

高分子生物材料分子工程研究进展(下)

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)

4 体内稳定的高分子生物材料

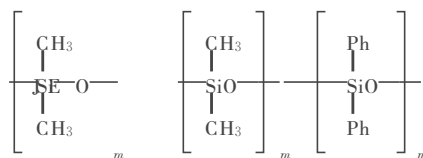
目前用于制造半永久性内植物的体内稳定高分子生物材料主要有有机硅橡胶、聚四氟乙烯、聚对一苯二甲酸乙二醇酯、聚乙烯及聚醚氨酯等,不但品种有限,而且还都不同程度上存在着不足之处。例如,作为人工组织和人工器官来说,需要更多的是软性材料(弹性体),但上述高分子生物材料中只有有机硅橡胶和多嵌段聚醚氨酯属于弹性体。其中,有机硅橡胶虽然其生物惰性较好,但机械强度却较差,而且容易由于吸收体液中的胆固醇、油脂类等油性物质而老化;而在多嵌段聚醚氨酯中,虽然聚醚氨酯的耐水解稳定性较聚酯氨酯的高,但其在体内的降解稳定性也仍需进一步提高。聚四氟乙烯以及在60年代后发展起来的聚芳酰亚胺等聚芳杂环高分子虽然其降解稳定性应属上乘,但它们都是塑料,而且在加工性能上也都存在许多问题。因此,进一步发展体内稳定的高分子生物材料弹性体也是高分子生物材料分子工程研究中的一个重要内容。在这方面,应该提到的是作者等^[55]以及后来 McGrath 等^[57,58]发展起来的一类由有机硅软段和杂链有机高分子硬段组成的多嵌段共聚体。这是一类崭新的高分子化合物,其特点是:(1)物理力学性能谱宽,通过分子结构中软段和硬段的调节,既可以是弹性体也可以是塑料;(2)综合了有机硅和有机高分子两者在体内降解稳定性、物理力学性能以及加工性能上的优点;(3)软段和硬段的种类多,因此,嵌段共聚物的结构可变性大、品种多。这类多嵌段共聚体的链结构可以示意如下:



□ 有机树脂硬段:

聚酯, 聚脲, 聚芳酯, 聚芳酰胺, 聚芳酰亚胺及其他聚芳杂环等

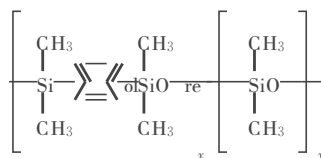
~ 有机硅软段



(6)

(7)

P 06



(8)

其中,有机硅橡胶的分子设计是这类嵌段共聚物分子工程研究的基础。在聚二甲基硅氧烷软段中引入二苯基硅氧链节为的是要提高其溶度参数以利于嵌段共聚反应的进行^[56,78]。硅苯撑硅氧结构的引入,则还可更进一步提高共聚物的高温稳定性及其他许多性能。至于硅软段两端用于嵌段共聚反应的活性基团,虽然可选择的种类不少,但作者和 McGrath 都采用氨基(—NH₂)虽然也采用羟基(—OH)的^[59],但基本的有机硅化学和有机结构理论指出,在有机硅环体和封端基碱性开环共聚合过程中,羟基将参与反应的进行。这样不仅使所生成的低聚物不能具有预定的结构而且还会给嵌段共聚物的合成和性能带来不利的影响。关于这点,McGrath 等也已经注意到。

最近,Langer^[60]也强调了发展新的体内稳定高分子生物材料的重要性。

5 体内可吸收的高分子生物材料

正如前面已经提到过,人工组织和人工器官发展的一个重要方向是利用相关细胞在可被机体吸收的生物材料架构上的种植与培养,而药物控制释放一个重要发展方向则是研究体内可吸收的药物控释系统;此外,可以在体内吸收

的高分子生物材料作为外科缝线、粘合材料、阻粘材料以及止血材料等也都有其重要的用途。因此,体内可吸收生物材料已成为高分子生物材料分子工程研究中一个十分重要的内容^[7]。

作为体内可吸收生物材料,除了优异的生物相容性和应用上所需的物理力学性能外,还要求材料能在体内以适当的速度进行降解,而且降解反应生成的低聚体和最后产物对机体都是无害的。目前所报道的体内可吸收线型高分子生物材料已超过 20 多种,其中主要的可以概括为下列 5 类。

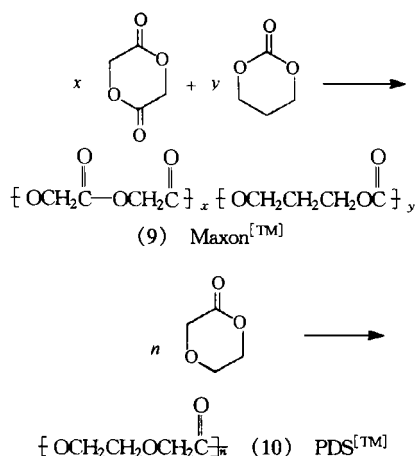
5.1 聚- α -羟基酸酯类

聚羟基乙酸酯是这类高分子中结构最简单的一个,也是体内可吸收高分子生物材料中最早商品化的一个品种。早在 30 年代,Carothers 在研究合成纤维时曾合成过聚羟基乙酸酯,后来由于它比较容易水解而被筛选掉。不过,正是这比较容易水解的性质,加上其降解的最后产物羟基乙酸是机体代谢的中间产物,使得它在发展体内可吸收缝线的研究中被优先考虑并于 1962 年为 American Cyanamid 公司所开发,商品名称为 Dexon。不久 Du Pond 公司发展了其同系物聚乳酸。除了 Dexon 外,1975 年后又出现了商品名称为 Vicryl 的体内可吸收缝线。在化学结构上,Vicryl 是羟基乙酸(GA)和乳酸(LA)的无规共聚物〔92(mol)%GA/8(mol)%LA〕。

近 10 多年来,作为体内可吸收生物材料,聚- α -羟基酸酯分子工程研究的进展主要有 3 个方面。

(1) 冯新德等^[61]通过 μ -氧桥双金属烷基氧化物催化剂的活性开环聚合,成功地合成了聚羟基乙酸酯/聚乳酸酯的嵌段共聚物,从而进一步扩大了这类材料的范围;

(2) 为了提高材料的柔韧性而适于制造单丝外科缝线,通过共聚反应或新环状单体(*p*-dioxanone)的合成分别在聚羟基乙酸酯的主链中引入(CH₂)_n(*n*=2,3)的结构:



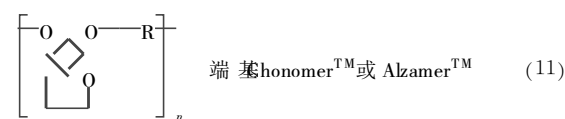
(3) 发展了以聚羟基乙酸酯、聚乳酸酯为硬段,聚 PEO 为软段的嵌段共聚物^[62]。

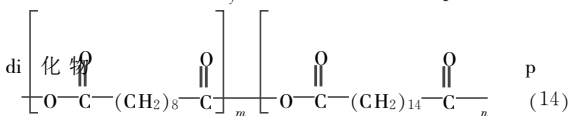
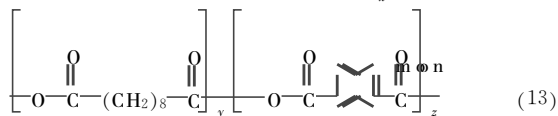
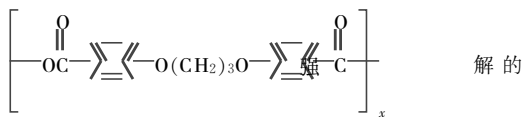
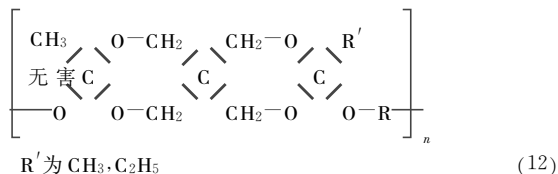
5.2 聚- β -羟基酸酯

聚- β -羟基酸酯中最重要的是聚-(*R*)- β -羟基丁酸酯(PHB)。这是一种通过微生物发酵而生产的天然高分子,1981 年英国 ICI 公司最先小批量生产。利用这个方法还可以制备(*R*)- β -羟基丁酸和(*R*)- β -羟基羧基戊酸的共聚物及其他的聚- β -羟基羧酸酯。前者也已批量生产,商品名称为 Biopol^[63]。

5.3 聚- ϵ -羟基酸酯和聚- α -羧酸酐

对于一个体内可吸收的药物控释体系来说,比较理想的应是材料在体内的降解仅发生在表面而不同时发生在其本体中。因为这样可以使药物的释放保持恒速,从而可以通过面积的大小及药物的浓度来控制释放速度、通过材料的厚度来控制药物可释放的时间。要做到这点,就必须在材料的分子结构中既要引入高水解活性的化学键又要导入适当的疏水基团,使位于材料表面的活性键的水解速度远较水渗入到材料内部的速度快。在这种设计思想指导下,Heller^[64]和 Langer^[65]等分别发展了聚 ϵ -羟基酸酯和聚 α -羧酸酐:



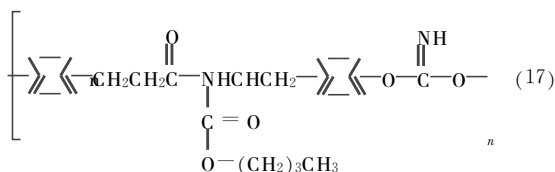
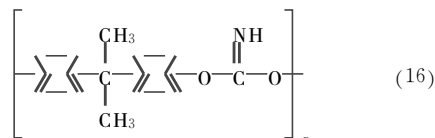
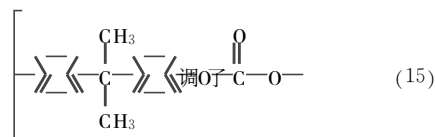


其中,聚羧酸酐的控释效果更好,因此应用更广。聚羧酸酐的缺点是,羧酸酐是一亲电试剂,对有些药物可能会有作用。

5.4 聚-L-α-氨基酸

L-α-氨基酸是蛋白质水解降解的最后产物,生物技术的发展又在价格和产量上已使许多 L-α-氨基酸可以成为合成高分子的原料。因此,人工合成的聚 L-α-氨基酸理应成为一类理想的体内可吸收的生物材料。可是,实际上却不然。其主要原因是,虽然 L-α-氨基酸没有毒性,但其聚合物在水解降解过程中生成的低聚体却往往有抗原活性;另外,在合成方法上,目前也尚缺乏生成高分子量的聚-L-α-氨基酸的聚合方法。所以,近年来多把 L-α-氨基酸或其二肽转化为适当的高分子单体,而后再通过经典的聚合反应进行聚合。^[66]这个途径的优点是:(1)可以避免聚合物降解产物存在抗原性的缺点;(2)所用的聚合反应是高分子化学中经典的聚合反应,有利于分子量的控制;(3)可以得兼一般合成高分子在物理力学性能方面的优点。在这个方面,一个较好的例子是把聚碳酸酯发展为体内可吸收生物材料的分子工程研究。聚双酚 A 碳酸酯(15)的物理力学性能比较好,但在体内是基本上不能降解的。为此,可把其羰基转变为亚胺基,结果聚合物(16)是一类物理力学性能与原来的相近而又可

以水解的高分子化合物,唯其水解的最后产物双酚 A,对组织相容性可能有所影响。为此,又进一步把原料中的双酚 A 代之以醋氨酸的衍生物:



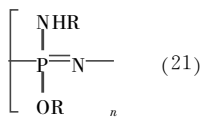
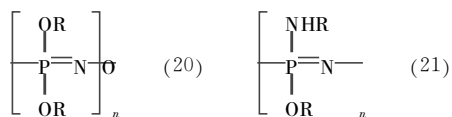
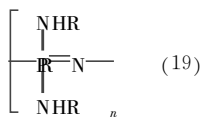
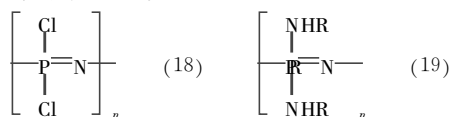
结果正如所预期的那样,(17)是一种组织相容性和物理力学性能都比较好的体内可吸收生物材料。以 L-α-氨基酸衍生物为单体通过经典聚合方法来合成其他类型的体内可吸收材料也有报道^[67]。

5.5 聚磷腈类

在合成高分子中,还有一类有发展前途的体内可吸收生物材料,那就是聚磷腈(Polyphosphazenes, PN)。Allcock 对 PN 化学的发展进行了许多先驱性的研究^[68]。

作为体内可吸收生物材料,聚磷腈类的优点除了其水解降解的最后产物只有 NH_3 、 H_3PO_4 及 ROH/RNH_2 外,就是其分子结构的可变性大。结构的可变性之所以大主要是由于这类高分子可以通过其高分子活性母体,聚二氯磷腈(18),分子中氯原子的置换来合成,而在每个磷原子上都有两个容易置换的氯原子。这样,通过侧基结构的设计与组合(19~21),不仅可以调节材料水解降解的速度、控制药物释放的速度、改变材料的力学状态(弹性体或塑料),而且还可以通过生物大分子及其组合体在其表面的固定化而达到生物功能化和生物智能化的目的。这些都是上述其他体内可吸收高分子生

物材料所不及的。



6 药物的控制释放

自从1964年Folkman和Long医生在一次利用硅橡胶管的外科手术中偶然发现染料可以从胶管内渗出到胶管外侧进而提出利用硅橡胶来缓释药物以来,以各种高分子生物材料为基质的药物控制释放(Controllded Delivery)系统的不断涌现,极大地提高了药物作用的持续性(Duration)和专一性(Specificity),从而提高了药物的药效和安全性。目前,药物控制释放的研究已成为高分子生物材料分子工程研究的一个重要内容以及药学、制剂学和高分子化学中一个十分活跃的边缘领域^[3,7,69]。

药物控释的研究和发展可以概括为如下4个方面。

6.1 药物的控制释放

早期药物控制释放都是以硅橡胶,聚乙烯-聚乙酸乙烯酯共聚物(EVAc)、聚甲基丙烯酸-β-羟乙酯(HEMA)及聚(醚-氨酯)等在体内稳定的高分子生物材料为基质的,其控制释放的原理主要是基于药物分子在生物材料中的溶解和扩散,而对药物担载的形式则主要有包封型(Enve-losed Type)和微粒分散型(Dispersed Type)两种。前者是在药物的核心外包复以高分子的膜而后者则把药物微粒分散在高分子的基质中。包封型的优点在于,只要膜的厚度以及膜两侧之间的药物浓度差是稳定的,其释放速度就一定是恒定的。微粒分散型则不能作到这一点,其单位面积上释放药物的速度(v)随着释放时间(t)而递降($v \propto t^{-1/2}$)。因此,在实际应用中多采用包封型。80年代出现的透皮吸收药膏^[70],其在载药方式上,也是属于包封型的。

利用上述各种高分子生物材料来控制药物有其不足之处,那就是若用之于体内,则由于材料在体内是比较稳定的,在药物释放完后,还必须把载体材料从体内取出,另外,也由于同样原因,它们不适于制成微囊而用于针剂。因此,后来发展了体内可吸收生物材料的药物控释系统。用于药物控释的体内可吸收生物材料,除了生物相容性外,为了保证药物的恒速释放,其在体内的水解降解最好仅限于材料的表面而不深入到材料的本体。于是,如前所述,出现了聚原酸酯类和聚羧酐类的体内可吸收生物材料及其药物控释系统。后来发现,除了这两类材料外,其他一些体内可吸收的高分子生物材料对药物的释放也可以是基本恒速的。体内可吸收的药物控释系统的出现,是药物控释的又一发展,进一步扩大了药物控释的应用范围。最近,Langer等把体内可吸收的控释系统应用于人工疫苗的控释,而且利用酪氨酸有免疫活性的特点,在体内可吸收的高分子主链中引入该氨基酸残基,使人工疫苗的免疫活性更得到提高^[71]。在我国,卓仁禧等也开展了高分子免疫佐剂的研究^[72]。

控制释放给药物制剂带来了巨大的变革,很多药物都已在控制释放之列,而且其中有不少已经商品化。例如,治疗青光眼用的 Pilocarpine、计划生育用的 Progesterone、防晕船(车)用的 Scopolamine 以及防心绞痛的三硝酸甘油酯等^[73]。

6.2 药物的定位控释

药物在靶细胞部位的定位控释不仅可以提高药效而且还能减少药物对正常细胞的伤害。这点对于抗癌药来说更为重要。为使进入血液内的载药微囊能富集在指定的部位而进行控释,一种途径是在药物控释微囊中也同时载上铁磁性物质,然后通过体外磁场的导引;另一种是使用能在粘膜上粘附的生物材料作为药物载体^[70]。不过,更高层次的应是利用抗体-抗原间作用的专一性,即在微囊的表面进行单克隆抗体的固定化。通过单克隆抗体的固定化来获

得药物分子的定位作用已用于亲和药物的分子工程研究中。

6.3 药物的按需控释

一般药物控释系统的研究总是力求其药物的释放速度是恒定的。但对于用在糖尿病治疗的胰岛素控释来说,则更希望能做到按需控释。所谓的按需控释是指当血液中的葡萄糖浓度超过一定的阈值时,控释系统就释放出胰岛素,而在胰岛素的作用下,葡萄糖浓度回落到正常值时,控释系统就停止对胰岛素的释放。这种能对环境的变化作出理性回应的功能也称智能性。对于胰岛素的按需控释已进行过许多分子工程的研究^[74],但结果均不够完善。或许,更切实可行的还是通过胰岛细胞的固定化。也就是说,利用固定化的胰岛细胞中天然的智能系统来实现对胰岛素的按需控释。

6.4 生物大分子药物的控制释放

随着生物技术的迅速发展,多肽等各种生物大分子药物不断涌现并成为治疗疑难病症、健全机能和延长寿命的一类重要药物。但是,这些生物大分子药物由于它们在体内的半衰期一般都是十分短促(几秒至几个小时),不宜采用口服、皮下注射和滴注等一般给药途径而只能求助于高分子生物材料的控释系统。因此,发展适合于各类生物大分子药物控制释放的高分子生物材料是目前和今后高分子生物材料分子工程研究的又一重要内容^[75]。

在生物大分子药物控释研究中必然要碰到的一个问题是,用于低分子药物控释的高分子生物材料是否也能适用于生物大分子药物。Langer 等发现采用把大分子药物固体微粒分散在材料中的特殊方法,蛋白质、多糖及聚核酸等也可以从乙烯-醋酸乙烯酯共聚物(EVAc)及聚乳酸(PLA)、聚羟乙酸(PGA)等材料的内部释放出来,其持续时间可超过 100 天。所用的材料若是亲水凝胶,如聚乙烯醇(PVA)、聚甲基丙烯酸- β -羟乙酯(HEMA)等,则其持续时间缩短^[76]。进一步的研究表明,生物大分子药物的控释有其本身的规

律^[77]。

除了难于从一般高分子生物材料内部释放出来以外,生物大分子药物的控释更存在着容易性(Denaturation)和聚集(Aggregation)的困难。所有这些都是预料之中的事。作者认为,这些困难的解决,包括其扩散通道在分子水平上建立等分子工程的研究,都离不开“维持正常构象假说”的指导和“化学放大”技术的应用。

7 展望

综上所述,近 40 多年来,分子工程的研究不仅给高分子生物材料带来了巨大的发展,而且使高分子生物材料的研究从扑朔迷离的状态中解脱出来。高分子生物材料分子工程的研究涉及以高分子材料为一方,生物大分子及其组合体为另一方以及在这两方之间起着掩蔽作用/桥梁作用的界面分子结构等三方面的分子工程问题。今天,在人类热切希望提升生活质量的巨大动力推动下,随着相关学科,特别是高分子化学、分子生物学及结构化学的进一步发展,通过高分子生物材料分子工程的研究,集物理力学性能、生物相容性、生物功能性乃至生物智能性于一体的新一代高分子生物材料的出现已不再是遥远的明天了。

8 参考文献

- 1 Black J·J Biomed Mater Res, 1982, 16, 159
- 2 Lyman J D·In Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, edited by Kroschwitz J I, Mark H F et al. Vol. 2 pp267
- 3 Szycher M·J Biomaterials Applications, 1988, 2, 372
- 4 Park J B·Biomaterials, An Introduction·New York: Plenum Press, 1979
- 5 Hoffman A S·In Polymeric Biomaterials·edited by Piskin E and Hoffman A S, Martinus Nijhoff Publishers, 1986
- 6 Bruck S D·J Polym Sci·Polymer Symposium, 1979, 66, 283
- 7 Peppas N A, Langer R·Science, 1994, 263(March), 1715
- 8 Halter P·J Biomaterials, 1988, 2, 371
- 9 渥美和彦, 中林宣男, 丹宏等著·医用高分子(B)·共立出版株式会社出版, 1978, 第一章
- 10 Barenberg S A·J Biomed Mater Res, 1988, 22, 1276
- 11 Hoffman A S·J Biomed Mater Res, 1982, 16, 735
- 12 Anderson J M·J Biomed Mater Res, 1982, 16, 721
- 13 Kunming International Symposium on Polymeric Biomateri-

- als, Kunming, China, 1988
- 14 Guilin International Symposium on Biomaterials and Fine Polymers, 1991, Guilin, China
- 15 Wuhan International Symposium on Biomaterials and Fine Polymers, 1994, Wuhan, China
- 16 项目编号为 59493200, 执行起止期限为 1994 年 2 月至 1997 年 12 月
- 17 日本高分子学会, 高分子(日), 1984, 33, 19
- 18 Szycher M, Poirier V L. Ind Eng Chem Prod Res Dev, 1983, 22, 588
- 19 林思聪·血液相容性高分子生物材料·在黄维恒、闻建勋主编的《高技术有机高分子材料新进展》中, 北京: 化学工业出版社, 1994, 第 14 章
- 20 Imai Y. 高分子(日), 1972, 21(No248), 569
- 21 Okano T et al. J Biomed Mater Res, 1981, 15, 393
- 22 日本 Ministry Education, Science and Culture 于 1982—1984 年资助了课题 Design of multiphase Biomedical Materials, 参加的科学家达 63 名
- 23 Baszkin A and Lyman D. J Biomed Mater Res, 1980, 14, 393
- 24 杨福良, 冯新德. 高分子通讯, 1982(4), 302
- 25 孙燕慧, 丘坤元, 冯新德. 高分子通讯, 1983(1), 39
- 26 Iwata H, Kishida A, Suzuki M, Hata Y and Ikada Y. J Polym Sci; Polym Chem Ed, 1988, 26, 3309
- 27 Uyama Y and Ikada Y. J Appl Polym Sci, 1988, 36, 1087
- 28 Hoffman A S. Rad Chem(Japan), 1981, 16(31), 12
- 29 陈慧英, 冯新德. J Polym Sci; Polym Chem Ed, 1982, 26, 547
- 30 林思聪, Beahan P and Hull D. Trans Soc Biomaterials, 1982, 5, 86
- 31 Nagaoka S, Mori Y, Takiuchi H, Yokota K, Tanzawa H et al. In “Polymers as Biomaterials”, edited by Shalaby S W, Hoffman A S, Ratner B D and Horbett T A. Plenum Press, 1984, p361
- 32 Eloy R, Belleville J, Rissan M L and Baguet J. J Biomaterials Applications, 1988, 2, 475
- 33 Ito Y, Kajihara M and Imanishi Y. J Biomed Mater Res, 1991, 25, 1325
- 34 Matsuda T. 有机合成化学协会志, 1994, 52(1), 41
- 35 Lampert H. Muench Med Wechschr, 1930, 77, 586
- 36 Lyman D L et al. Trans Amer Soc Artif Inter Organs, 1965, 11, 301
- 37 Baier R E. in Adhesion in Biological Systems. edited by Manly R S. New York, Academic Press
- 38 Ruckenstein E. J Colloid Interface Sci, 1984, 101, 436
- 39 Nyilas E et al. Trans Amer Soc Artif Inter Organs, 1975, 21, 40
- Ratner B D, Hoffman A S, Hanson S R, Harkar L A and Whiffen J D. J Polym Sci, Polym Symp, 1979, No. 66, 363
- 41 Andrade J D et al. Trans Amer Soc Artif Inter Organs, 1973, 19, 1
- 42 Sawyer P M et al. Trans Amer Soc Artif Inter Organs, 1964, 10, 316
- 43 Bruck S D. Polymer, 1975, 16, 409
- 44 Ikada Y. Advances in Polymer Science, 1984, Vol. 57, 104
- 45 林思聪, 刘晓宁. The Second International Kyoto Symposium on Biomedical Materials, Kyoto, Japan, 1984, Preprints, p⁹
- 46 Nagaoka S, Mori Y, Takiuchi H, Yokota K, Tanzawa H et al. in Polymers as Biomaterials. edied by Shalaby S, Hoffman A S, Ratner B D and Horbett T A. Plenum Press, New York, 1984, p361
- 47 Llanos G R, Sefton M V. J Biomater Sci, Polymer Ed, 1993, 4, 381
- 48 林思聪, 王锦, 刘晓宁, 屠湘同. Chinese J Polym Sci, 1992, 10, 21
- 49 Mori Y, Nagaoka S. Trans Amer Soc Artif Int Organs, 1982, 28, 459
- 50 Jozefonvics J and Jozefowics M. J Biomater Sci, Polymer Ed, 1990, 1, 147
- 51 林思聪, Jacobs H J and Kim S W. J Biomed Mater Res, 1991, 25, 791
- 52 Jozefonvicz J and Jo zefowics M. J Biomater Sci, Polymer Edn, 1990, 1, 147
- 53 Ruoslahti E and Pierschbacher M D. Cell, 1986, 44, 517
- 54 Massia S P and Hubbell J A. Cytotechnology, 1992, 10, 189
- 55 夏小仙, 林思聪, 刘晓宁, 余学海. 特种合成橡胶, 1980(4), 23
- 56 林思聪, 姚旭东, 屠湘同, 朱永. Chinese J Polym Sci, 1992, 10, 127
- 57 Yilgor I, Willes G L and McGrath J E. Polym Preprints, 1982, 23, 286
- 58 Johnson B C, Yilgor I and McGrath J E. Polym Preprints, 1984, 25(2), 54
- 59 Yu X H, Nagarajan M R, Grasel T G, Gibson P E and Cooper S L. J Polym Sci; Polym Phys ed, 1985, 23, 2319
- 60 Langer R, Cima L G, Tamada J A, Wintermantel E. Biomaterials, 1990, 11, 738
- 61 Feng X D, Song C X and Chen W Y. J Polym Sci; Polym Letters Edn, 1983, 21, 593
- 62 Fuchrer J and Ellinghorst G. ibid, 475
- 63 Lenz R W, Kim Y B and Fuller R C. J Bioactive and Compa-

- 44 Georges M K, Veregin R P N, Kazmaier P M. Polym Prep, 1994, 35(2):582
- 45 Mardare D, Matyjaszewski K. Macromolecules, 1994, 27:638
- 46 Mardare D, Matyjaszewski K. Macromol Rapid Commun, 1994, 15:37
- 47 Mardare D, Matyjaszewski K. Polym Prep, 1993, 34(2):566
- 48 Wayland B B, Poszmik G, Mukerjee S L. J Am Chem Soc, 1994, 116:7943
- 49 方天如, 徐正炎, 徐素贤. 应用化学, 1993, 10(1):16
- 50 Dowling K C, Thomas J K. Macromolecules, 1990, 23:1059
- 51 周广昌, 黄鹏程, 朱鹤孙. 科学通报, 1995, 40(9):805

Recent Development in Free Radical Block Copolymerization

Si Kun, Dong Lishuang, Qiu Kunyuan

(College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871)

Summary The recent developments in free radical block copolymerization via sequential polymerization of vinyl monomers using polyfunctional initiators, iniferters, macromolecular initiators and living radical polymerization technique have been reviewed. The block copolymerization can be carried out in solution and emulsion polymerization processes.

Key words Sequential initiator, Iniferter Macroinitiator Radical living polymerization, Block copolymerization

(上接第 81 页)

- tible Polym 1991, 6:382
- 64 Cho N S and Heller J. U S, 4, 079, 038. 1978
- 65 Leong K W, Amore P D, Marletta M and Langer R. J Biomed Mater Res, 1986, 20:51
- 66 Pulapure S and Kohn J. Polymer Preprints, 1990, 31(1):233
- 67 Storey R F, Wiggins J S and Puckatt A D. Polymer Preprints, 1991, 33(1):452
- 68 Allcock H R, Fuller T J, Nack D P, Matsumura K and Smeltz K M. Macromolecules, 1977, 10:824
- 69 Kostelnik R J. Polymeric Delivery Systems. Gordon and Breach Science Publishers, 1977
- 70 Sanders H J. C & EN, 1985(April), 30
- 71 Kohn J, Niemi S M, Albert E C, Murpby J C, Langer R, et al. J Immunol Methods, 1986, 95:31
- 72 卓仁禧, 毛海泉. 高分子通报, 1993(3):134
- 73 Lnager R, Peppas N A. Biomaterials, 1981, 2:201
- 74 Kost J, et al. J Biomed Mater Res, 1985, 19:1117
- 75 Langer R. Chemistry in Britain, 1990, 26:226
- 76 Lee A and Langer R. Science, 1983, 221:1185
- 77 Saltzman W M and Langer R. Biophys J, 1989, 55:163
- 78 林思聪, 赵小斌, 周彩华, 屠湘同. Chinese J Polym Sci, 1993, 11:301
- 79 林思聪, Hull D and Beahan P. Clinical Applications of Biomaterials, 1982, p245
- 80 林思聪, Wuhan Inter. Symposium on Biomaterials and Fine Polymers, Wuhan, China, 1994, Preprints, 39

Molecular Engineering Researches on Polymeric Biomaterials

Lin Sichong

(Section of Molecular Engineering of Biomaterials and Controlled Delivery, Dept. of Polymer Science and Engineering, Nanjing University, Nanjing 210093)

Summary Nowadays, molecular engineering researches become a cardinal way for the further development of biomaterials. This article reviews the progress in late four decades of molecular engineering researches on the field of polymeric biomaterials, including nonthrombogenicity of biomaterials, tissue compatibility of biomaterials, controlled delivery of drugs, surface—biofunctionalization/intellectualization of biomaterials, bioresorbable polymers and biostable polymers with 80 refs.

Key words Polymeric biomaterials, Molecular engineering, Biocompatibility, Controlled delivery of drugs, Bioresorbable polymers, Nonthrombogenic polymers.