

知识介绍

聚乳酸的合成降解及在骨折内固定材料的应用^{*}

吴之中, 张政朴^{**}, 鲁 格, 何炳林

(南开大学高分子化学研究所, 吸附分离功能高分子材料国家重点实验室, 天津, 300071)

摘要:对近年来关于生物降解材料聚乳酸的合成(包括聚合机理、聚合方法以及条件等)、降解(包括降解机理、影响因素等)以及其在可吸收骨折内固定材料中的应用作了详细综述。

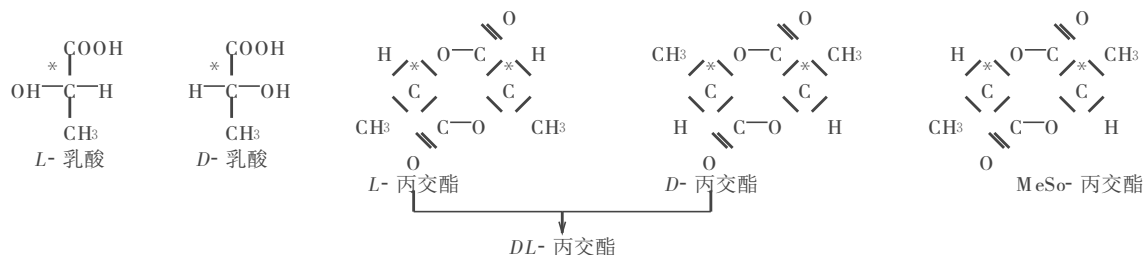
关键词:生物降解材料; 聚乳酸; 可吸收骨折内固定

引言

近年来, 生物医用高分子材料的应用日益广泛, 其中生物降解可吸收材料占有很大比重。这类材料有良好的生物相容性, 容易在生物体内分解, 其分解产物可以代谢, 并最终排出体外。利用生物吸收材料, 可实现受损组织的重建, 这些材料只是起到暂时替代作用, 随生物组织的生长, 材料逐渐消失。化学合成的生物降解材料中, 研究最多的是脂肪族聚酯, 特别是聚乳酸, 由于其原料易从淀粉、密糖等发酵而得, 为其广泛应用打下良好基础。

1 聚乳酸的化学合成

合成聚乳酸的单体主要有乳酸和它的环状二聚体丙交酯, 根据光学活性不同可分为下列几种:



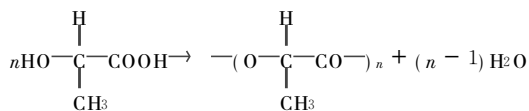
由于人体只具有分解 *L*-乳酸的酶, 故 *L*-乳酸比 *DL*-乳酸在生物可降解材料的应用上更有优势。*L*-乳酸主要通过发酵法生产, 包括细菌发酵^[1]、根酶发酵^[2]、固定化微生物发酵^[3], 丙交酯主要通过乳酸直接缩聚得到的低分子量的乳酸齐聚物在高温下裂解形成^[4], *MeSo*-丙交酯是从 *DL*-丙交酯重结晶的母液中得到。

作者简介:张政朴 1947 年出生于江苏省常熟市, 1969 年毕业于南开大学化学系, 1981 年获南开大学化学系理学硕士学位, 1988~1990 及 1992~1993 年曾先后在英国兰卡斯特大学和曼彻斯特大学作访问学者, 现任南开大学高分子化学研究所研究员, 主要研究方向为功能高分子材料的合成与性能研究;

^{*} 天津市自然科学基金资助课题;

^{**} 稿件联系人。

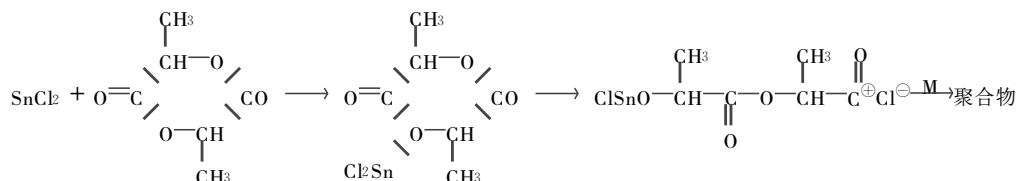
使用逐步聚合反应也可以直接制备聚乳酸:



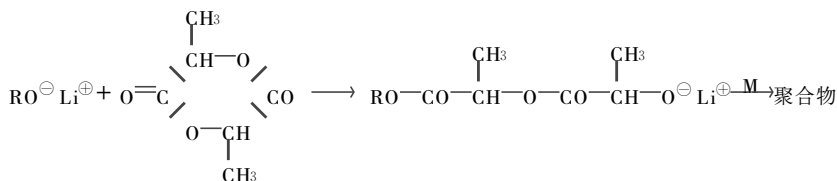
加入脱水剂如 ZnO ^[6], 强酸性阳离子交换树脂^[7]等可加快缩聚速度。有人研究了此缩聚反应的动力学^[5], 发现在无催化剂时属三级反应, 而以离子交换树脂为催化剂时为二级反应。这类直接缩聚所得产物的分子量一般小于 10000^[5], 但是如果在 DCC 溶液中进行后聚合^[6], 或者使用其它共沸溶剂^[7], 也可得到较高的分子量。总之, 通过一般缩聚方法制备的聚乳酸, 由于分子量较低, 强度较差, 应用前景不大。

长期以来, 人们致力于研究另外一种聚合反应, 即丙交酯的开环聚合反应, 迄今为止, 人们提出了三种聚合反应机理。

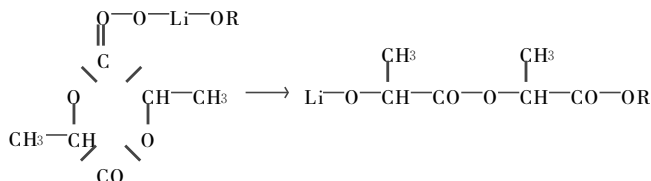
(1) 正离子开环聚合反应, 引发剂为质子酸, 路易斯 (Lewis) 酸或烷基化试剂。他们与单体作用, 生成𧄢离子或𧄢氧离子经单分子开环反应生成酰基正离子, 然后单体再对这种增长中心进攻^[8]。这类引发剂很多, 譬如 ZnO ^[9]、 SnO 、 SnO_2 、 Sb_2O_3 ^[10]、 MgO ^[11]、 SnCl_2 、 SnCl_4 、 SnBr_2 、 SnBr_4 、 TiCl_4 ^[12]、 PbO ^[13]、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Me}$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ^[14]、氟磺酸^[15]等, 以 SnCl_2 为例:



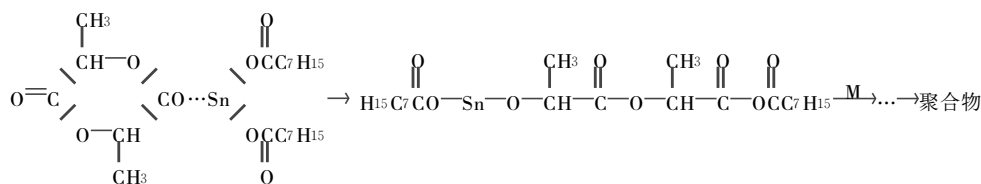
(2) 负离子开环聚合, 即以催化剂亲核进攻丙交酯羰基, 酰氧键断裂^[8]。这类反应一般以强碱为催化剂, 如 KOH ^[16]、 RLi 、 ROK ^[17]、 ROLi ^[18]等^[19,20]。以 ROLi 为例:



Kricheldorf^[18]以 ROK 和 ROLi 为催化剂作比较发现, ROK 碱性强, 是典型的负离子聚合, 所得产物分子量低, 分布窄, 有相当部分聚合物发生消旋。而 ROLi 引发的反应产物分子量高, 分布较宽, 且消旋很慢。由此他推测该反应机理中伴随有插入机理发生。

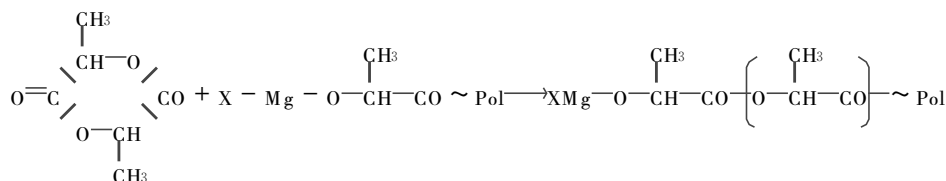


(3) 配位插入开环聚合反应, 催化剂为有机金属化合物, 如烷基金属和烷氧基金属化合物。这类反应一般认为单体上氧原子与催化剂金属的空轨道配位络合, 单体再在金属-碳链或金属-烷氧链上进行插入、增长^[8]。由于 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 无毒, 通过美国食品医药局 (FDA) 检验, 成为最常用、最有效的催化剂^[21,22]。

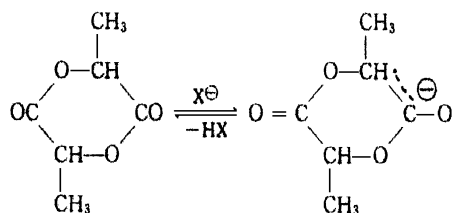


这类引发剂种类很多,如 SnPh_4 ^[23]、 BuMgCl 、 Bu_2Mg ^[24,25]、 AlEt_3 ^[26,27]、 $\text{Al}(\text{iso-Bu})_3$ ^[27,28]、 Bu_2Sn 环状物^[30]、烷基稀土配位化合物^[31,32]、 $(i\text{-Prop})_3\text{Al}$ ^[27,33\sim35]、 $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ 、 $\text{Zn}(\text{OBu})_2$ ^[33]、 $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OMe})_2$ ^[33,36]、 Bu_3SnOMe ^[33,36]、卟啉铁^[37]、卟啉铝^[38]、异丙氧基稀土^[39,40]、己酸铋^[13]、硬脂酸铋^[13]、 $\text{Al}(\text{acac})_3$ ^[29]、稀土乙酰丙酮^[41]等。

最近, Kricheldorf 等研究应用格氏试剂 BuMgCl ^[25] 催化丙交酯聚合时,发现有部分消旋现象,得到产物的分子量低。但传统的配位机理是:



因此他推断该引发过程伴随有部分阴离子聚合机理,出现离域阴离子:



在聚合反应具体实施过程,人们一般采用本体聚合和熔融聚合。这两种方由于操作简便易行,易于获得高分子量聚合物而常被采用,熔融聚合与本体聚合的区别在于熔融聚合的聚合温度在单体和聚合物熔点之上,而本体聚合的聚合温度在单体和聚合物之间。Tunc 报道在 180°C 进行熔融聚合,聚合反应不完全,5%~10%(wt) 的单体未参加反应^[42,43]。Leenslag & Pennings 指出在本体聚合中,从反应体外部到内部分子量逐渐降低^[21],这是由于“凝胶效应”所致。

为了合成高分子量的聚乳酸,人们又对聚合反应的条件作了详尽研究,这些因素包括催化剂浓度^[21,34,44,45]、单体纯度^[12]、聚合真空度、聚合温度^[21,46]、聚合时间^[17,46]。发现通过重结晶控制的单体纯度以及聚合真空度是获得高分子量的最重要条件。而以水、酸、醇等作为共催化剂^[47,48]存在时,虽然加快聚合速度,但体系内存在的醇类和羧酸,会使聚合物链发生转移,从而影响聚合物的分子量。

2 聚乳酸的降解

对于聚合物降解机制的研究,从物理角度看,有均相和非均相降解。非均相降解指降解反应发生在聚合物表面,而均相降解则是降解发生在聚合物内部^[49]。从化学角度看,主要有三种方式降解:(1) 主链降解生成低聚体和单体;(2) 侧链水解生成可溶性主链高分子;(3) 交联点裂解生成可溶性线性高分子。

对于降解动力学,当 PLLA 植入体内以后,降解反应也会同时进行,但是在最初阶段降解反应进行比较缓慢,产生的酸性小分子可以被代谢而排出体外。随着时间的推移,降解反应逐步加速,产

生的酸性小分子就来不及被代谢而积累,造成局部酸浓度过大,它们又会加速催化材料的降解,即发生自催化效应^[50]。但人们近来又发现对 PGA/PLA 共聚物大尺寸的材料,存在不均匀降解^[51,52],聚合物内部出现空洞,对此有人解释为加工过程中皮层效应(skin-effect)所致^[53],但这与自催化效应相矛盾^[54]。

对于乳酸聚合物的降解速度,人们也进行了深入研究。发现聚合物结构对其影响很大,包括化学结构、物理结构、表面结构等,由于聚酯类高分子含有易水解化学键,有较快的降解速度。但当其固态结构不同时,不同聚集态的降解速度有如下顺序:橡胶态>玻璃态>结晶态。其它影响降解速度的因素有分子量、共聚物组成、几何形状、加工条件、受到何种温度影响、以及酶、pH 值、微生物、电磁、超声波及 γ 射线辐射等外部环境^[55,56]。总体来说,聚乳酸及其共聚物的降解速度为 P(GA-LLA)(聚乳酸,聚乙醇酸共聚物)>PGA(聚乙醇酸)>PDLLA(外消旋聚乳酸)>P(DLLA-LLA)(外消旋聚乳酸和聚 L-乳酸的共聚物)>PLLA(聚 L-乳酸),有人对此作了详细解释^[57,58]。

3 聚乳酸在可吸收骨折内固定中的应用

当前治疗骨折及骨缺损的内置物基本上是金属物,如金属板、金属螺钉、髓内针等,其明显优点是强度好,易为人们所接受。但是,应用金属固定物有以下几大缺点。

(1) 大量证据表明,坚硬接骨板加压内固定在使骨折发生一期愈合的同时,可诱发局部骨质疏松。由于固定骨板,皮质骨孔隙率过度增加,壁变薄,骨力学性能下降,因而在固定骨板取出之后,或承重开始后,固定骨段有再骨折的可能^[59]。有些作者报道的再骨折发生率甚至高达 20%^[60],有关局部骨质疏松的原因目前有如下解释:坚硬接骨板对固定骨段的应力遮挡作用使骨的正常生理应力刺激降低,骨再造过程因而呈负平衡状态,最终导致局部骨散失,如果应用非坚硬接骨板,可显著减轻局部骨质疏松,这表明应力遮挡作用和局部骨疏松之间存在因果关系,也就是所谓的 Wolff 定律。近年来许多学者倡导用非坚硬接骨板作为内固定物,即以此为理论依据。

(2) 强度高的金属钢板可破坏对骨折愈合及再塑性极为重要的生物学信息,应用可降解性材料,可以克服钢板的这一缺点,因为这种材料可以随时间的增加而逐渐失去强度,使正常的应力沿骨干传递。

(3) 金属、合金等固定物腐蚀释放的金属离子,与局部组织的炎性反应及疼痛关系密切。即使表面未发生腐蚀的金属内固定物,其周围组织中的 Co、Cr、Ni、Mo、Al 等金属离子浓度也很高,由此产生的远期副作用尚不明^[61]。

(4) 利用生物降解材料可以避免二次手术取出内固定物,减轻了患者的痛苦。

Cuttright^[62]认为,良好的骨折内固定物应具备以下条件:(1) 足够的强度及稳定的固定;(2) 良好的组织相容性;(3) 促使骨折早日愈合;(4) 尽可能少的并发症。如前所述,能在生物体内被降解的高分子聚合物主要有聚酯类、聚原酸酯类、聚酐类、聚碳酸酯类、聚氨基酸类等,Gerlarch 等人^[63]通过对八种不同种类的高分子聚合物应用于颌下外科的体内外实验后作出评价认为,同属 α 聚酯类的聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)及聚二噁烷(PDS),因其良好的理化及生物学性能而成为最适宜的材料,受到重视并且被深入研究。

从 60 年代开始,生物降解聚酯材料首次用于骨的修复,但在整个 70 年代公开性的研究尚不多见,首次研究是在上颌骨和颌下外科手术中进行的,随后的焦点集中在可吸收性骨折固定装置,进入 80 年代,生物降解材料在骨科方面的应用研究异常活跃。用聚乙醇酸、聚乳酸及二氧杂环己烷

(PDS)等制成了各种板材、薄膜、棒、针、螺钉。第一代骨科内固定物的机械强度不够高而不能在矫形方面广泛应用,到了80年代随着高分子聚合技术及塑料加工技术的发展,尤其是纤维增强技术的发展,可吸收内固定材料得到了飞速发展。1984年Christel利用聚乙醇酸纺制的纤维增强聚乳酸材料获得成功^[64]。后来有人用碳纤维作增强材料使聚乳酸增强,但由于碳纤维不可降解性而被放弃。1986年,Kelly^[65]等发展由磷酸钙纤维增强的聚左旋乳酸材料。90年代,Tormala发展了一种“自增强”方法,即用聚乳酸纤维自身增强,使得内固定材料有很大发展^[66]。此外,加工方法对PLLA自增强材料的强度有很大影响^[67~69],Pohjonen^[70]等对此的研究发现,使用轴向结晶性PLLA自增强坯料,在一个特制的模具中挤压成型,并使用自制机器切削技术,制成了直径为4.5 mm和3.5 mm的螺钉,其弯曲强度和扭转强度均高于使用原工艺的螺钉。最近报道的超高强度拉伸PLLA的弯曲强度可以达到240 MPa^[71]。

近年,可降解聚乳酸正由传统的生物材料向智能材料发展。使用可降解骨折内固定物,把骨增长因子加入到可降解聚合物基础中,混合后产生成骨效应。另外,以可降解聚乳酸为支架,从动物体内取出骨细胞,从而培养出新细胞,以提高聚合物生物相容性^[72]。此外,以壳聚糖为基质的骨折内固定螺钉也已经有研究^[73],尽管这些研究处于实验阶段,但在不久将来定会有新成果出现。

参考文献:

- [1] 蒋明珠,吴芷萍,许孟琴等.微生物学报,1991,31(1):41~47.
- [2] Haluk H et al. Appl Biochem Biotech, 1994, 44:125~133.
- [3] 陈碧娥,刘祖同.清华大学学报,1993,33(6):91~96.
- [4] Kulkarni R K et al. Arch Surg, 1996, 93:839.
- [5] 王勤,张娟.应用化学,1994,11(1):76~79.
- [6] Buchholz B, Entenmann G. DE, 4235312. 1993.
- [7] Ajioka M, Enomoto K, Suzuki K, et al. Bull Chem Soc Jpn, 1995, 68(8):2125~2131.
- [8] Odian G. Principles of Polymerization. 2nd ed, John Wiley & Sons, 1981.
- [9] 常青.高分子材料科学与工程,1994,10(1):140~143.
- [10] Kricheldorf H R et al. Polym Bull (Berlin), 1985, 14(6):497.
- [11] Dunsing R et al. Polym Bull (Berlin), 1985, 14(6):491.
- [12] Kricheldorf H R, Sumbal M, et al. Eur Polym J, 1989, 25(6):585~591.
- [13] Kricheldorf H R et al. J M S-Pure Appl Chem, 1993, A30:441~448.
- [14] Kricheldorf H R, Kreiser I, et al. J Macromol Sci Chem, 1987, A24(11):1345~1356.
- [15] Kricheldorf H R, Dunsing R, et al. Makromol Chem, 1986, 187(7):1611~1625.
- [16] Chujo K, Kobayashi H, Suzuki J, et al. Makromol Chem, 1967, 100:262~266.
- [17] Kricheldorf H R et al. Makromol Chem, 1990, 191(5):1057.
- [18] Kricheldorf H R, Boettcher C, Makromol Chem, 1993, 194(6):1665~1669.
- [19] Kricheldorf H R et al. Makromol Chem Macromol Symp, 1993, 73:47.
- [20] Jedlinski Z et al. Makromol Chem, 1991, 192:2052.
- [21] Leenslag J W, Pennings A J, Makromol Chem, 1987, 188(8):1809~1814.
- [22] 宋谋道,余艺华,张邦华等.离子交换与吸附,1995,11(3):245~252.
- [23] Kohn F E, Van Den Berg J W A, Van De Ridder G, J Appl Polym Sci, 1984, 29(12~2):4265.
- [24] Lossin M et al. J M S-Pure Appl Chem, 1997, A34(1):179~189.
- [25] Kricheldorf H R, Lee Soo-Ran. Polymer, 1995, 36(15):2995~3003.
- [26] Hamiton A, Ouhadi T, Jerome R, et al. J Polym Sci Chem, 1977, 15(4):865~873.
- [27] Kricheldorf H R, Boettcher C, Makromol Chem, 1993, 194(6):1655~1659.

- (C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

Synthesis, Degradation and Application in Internal Fixation Materials of Polylactic Acid

WU Zhi-Zhong, ZHANG Zheng-pu, LU Ge, HE Bing-lin

(Institute of Polymer Chemistry, Nankai University; State Key laboratory of Functional Polymer Materials for Adsorption and Separation, Tianjin 300071, China)

Abstract: An overview was given in synthesis, degradation and application of polylactic acid in internal fixation materials. The mechanisms and factors of polymerization and degradation were discussed. The developments and future trends in this area also depicted.

Key words: Biodegradable materials; Polylactic acid; Bone fractures internal fixation

中国化学会 2000 年学术会议 征文启事

根据中国化学会第 25 届理事会第一次常务理事会会议决定,于 2000 年 11 月上、中旬在北京主办“中国化学会 2000 年学术会议”。本会诚挚地希望广大会员,化学研究及教育工作者踊跃参加,有关事项如下。

一、会议主题 跨世纪的化学。

二、征文内容 分三个层次:

1. 综述:学科现状与前沿,发展趋势的展望(特邀);

2. 专论:本人系统的、创造性研究成果;

3. 原始创造性研究论文。

三、征文范围 为了便于会议的组织与操作,暂按本会学科与专业委员会分类接受论文,特别强调论文的学术性、前沿性和交叉性:

有机化学、分析化学、无机化学、高分子化学、物理化学、应用化学、化学教育、核化学与放射化学、催化、晶体化学、色谱、流变学、计算机化学、光化学、电化学、理论化学、有机固体、有机分析化学、分子有序薄膜、化学热力学及热分析等;材料科学、环境科学、生命化学、信息科学等前沿、交叉领域;化学家与产业。

四、征文要求 凡应征论文应提供本单位允许发表的推荐信、报告全文和摘要各一份。摘要为 A4 规格复印纸二页,请用中文 Word 软件录入,用激光打字机输出。输出的版芯规格为 245×165mm。摘要内容应包括:文题(三号黑体居中)、作者(四号仿宋居中)、作者单位(小四号宋体居中,含城市名称和邮政编码并用逗号分开)、主要学术贡献(五号宋体字)、关键词(自版芯左起)和主要参考文献(自版芯左起)及英文提要(文题小四号黑体居中,其他为五号字)。摘要需按上述顺序撰写,可以安排主要论据的图、表和照片。应征者需向会议提供摘要磁盘。

五、征文截止日期 征文截止日期为 2000 年 5 月 31 日(以邮戳为凭。应征论文请注明本文所属应征领域,并在论文首页右上角注明“2000'应征稿件”。凡于 2000 年 6 月前在国内外已公开发表的论文不在本次会议征文之列。

六、应征者请填写本通知所附“2000 年学术会议报名表”,每文一分,可以复制。

七、论文经评审后,通知录用结果及参加会议事宜,凡不拟采用者,恕不退稿,请作者自留底稿。

八、通讯处:北京 2709 信箱转中国化学会;邮政编码:100080;电话:010-62564020、62625584;62568157;传真:010-62568157;电子信箱:qxub@infoc3.icas.ac.cn。联系人:邱希白、王少文、白温路、方智。