

专·论·与·综·述

高分子生物材料分子工程研究进展(上)*

林思聪

(南京大学高分子科学与工程系,生物材料分子工程
及控制释放分子工程室,南京,210093)

提要 分子工程研究是生物材料发展的根本途径和必由之路。本文论述了近40多年来高分子生物材料分子工程研究的主要进展,其中包括材料的抗凝血性、材料的组织相容性、材料表面的生物功能化和生物智能化、体内稳定高分子、体内可吸收高分子以及药物的控制释放。

关键词 高分子生物材料,分子工程,生物相容性,抗凝血性,药物控制,体内可吸收高分子

50年代以来,高分子科学发展的一个重要特征是,在其本学科进一步向纵深发展的同时,开始向其他相关学科进行渗透并形成了许多新的学科边缘领域。高分子生物材料(Polymeric Biomaterials)就是高分子科学与生命科学之间相互渗透而产生的一个重要边缘领域。所谓高分子生物材料是指在生理环境中使用的高分子材料^[1~6]。在生理环境中,高分子材料所接触的除了无生命的物质外,更有器官、组织、细胞、细胞器以及生物大分子等不同层次的活的有机体。因此,作为生物材料,首先应能和这些活的有机体相互容纳;另外,还应根据其使用的目的而具备必要的物理力学性能和不同层次的生物学功能。这类高分子材料的研究有着非常重要的科学意义和实用价值。在科学上,高分子生物材料已成为现代医学工程、药物制剂以及生物工程等进一步发展的重要物质支柱;另外,生物材料与生命物质之间相互作用的本质的阐明以及使两者之间得以接触泰然、相处怡然和协作智然的界面分子结构的揭示对于生命科学的发展也是十分重要的。在实用上,目前与高分子生物材料有关的医疗器件有2700种、诊断制品2500种以及各类药物制剂39000种。其中,医疗器件和诊断制品在美国的年销售值为240亿美元;而各种药物制剂则超过800亿美元。高分子生物材料的研究、生产和应用已成为新兴高科技产业的一个重要组成部

分^[3,7~10]。

正由于这样,世界上许多国家,除了美国、日本外,还有德国、英国、加拿大、意大利、瑞典、荷兰和韩国等都已加强对高分子生物材料的研究与发展^[10~12]。高分子生物材料已成为一个国际性的研究热点。美国化学文摘中每年有关高分子生物材料的文章数目急剧增多(图1);与高分子生物材料有关的专门性期刊也不断涌现;和高分子生物材料有关的区域性及国际性学术会议几乎每月都在召开,令人应接不暇。我国高分子生物材料的研究一开始就和高分子合成化学的研究联系在一起,而且更着重于分子工程的研究,这点是其他国家所不能比拟的。在冯新德、何炳林、卓仁禧等的创导与组织下,1988年以来,已先后召开过3次有绝大多数国际上第一流生物材料专家参加的国际生物材料



林思聪 南京大学教授、北京理工大学兼职教授。毕业于北京大学研究生院高分子化学专业(1960),师从中国科学院院士冯新德教授。曾先后作为 Honour-able Research Fellow/Visiting

Prof. 访问英国 Liverpool 大学(1979~1981)、日本京都大学(1985)、美国 Utah 大学(1988~1989)和 GIT(1989~1990)。研究方向是高分子分子工程,特别是高分子生物材料分子工程及控制释放分子工程。

* 国家自然科学基金资助项目。

会议^[13~15],进一步推动和加速了我国在这个领域的研究与发展;经过多年酝酿与论证的国家自然科学基金重大项目“医用材料基础研究”^[16]也已于 1994 年 2 月开始实施,更标志了我们国家对这个重要领域的重视。

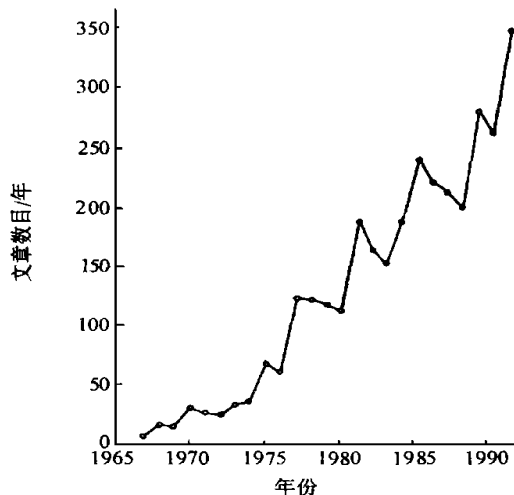


图 1 CA 中每年有关高分子材料生物学研究的文章数目

从分子工程的角度来看,高分子生物材料的发展大致可以分为两个不同的阶段。第一阶段是工业高分子材料在医学中的自发应用,这个阶段开始于 1937 年医生利用工业聚甲基丙烯酸甲酯制造假牙的牙床(若论改性天然高分子材料和天然高分子在医学中的应用,则前者当推 1855 年利用硫化天然橡胶制造假牙牙床,而后者更可追溯到我国古代利用天然纤维缝合人体肌肤的应用)。这一阶段的特点是,在分子材料上,所用的都是工业上已经生产的现成材料;而在应用上,则完成了一系列基础性的研究,为高分子生物材料的下一阶段发展奠定了基础。高分子生物材料发展的第二阶段是根据生命科学的需要,在分子水平上设计和实现对现有高分子工业品种在组成、配方和工艺上的优化以及新的高分子生物材料品种的开发。这个阶段始于 1953 年医用级有机硅橡胶的出现;之后,依据体内可吸收缝线的要求,1962 年开

发出聚羟基乙酸酯;之后,60 年代中期起又依据心血管材料的要求,通过对工业聚(醚-氨酯)品种的优化和改性,发展出 4 种不同的抗凝血聚(醚-氨酯)生物材料。所有这些都标志着高分子生物材料已开始进入一个以分子工程研究为基础的发展时期,一个更自觉、更主动的发展时期。分子工程研究是高分子生物材料发展的必由之路,也是根本之路。

本文仅着重介绍高分子生物材料分子工程研究的一些主要进展。

1 材料的抗凝血性

抗凝血性是人造心血管材料所必须具备的一种重要功能。举凡和血液接触的 Devices(如人工心脏、人工血管、人工瓣膜以及人工肺等),其材料都应具有抗凝血性,概莫能外。因此,如何提高抗凝血性一直是高分子生物材料研究的主要任务和中心内容。1984 年日本高分子学会公布了对以后 50 年中高分子科学与技术 50 个重大课题的预测结果,其中抗凝血性高分子材料的研究被认为是科学意义和经济效益都将是最大的课题之一^[17]。

近半个世纪来,抗凝血性高分子生物材料的研究与发展可以概括为微多相高分子生物材料的研究、高分子材料的表面接枝、材料的表面肝素化、材料表面的内皮细胞化以及表面分子结构模型的建立等 5 个方面。

1.1 微多相高分子生物材料的研究

在高分子生物材料发展的第一阶段,为了寻求抗凝血性材料,几乎筛选了包括高分子在内的所有各种材料,虽结果均不尽人意,但多嵌段聚(醚-氨酯)的抗凝血性相对较优,而且其物理力学性能也较好。因此,通过对其组成、结构的进一步优化后,发展出 4 种不同的聚氨酯生物材料(PU)^[18]。这对于抗凝血性材料的研究来说,无疑是一个从实验中筛选和摸索出来的很大的进展。为了从这个进展中提升出其内在的规律性,后来从不同的两个方面入手。一是把 PU 之所以有较好的抗凝血性归咎于其特殊的表面能力学性质(Surface Energetics),于是

在材料表面能分析的基础上,又有许多有关抗凝血性与材料表面能关系的假说相继出现(表1)^[19]。另一则是注意到这4种PU都具有微多相的聚集态结构,Imai发现^[20],适当不均匀结构的表面具有较好的抗凝血性,因此许多人就把PU之所以有较好的抗凝血性与其表面微多相结构的不均匀性联系起来^[21],于是微多相高分子的研究很自然地成为抗凝血性材料的主要内容之一而倍受重视^[22]。尽管如此,作者认为,生物材料的抗凝血性系由其表面与血液接触后所生成的蛋白质吸附层的组成和结构所决定,而吸附层的组成与结构又取决于材料表面的组成、化学结构与形态结构^[23],这些关系不但十分复杂而且也很难做到统一的控制。因此,通过这个途径来提高材料的抗凝血性是有其一定限度的。另外,材料物理力学性能所要求的本体组成、化学结构和聚集态结构跟抗凝血性对材料表面所要求的很难是一致的,也就是说,材料的物理力学性能和抗凝血性很难做到都是最佳值而必须有所折衷,因此这个途径的局限性也是难免的。

在我国,冯新德、杨福良等通过分子工程研究也发展出一类物理力学性能优异的医疗用聚(醚-氨酯)^[24]。

1.2 材料表面的接枝改性

表面接枝改性是提高高分子生物材料抗凝血性的一个重要途径。这个途径与一般的共聚反应比较起来,更有容易收到材料本体性能与抗凝血性(或其他生物学功能)得兼之效。有关高分子生物材料表面接枝的研究主要集中在两个方面。一是接枝方法的研究,目的在于寻找在材料表面产生接枝活性点的有效而简便的方法;二是通过接枝单体的设计或选择来研究表面结构、性质的改变对抗凝血性的影响。用于高分子生物材料表面接枝的方法主要有化学试剂法^[25]、偶联剂法^[79]、等离子体法^[26]、紫外光照射法^[27]及高能辐射法^[28]等。最近,臭氧化接枝法^[80]开始引人注目,这个方法跟等离子体法、紫外光照射法及高能辐射等比较起来,有设

备简单及复杂的表面形状也可适用等优点。至于单体结构的选择和设计,其出发点和依据是多方面的。大部分人是从增加材料表面含水量或减少材料表面与血液间的界面自由能出发而选用丙烯酸胺等亲水单体[图2(1)、(2)、(3)];冯新德、陈慧英等合成了与天然抗凝血剂肝素一样带有磺酸根负离子基团的单体[图2(4)]^[29];作者^[30]和Mori^[31]等合成或选用了甲基丙烯酸聚乙二醇单甲醚酯[图2(5)],但出发点却不相同。Mori等是从PEO链的运动有利于对血红蛋白和血细胞的排斥从而可减少材料对它们的吸附的目的而选用的,而作者则是出于海藻状PEO链结构的水溶性、柔顺性以及分子间作用力小等有利于材料表面对血红蛋白及血细胞正常构象的维持的目的而合成的。因此,接枝单体的设计与选择实际上也蕴含着研究者对材料表面分子结构与抗凝血性关系的认识。

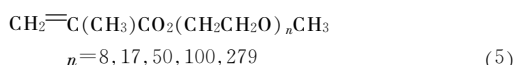
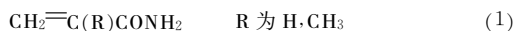


图2 高分子生物材料表面接枝的一些主要单体

1.3 材料表面的肝素化

肝素是临床上常用的一种天然抗凝血性高分子化合物。因此,为了提高生物材料的抗凝血性,早在1963年Gott等就提出在材料表面固定肝素的石墨-氯化苄铵盐肝素化法(GBH法)。之后,有关肝素化方法(Heparinization)研究的文章与年俱增^[32],成为提高生物材料抗凝血性的一个重要途径。把肝素固定在生物材料表面的途径有物理吸附和化学结合两大类,而在化学结合中,又有离子键结合和共价键结合之分。化学键固定的肝素较物理吸附的稳定,而在化学固定中,通过共价键的又远比通过离子键的稳定。但另一方面,通过共价键结合的表面固定化肝素却有生物活性较低及抗凝血性

改善幅度不很突出的问题。这也是近年来高分子生物材料表面肝素化研究中存在的主要问题。作者认为,生物大分子的生物学功能来自其天然构象(Natural Conformation)。因此,固定化肝素的生物活性取决于肝素分子能否维持其天然的构象,而材料抗凝血性提高的程度,则除了决定于固定化肝素分子的生物活性外,还与材料表面所固定的肝素的浓度有关。因此,欲提高肝素化的抗凝血效果,必须有一个正确的材料表面分子结构模型并在其指导下对肝素化进行深入的分子工程研究。

1.4 材料表面的内皮细胞固定化

改善抗凝血性乃至血液相容性最理想的途径应是在生物材料的表面种植、培养血管内皮细胞。血管内皮细胞还兼有内分泌的功能。但是,直接把内皮细胞种植在一般高分子生物材料表面不仅繁殖慢而且过一定时间后还容易从材料表面上脱落下来。因此,现在多在生物材料表面先固定上细胞粘合蛋白(如Fibronectin^[33])或在这类蛋白质分子中担负着结合功能的肽段〔如一 Arg - Gly - Asp - (RGD)^[34]〕,然后再在其上种植和培养内皮细胞。当然,固定 Fibronectin 等生物大分子或通过 RGD 固定内皮细胞也都存在如何提高固定化生物大分子和固定化内皮细胞的活性和抗凝

血效果问题,而问题的解决也同样有赖于建立一个正确的材料表面分子结构模型以及在其指导下的分子工程研究。

1.5 表面分子结构模型的建立

如前所述,高分子生物材料发展的根本途径在于分子工程研究,对于抗凝血生物材料来说更是如此。但是,分子工程研究的基础是分子结构模型的建立,而对于抗凝血材料而言,其表面分子结构模型的建立来自表面分子结构与抗凝血性质之间关系本质的阐明。问题的困惑在于血液的凝固机理以及材料表面的组成、结构等都是十分复杂而又一时无法完全搞清楚的,因此这种关系一直都只能用假说来描述。不同的假说,就有相应不同的抗凝血分子结构模型及实现这种分子结构模型的途径。因此,其重要性是不言而喻的。半个多世纪以来,有关材料表面性质/结构与抗凝血性关系的假说已多达到 10 余个(表 1)。其中“维持正常(天然)构象假说”(1984 年),不仅其化学本质和分子结构明确而合理,而且更重要的是,其结论亦与近 10 年来有关的实验结果相一致。因此,下面仅对该假说进行介绍。

“维持正常构象假说”的内容有以下 3 点^[19]。

(1)血液与材料接触而引发的一系列生化

表 1 有关抗凝血性材料表面性质/结构的假说

编 号	假 说 名 称	提 出 者 (时间)	文 献
1	低润湿性(Wettability)	Lampert(1930)	[35]
2	低表面自由能(Surface Free Energy)	Lyman(1965)	[36]
3	低临界表面张力(Critical Surface Tension)	Lyman(1965)	[36]
4	最宜临界表面张力 $[(20\sim30)\times10^{-5}\text{N/cm}]$	Baier(1970)	[37]
5	最宜界面张力 $[(1\sim3)\times10^{-5}\text{N/cm}]$	Ruckenstein(1984)	[38]
6	高色散力,低极性力	Nyilas, Kaelble(1975)	[39]
7	色散力/极性力均衡(Balance)	Ratner, Hoffman(1979)	[40]
8	最小界面自由能(Interfacial Free Energy)	Andrade(1973)	[41]
9	带负电荷	Sawyer(1953)	[42]
10	微细粗糙结构	Imai(1972)	[20]
11	微相分离结构	Okano(1981)	[21]
12	高含水量	Bruck(1971)	[43]
13	弥散结构(Diffuse Structure)	Ikada(1984)	[44]
14	维持正常构象	林(1984)	[45]

反应,包括血液的凝固在内,在分子水平上都是起因于血红蛋白/血细胞正常(天然)构象的改变。因此,作为抗凝血性生物材料,其表面的分子结构应能维持与其相接触的血蛋白/血细胞的正常构象。

(2)材料表面致使血红蛋白/血细胞正常构象变化的力主要有3类:①由于材料—血液界面的存在而产生的材料表面对它们的吸附力;②无界面存在时,材料表面分子与它们之间的分子间作用力,包括氢键、疏水键、色散力和静电力(离子间和偶极间)等;③心脏收缩时,血液对材料表面冲击而产生的反冲力。所以,作为抗凝血性材料,其表面的分子结构应能消除或减轻这三类力对血红蛋白/血细胞正常构象的影响。

(3)为此,抗凝血性生物材料表面的分子结构必须是海藻状的链结构,这种链结构的特点是水溶性的、分子间作用力小以及有足够的链长而能在血液相中漂动(图3)。



图3 抗凝血性材料的表面分子模型

其中,链的水溶性使材料与血液间的界面消失而消除界面吸附力;小的分子间作用力既可减弱它与血蛋白/血细胞间的作用力又可在相互作用中通过它本身构象的变化来维持血红蛋白/血细胞的正常(天然)构象。最后,当由于心脏收缩而迫使血红蛋白/血细胞向材料表面冲击时,足够的链长则可通过其链结构的柔顺性来

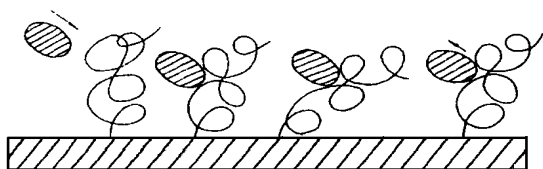


图4 材料表面水溶性链状分子结构对血红蛋白/血细胞冲击的缓冲作用

延长碰撞时间而减少其反冲力(图4)。

根据上述这些具体的要求,在目前已知的各类水溶性高分子链结构中,分子间作用力最小的应属聚乙二醇链(PEO)。

这个假说的可靠性已为许多实验结果所证实:(1)海藻状的 PEO 链结构可以增加材料的抗凝血性^[46],尽管最近有人对 PEO 的抗凝血性提出疑问^[47];(2)PEO 链对材料抗凝血性的改善与其链长有关。当聚合度低于 100 左右时,材料的抗凝血性随聚合度的增加而提高,而当聚合度超过 100 以后,这种改善渐趋平缓^[48,49];(3)血红蛋白被吸附在一般高分子材料表面后,其天然的构象都发生了变化^[50];而且近来的报道更进一步表明,platelet、monocyte 和macrophage 等在一般高分子材料表面也都因构象变化而导致活化。

根据这个假说,除了海藻状的 PEO 链结构外,海藻状末端具有环状(五元环、六元环)内盐结构的链结构也将是可取的。环状内盐结构的特点在于,它一方面溶于水,保证材料与血液间界面的消失;另一方面,由于离子对是稳定的环状结构的一部分,其对血液中血蛋白及血细胞的作用受到了限制,因此,只要其链的聚集态是液体从而可以保证链的柔顺性,则不管是水溶性或非水溶性的,就都将可以消除或减弱假说中的3种力而改善材料的抗凝血性。实际上,细胞膜上的卵磷脂结构就是一个例子。

如上所述,血红蛋白/血细胞等生物大分子及其组合体(Assembly)正常构象的改变是机体对材料存在所作出的各种生物学反应的总根源。因此,只要其表面分子结构能维持生物大分子及其组合体的正常构象,则材料就不仅是抗凝血性材料,而且也是血液相容性材料和生物相容性材料。

在提出“维持正常构象假说”的基础上,为了增加预定化学结构在材料表面上的浓度和对材料表面的“掩蔽”,从而进一步提高材料的生物相容性和生物功能性,作者等又提出旨在利用高分子链结构来增加预定化学结构数量的所

谓“化学放大”(Chemical Amplification)技术^[51],即通过含有预定化学结构的单体的聚合反应、大分子反应或两者的结合来增加它们在材料表面的浓度和空间范围(图 5)。

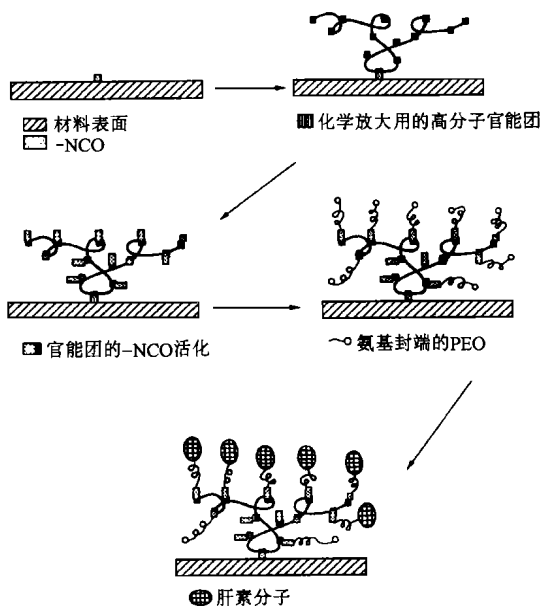
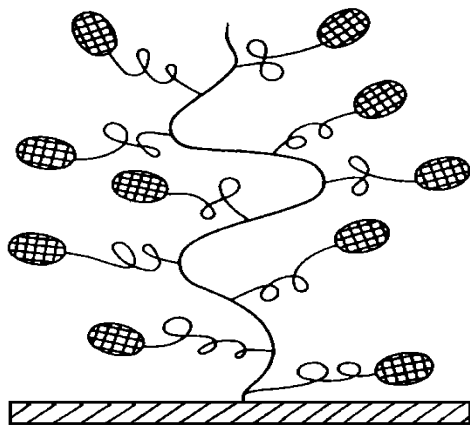
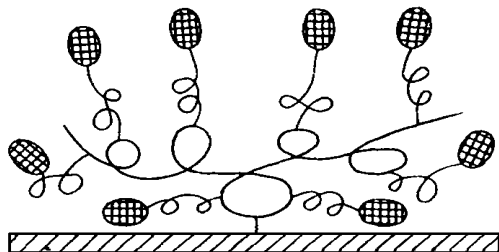


图 5 表面肝素化中的“化学放大”作用

“维持正常构象假说”和“化学放大”技术为生物材料表面分子结构的模型及其建立提供了理论基础。图 6 是这个表面分子结构模型的示意图。该分子结构模型既通过对生物大分子及其组合体正常(天然)构象的维持来消除材料对机体的影响,又借助于聚合链的放大作用来增加预定化学结构的表面浓度和空间范围,从而减少材料原来表面结构的裸露而对机体的作用。对于生物大分子及其组合体的表面固定化来说也是这样。以该分子结构模型作为材料表面与它们之间的中介,则不仅可以提高所固定的生物大分子及其组合体的生物活性,而且还可以增加它们的表面浓度和空间范围,从而更大地增加其总体的生物功能性。因此,这个表面分子结构模型的建立,对生物材料分子工程研究的进一步发展乃至无生命的材料与生命系统之间的统一都具有指导意义。



(a)通过聚合反应的“化学放大”



(b)通过大分子反应的“化学放大”

图 6 生物相容性材料的表面分子结构模型

2 材料的组织相容性

除了血液相容性外,组织相容性(Tissue Compatibility)是衡量材料能否作为生物材料应用的另一重要条件。所谓组织相容性是指材料与活体组织之间相互容纳的程度。其评价的内容包括材料在组织生理条件下的老化以及组织由于材料的存在而产生的生物学反应等两个双向的不同方面。组织的生物学反应除了全身性的毒性外,更多的是材料周围组织的局部反应,如炎症、纤维性包囊、免疫、诱变甚至癌变等。组织相容性和上述血液相容性综称生物相容性(Biocompatibility)。不过,文献中也有把组织相容性称之为生物相容性者。应该指出的是,组织相容性的提出也是出于应用上的需要,而同一材料在体内不同部位以及接触时间长短的不同,其组织相容性也是不一样的。因此,应用条件的不同,对组织相容性的要求也不一样。

那么,对材料来说,影响其组织生物学反应的因素又是什么呢?已有的大量研究表明,高分子材料的下列诸方面对其组织的生物学反应都有影响^[2]。(1)材料中的杂质 杂质的存在不仅会加速材料本身在体内的老化,而且还会加剧组织的生物学反应;(2)物理力学性能 材料的硬度、模量、弹性等应与其周围组织的尽可能匹配;(3)形状 薄膜容易由于其阻隔作用而改变周围组织的正常生理环境、削弱其营养供应;而锐利的边角则会使其周围组织造成损伤而加剧其组织反应;(4)表面的形态结构 粗糙、不均匀的表面会加剧其周围组织的反应;(5)高分子材料本体的化学结构主要影响其在体内的老化稳定性,而对其组织生物学反应的影响则不明显;(6)材料表面的分子结构与性质 高分子材料表面与蛋白质等生物大分子及细胞之间的相互作用是产生组织生物学反应的本质所在,也是近20年来高分子生物材料研究的一个主要内容。但是,跟抗凝血性材料的研究一样,由于材料表面的组成和分子结构以及它所吸附的蛋白质的组成和结构难于测定,因此,它们与组织生物学反应的关系目前仍难于阐明。不过,作者认为,尽管组织对高分子生物材料存在而产生的生物学反应十分复杂,甚至其中有的机理直至今前还不清楚,但是,在分子水平上,其最初的起因也是来自材料表面对体液中蛋白质等生物大分子的吸附并使它们正常(天然)构象的改变。换句话说,尽管在生物化学上,血液凝固的机理与组织的生物学反应中的炎症、纤维包囊形成等的机理各不相同,但两者的原始起因却都是一样的。因此,上述抗凝血性高分子生物材料的分子工程研究(包括表面分子结构模型的建立、生物大分子在材料表面上的固定化和有关细胞在材料表面上的种植与培养等),对于改善高分子生物材料的组织相容性也同样适用的。

3 材料表面的生物功能化和生物智能化

作为生物材料,生物相容性是最基本的特征,也是它们和其他材料区别的实质所在。

因此,进一步提高生物相容性仍是今天和今后高分子生物材料分子工程研究的主要内容和方向。另一方面,随着应用层次的不断提升,除了利用其物理力学性能外,还要求生物材料具备一定的生物功能和生物智能。例如,作为人工组织和人工器官材料,不仅要求具备良好的生物相容性和必要的物理力学性能,而且还希望具有促进细胞在其表面正常粘附和生长的生物学功能;用于治疗糖尿病的胰岛素控释系统不仅要求具有良好的生物相容性和控释胰岛素的功能,而且更希望它的胰岛素释放能根据血液中葡萄糖的浓度而进行智能调控。因此,如果说生物相容性是生物材料的必要条件的话,那么,生物功能性和生物智能性则是生物材料的充分条件。生物材料的生物功能化和生物智能化是今后高分子生物材料分子工程研究的另一主要内容和方向。

高分子生物材料的生物功能化/智能化可以有如下3个途径。

(1)官能团模拟 即以生物大分子中特定的官能团(Specific Functional Groups)为依据,在材料表面上引入相应的官能团,使材料对体液成分的无规则吸附为选择性吸附。Jozefonicz 等就是通过这个途径提高了高分子生物材料的许多生物学功能,其中包括抗凝血性、与抗体结合的活性以及对生长因子和细胞的粘附性等。有关这方面的研究进展,他们最近有一篇较全面的综述^[52]。

(2)特定肽段的表面固定 蛋白质的生物学功能有的是来自一定的氨基酸残基序列。因此,通过这些特定肽段在材料表面的化学固定,可以赋予材料以相应的生物学功能。例如,Ruoslahti 等发现,细胞粘附蛋白 Fibronectin 对多种细胞的粘附是来自 RGD^[53],于是许多人通过在材料表面固定 RGD 这个特定肽段来提高材料在细胞种植和培养中对细胞的粘附性^[34,54]。

Conjugated Polymer Light-emitting Electrochemical Cells

Li Yongfang

(*Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080*)

Pei Qibing

(*UNIAX Corporation, 6780 Cortona Drive, Santa Barbara, CA 93117, USA*)

Summary Conjugated polymer light-emitting electrochemical cell (LEC) is a new type of light-emitting devices, which is composed of a thin polymer film sandwiched between two electrodes. The film is a blend of luminescent polymer and solid electrolyte. Compared with polymer light-emitting diodes, LEC is of the advantages of good stability and low operating voltage. In this paper, the device configuration, operation mechanism of LEC and the recent progress in its study were described.

Key words Light-emitting electrochemical cell, Conducting polymer, Polymer electrolyte, Electroluminescence

(上接第 7 页)

(3)生物大分子或其组合体的表面固定生物大分子及其组合体细胞等是生物功能和生物智能的物质基础,因此,通过这些生物有机体的表面固定来使生物材料获得生物功能和生物智能都是情理之中的事。例如,如上所述,通过肝素、尿激酶等的表面固定化来提高材料的抗凝血性、通过 Fibronectin 和 Insulin 等的固定化来增加细胞在材料表面的粘附力和生长速度、通过酶的固定化来赋予材料以生物催化的功能以及通过抗体、抗原的表面固定化来使材料具有亲和层析的功能等,例子之多,不胜枚举。鉴于生物大分子种类之庞大,这个途径的巨大潜力是不言而喻的。

在这 3 种途径中,尽管途径(1)和(2)中有的在合成方法上比较简单,但和它们比较起来,途径(3)更有如下的优点:(a)生物功能的活性及专一性高 在蛋白质分子中,某一功能的承担者虽然有的仅是几个官能团或一定的肽段,但其活性的大小、专一性的高低以及能否接受生命系统的调控却往往取决于整个大分子的自然构象,因此只要固定化的设计合理和实施的

方法科学,通过生物大分子的固定化来实现生物材料的功能化应较相应官能团的引入或特定肽段的固定化更为优越;(b)适用范围广 正如前面提到的,可以固定化的生物大分子和细胞的种类是异常庞大的,所需要的只是对固定化的合理设计和科学实施。而对于途径(1)和(2)来说,则必须先研究与生物大分子功能有关的官能团或链段(肽段);目前,在生物大分子中能做到这点的,其数目还是很有限的;对于细胞来说,就更为困难了。因此,高分子生物材料功能化和智能化的主要途径应是通过生物大分子或其组合体细胞等在材料表面的固定化。

所以,对于高分子生物材料的生物功能化和生物智能化来说,至关重要的是如何做到使生物大分子及其组合体细胞等在表面固定化后,个体的生物活性得以维持、总体的效果得以提高。这也是其分子工程研究的主要内容。对此,如前所述,以“维持正常构象假说”和“化学放大”技术为基础的生物材料表面分子结构模型同样不失其指导的意义的。

(待续)