料体系抗 BRI

3.1 材料表面直接涂敷抗菌素

利用抗菌素杀菌最简单的方法是在高分子医用材料表面直接涂敷抗菌素。这种局部使用抗菌素克服了全身用药的缺点。如 Jones 等^[15]将橡胶或有机硅导尿管在三氯森中浸泡处理, 结果表明均能抑制变形杆菌生物膜的形成。但此方法存在着载药量少, 释放速度快等缺点, 使药物维持时间短, 不能满足抗 BRI 的需要。

3.2 局部抗菌药物缓释体系

近年来, 抗菌药物与生物相容性良好的高分子载体形成局部药物缓释体系成为研究的热点。这些局部药物缓释体系大多数是单纯物理共混的。如 Schierholz 等^[16]通过溶剂铸造技术将环丙沙星、庆大霉素

氟氯西林等抗菌素嵌入聚氨酯中,并研究其药物释放情况。结果表明,以上药物缓释体系均能有效地抑制细菌繁殖,在生物膜内杀灭细菌。在初始阶段环丙沙星药物释放速度比较快,而庆大霉素药物释放更稳定,氟氯西林的释放方式与庆大霉素相似。Regheb 等^[17]在内植物表面涂上高分子复合涂层。内层是由聚对二甲苯为载体的抗菌素载药层,外层再涂敷多孔的生物相容性的高分子层。药物释放速率取决于外层的孔径大小。Liang 等^[18]在铸模制造硅橡胶的过程中加入利福平,研究并证实了利福平对表皮葡萄球菌粘附和生长有明显的抑制作用。Chudzik 等^[19,20]研究了一种由一分子抗菌药物与聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙二醇一醋酸乙烯酯的共聚形成涂层,该涂层不但具有好的弹性还具有良好的药物缓释性能,特别适合用于象支架和导管等需要大幅弯曲和伸缩的器械。Piozzi 等^[21]将利福平和阿莫西林两种抗菌素对聚氨酯进行改性制得一种新型的聚氨酯薄膜。研究表明,其对抗菌能力有很大的影响,经利福平改性后的聚氨酯抗菌效果较好,其在消毒液中漂洗了 10 个月之后依然有抑菌效果。

3.3 纳米技术在抗菌药物缓释体系中的应用

将现代的纳米技术引进局部抗菌药物缓释体系的制备也成为近年来研究的热点,采用纳米技术调节释药速度、增加生物膜的透过性、改变药物在体内的分布、提高药物生物利用度等。如 Etienne 等^[22]研究了一种新型的层层自组装涂层技术,将嗜铬粒蛋白 A 作为涂层物质,制得纳米多层薄膜。体外研究表明,这种抗菌外衣能够抑制白念球菌的生长,而且能完全阻止丝状脉孢真菌的繁殖。Otto 等^[23]将苯乙烯和甲基或乙基异丁烯酸经乳化共聚作用制成聚合物,并在 THF 中形成人工纳米乳。此共聚物可用于载药,其接触角表明它可应用于材料表面防止由生物膜形成引发的感染。药物释放初期呈爆发式快速释放,之后为零级释放。此纳米乳可用于植入物的长期防治感染。Li 等^[24]制备了多肽纳米可以涂覆于矫形植入物上,精细调节白细胞介素-12(IL-12)的混合和释放量。研究表明,IL-12 纳米颗粒涂层可有效降低金黄色葡萄球菌的感染率,适用于防止开放性骨折和植入器械相关的感染。

这些局部药物缓释体系在一定程度上延长了释药时间,但仍存在着药物释放不可控,即一旦释放就以一定的速率释放,直至药物释放完才停止,造成了药物浪费严重,且产生耐药性。

3.4 高分子前体药物控释体系

高分子前体药物,简称高分子前药(Prodrug),它是将原药与高分子载体经化学键连接形成化学结合物或覆盖物,在环境条件(如温度,pH,磁场,酶等)下降解释放出有药效活性的代谢物或原药的化合物,它可感知疾病所引起的化学物质及物理量变化的信号,高分子前药则依靠对此类信号的响应而释放药物或终止释放,其药物释放是智能化的,如图 1 所示。

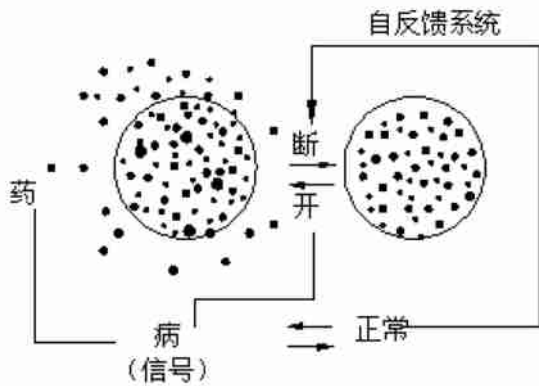


图 2 高分子前药智能药物释放体系示意图

Figure 2 Schematic diagram of intelligent drug delivery system on prodrug

近几年高分子前药已经在药物结构修饰及化学发展中发挥了巨大的作用,将成为 21 世纪药物设计与开发的重要手段。国外学者将高分子前药引入抗感染药物缓释体系的设计,将抗菌药物通过化学键耦合到高分子载体上合成高分子前药,该前药处于细菌或感染的环境能可控释放出抗菌素,感染越严重,释放的抗菌药物就越多。如 Ghosh 等^[25]把萘啶酸、喹诺酮类抗菌药耦合到乙烯分子上,然后将这些乙烯单

体聚合形成侧基带有抗菌药物的高分子前药。该前药只要环境中存在格兰阴性细菌就能降解释放出喹诺酮类抗菌素,有效抑制由格兰阴性细菌引起的尿路感染,而在无格兰阴性细菌环境中这种高分子前药却不降解释放喹诺酮类抗菌素。Nathan 等^[26]把青霉素 V 和环己烯头孢菌素作为侧基耦合到聚氨酯高分子链上合成出一种新型的聚氨酯高分子前药,此前药只有在环境中具有特定酶时断键释放出抗菌素。Woo 等^[27]设计了一种聚 ϵ -己内酯和六亚甲基二异氰酸酯(HDI)以及喹啉共聚而得到的新型抗菌素释放体系,当感染症状出现时,由炎症分泌的胆固醇酯酶触发含有抗菌素的聚酯聚氨酯可控降解释放出抗菌素。Yang 等^[28]基于单核巨噬细胞和相关酶对硬段的敏感性,把抗菌药物氟醌酮引入聚氨酯硬段设计了一组含药物的聚合物,该聚合物在炎症发生时由巨噬细胞分泌的酶作用下降解而释放出抗菌药物。研究表明二异氰酸酯和抗菌药物单体分布的改变都会影响药物释放的剂量。Woo 等^[29]将易于酶催化水解的其它单体连接到聚合物主链上,药物能进行选择性的释放。用氟化对苯二甲酚抗菌素合成可降解聚氨酯,由巨噬细胞释放的胆固醇酯酶对这种聚氨酯链的次级降解的降解产物能杀菌。但是聚合物的分裂特性很难控制。由于胆固醇酯酶为非水溶性物质,将长的非水溶性单体直接接到环丙沙星分子上,而改变聚氨酯的形式。此研究主要集中于评价可生物降解的聚氨酯(用 1,12-十二烷基二异氰酸酯代替先前使用的 1,6-六甲基二异氰酸酯合成)的酶催化降解性能。证明了环丙沙星在此体系中是可控释放的。Mehrdad 等^[30]将含羟基的抗菌素引入聚氨酯链段作为治疗试剂,通过氨基甲酸酯水解使抗菌药物缓慢的释放出来,研究表明该类材料对药物的控释具有较好的效果。Jiang 等^[31]用赖氨酸与聚氨酯共聚得到无毒的、可生物降解的、生物相容性良好的水性聚氨酯。用脂肪酶测定材料的生物降解性能。研究表明,这种可用于组织工程和药物释放的无毒的可生物降解的聚氨酯,具有广泛的应用前景。Ruiz 等^[32]将聚丙烯接枝在聚丙烯酸丙酯上,并浸于万古霉素水溶液中制成载药植入片。聚丙烯接枝的聚丙烯酸丙酯在体外加载万古霉素时溶胀,使万古霉素进入交联网络中。在生理条件(37℃、pH=7.4)时网络收缩来控制药物的释放。改成以更薄的涂层获得更大的载药量。研究表明此植入片可有效阻止耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌在植入物表面形成生物膜。

将以上的高分子前药作为高分子医用植入物的表面涂层材料在体内特殊环境下可控降解释放出抗菌素有效控制 BRI 的发生。

4 展望

对高分子医用材料的表面改性一定程度上减少细菌粘附削弱了 BRI,但不能有效地控制 BRI。故旨在生物相容性好、载药量大、缓释时间长、释放速率可控的局部抗菌药物缓释体系成为各国学者研究的热点。近年来,国外的研究趋势朝着高分子前药控释体系的方向发展,但高分子前药控释体系的研究均停留在体外阶段,且存在着聚合物的断裂位置难以控制等许多问题。随着高分子前药降解机制及其动力学的研究,这些问题会不断得到解决。我们相信在各国学者的共同努力下,有望得到断裂位置确定、释放速率可控的抗感染高分子前药,解决高分子医用材料应用中的当务之急。

参考文献:

- [1] Stamm W E. Ann Inter Med, 1978, 89: 764.
- [2] Costerton J W. Aaoms, 2003, 5: 10.
- [3] O' Grady N P. J Crit Care, 2002, 17(2): 114~121.
- [4] Groeger J S, Lucas A B, Coit D, et al. Ann Surg, 1993, 218(2): 206~210.
- [5] Oloffs A, Siestrup C G, Bisson S, et al. Biomaterials, 1994, 15(10): 753~758.
- [6] Read I, Hachem R, Zermeno A, et al. Biomaterials, 1996, 17(11): 1055~1059.
- [7] Stobie N, Duffy B, McCormack D E, et al. Biomaterials, 2008, 29(8): 963~969.
- [8] Jones D S, Garvin C P, Dowling D, et al. J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater, 2006, 78(2): 230~236.
- [9] Vacheethasane K, Marchant R E. J Biomed Mater Res, 2000, 50(3): 302~312.
- [10] Hume E B H, Baveja J, Muir B, et al. Biomaterials, 2004, 25(20): 5023~5030.
- [11] Cao T, Tang H Y, Liang X M, et al. Biotechnol. Bioeng, 2006, 94(1): 167~176.

- [12] Berry J A, Biedlingmaier J F, et al. Otolaryngol-Head Neck Surg, 2000, 123(3): 246~251.
- [13] Maeyama R, Kwon I K, Mizunoe Y, et al. J Biomed Mater Res, Part A, 2005, 75(1): 146~155.
- [14] Wang I W, Anderson J M, Marchant R E. J Biomed Mater Res, 1993, 27(9): 1119~1128.
- [15] Jones G L, Russell A D, Caliskan Z, et al. Eur Urol, 2005, 48(5): 838~845.
- [16] Schierholz J M, Steinhauser H, Rump A F E, et al. Biomaterials, 1997, 18(12): 839~844.
- [17] Ragheb A O, Bates B L, Fearnot N E, et al. USP, 6299604, 2001-10-09.
- [18] Liang X M, Wang A F, Cao T, et al. J Biomed Mater Res, Part A, 2006, 76(3): 580~588.
- [19] Chudzik S J, Kloke T M, Hergenrother R W, et al. USP 6344035, 2002-02-05.
- [20] Chudzik S J, Anderson A B, Kloke T M, et al. USP 7008667, 2006-03-07.
- [21] Piozzi A, Francolini I, Occhiperti L, et al. Int J Pharm, 2004, 208(1-2): 173~183.
- [22] Etienne O, Gasnier C, Taddei C, et al. Biomaterials, 2005, 26(33): 6704~6712.
- [23] Otto D P, Vosloo H C M, Liebenberg W, et al. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 69(3): 1121~1134.
- [24] Li B Y, Jiang B B, Boyce B M, et al. Biomaterials, 2009, 30(13): 2552~2558.
- [25] Ghosh M. Polym Mater Sci Eng, 1988, 59: 790~793.
- [26] Nathan A, Zalipsky S, Ertel S, et al. Bioconjugate Chem, 1993, 4(1): 54~62.
- [27] Woo G L Y, Mittelman M W, Santerre J P, et al. Biomaterials, 2000, 21(12): 1235~1246.
- [28] Yang M, Santerre J P. Biomacromolecules, 2001, 2(1): 134~141.
- [29] Woo G L Y, Yang M L, Yin H Q, et al. J Biomed Mater Res, 2002, 59(1): 35~45.
- [30] Mehrdad M, Nasser S S. Polym Degrad Stabil, 2003, 80(2): 199~202.
- [31] Jiang X, Li J H, Ding M M, et al. Eur Polym J, 2007, 43(5): 1838~1846.
- [32] Ruiz J C, Carmen A L, Pablo T, et al. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 70(2): 467~477.

Recent Advances in the Anti-infection Induced by Polymer Medical Material Implants

LI Chun-yan^{1,2*}, SHAN Li¹, CHU Duan-yan¹, HUANG Jian-hua², WEN Zhi-guo², DONG Sheng-xiong²

(1. Department of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China;

2. Department of Chemical & Engineering, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China)

Abstract: The surface of polymer medical material implants adsorbs bacteria to form biofilm lead to biomaterial related infection (BRI) represent a significant challenge to the application of polymer medical material. This paper introduced BRI mechanism, summarized the research of surface modification to reduce bacterial adhesion and antibacterial-biomaterial system. The recent advances of these two methods resistant the occurrence of BRI. Emphasize on local antibacterial sustained-release system and the application of nanotechnology in antibacterial sustained-release system. The research and application of polymer prodrug controlled-release system is the tendency of anti-infective polymer medical material.

Key words: Polymer medical material; Anti-infection; Surface modification; Antibacterial sustained-release system; Polymer prodrug controlled-release system