

专 论

聚丙交酯及其共聚物的研究进展

崔文瑾, 贝建中, 王身国*

(中国科学院化学研究所高分子物理与化学国家重点实验室, 北京 100080)

摘要:聚丙交酯(PLA)是一种非常重要的生物医用材料, 由于它在体内可降解、无毒、安全, 在临床上得到了广泛的应用。为了适应更多、更广的医学应用, 要求对聚丙交酯的降解速度、力学性能等进行调节控制, 或者要求改善 PLA 的亲水性、生物相容性、细胞亲和性等等, 为此合成了一系列 PLA 的共聚物, 并对其性能进行了研究。本文对上述领域的研究进展进行了综述, 结合了作者常年来在 PLA 共聚物的合成与性能方面的研究, 分成四大类进行阐述: (1) 丙交酯与其它内酯类的共聚; (2) 丙交酯与聚乙二醇类大分子的共聚; (3) 丙交酯与带有功能基团单体的共聚; (4) 丙交酯与其它天然材料的共聚, 并简要地叙述其在医学领域应用的前景。

关键词:聚丙交酯; 聚丙交酯的共聚物; 亲水性; 细胞亲和性; 组织工程

引言

脂肪族聚酯, 例如聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)和聚己内酯(PCL)等等是最重要的一类生物可降解高分子材料^[1~5]。由于它们主链上含有酯键, 通过人体内的体液作用, 酯键被逐步降解, 产生的降解产物乳酸、羟基乙酸等能在体内通过三羧酸循环而最终被代谢掉, 因此这类材料具有无毒、安全、生物相容性好等优异性能^[6~10], 早在上世纪 70 年代就已经被美国 FDA 批准用于临床, 主要利用其在体内可降解吸收的特点, 用于外科修复领域和作为药物缓释系统的载体^[11~15]。其主要优点是作为外科手术的植入物, 无需二次手术将其取出也无异物反应。近年来脂肪族聚酯材料在医学领域的应用与研究得到了迅猛的发展, 对材料的性能也提出了更宽更高的要求^[16]。例如材料的降解速度需在更宽的范围内可调控, 短的需在几周内, 长的需在 1~2 年以上完成降解, 以适应人体不同组织的需要。材料的力学强度需与骨组织相匹配, 但是用于神经导管时又需材料有一定的韧性。近年来组织工程的兴起, 又将脂肪族聚酯材料应用来制备细胞支架, 作为细胞贴附、繁衍、发展成组织或器官的暂时性支撑。这样对材料提出了新的要求——必须有良好的细胞亲和性, 甚至最好具有细胞外基质的生物活性, 对细胞产生特异性结合, 具有特殊的细胞响应。由于生物医用领域需求带动了材料科学的发展, 利用高聚物合成中的共聚手段, 通过改变共聚物的成分、组成、形态结构达到改变共聚物的性能目的, 以适应生物医学领域应用的需求。脂肪族聚酯中聚丙交酯(聚乳酸 PLA)其综合性能较好、有较高的力学强度、热稳定性好、降解速度适中、良好的可加工性, 应用较广。故本文以聚丙交酯为基本组分, 详细讨论各种聚丙交酯的共聚物的合成方法、性能及其在生物医学领域的应用^[17, 18]。

按共聚物成分的不同, 聚丙交酯共聚物大致可以分为四类: (1) 与其它的内酯类单体共聚; (2) 与亲水性的大分子单体(聚乙二醇 PEG)共聚; (3) 与其它带有功能基团单体(苹果酸、氨基酸等)共聚; (4) 与其它天然材料的共聚。

1 丙交酯与其它聚内酯类单体的共聚

聚丙交酯结晶度较高、熔点高、水溶性差, 如果将乙交酯(GA)与丙交酯(LA)共聚, 所得产物 PLGA 性

基金项目:国家 973 计划(项目编号 2005CB522704)、863 计划(项目编号 2002AA205021)、国家自然科学基金委(项目编号 30370389)和科技部高技术发展中心(项目编号 CI-2003-08)资助;

作者简介:崔文瑾(1976—), 男, 河南人, 研究方向为生物医用高分子材料。

* 通讯联系人, 王身国(1942—), 男, 上海人, 中国科学院化学研究所研究员, 研究方向为生物医用高分子材料。

能将比 PLA 和 PGA 更加优良。PLGA 通常具有较低的结晶度和 T_m 。通过调节 LA 和 GA 的进料比,可对 PLGA 的降解性质进行调控。最成功的共聚物是商品手术缝合线(Vicryl® 910),其为 92mol%GA 和 8mol% LA 的 PLGA 共聚物。PLGA(LA/GA=50/50)完全是无定型的,PLGA 的降解速度较之 PLA 更加迅速并且可通过增加 GA 的含量来提高降解速度^[19]。然而,共聚物的溶解性和韧性受到其组成的限制。

以异辛酸亚锡作为催化剂,在 120℃条件下,将 L-丙交酯与 ϵ -己内酯的预聚物共聚合成 ABA 型嵌段共聚物(PLA-PCL-PLA)^[20]。由于引入了柔性链段 PCL,共聚物的结晶度得以降低。研究发现,嵌段共聚物与无规共聚物存在不同的结构。嵌段共聚物的分子链由 PLA 和 PCL 的长序列组成,无规共聚物包含许多短序列结构。因此,不同的序列结构导致共聚物不同的聚集态结构,嵌段共聚物的结晶性较强,降解速度慢,力学性能好;无规共聚物则基本呈无定型结构,降解速度快,力学性能下降。

为了进一步调节聚合物的降解速度和聚合物链的柔性,将第三组分己内酯(CL)引入 PLGA 中。聚(乙交酯-co-丙交酯-co-己内酯)三元共聚物(PGLC)可以异辛酸亚锡作为催化剂,通过将乙交酯、L-丙交酯和 ϵ -己内酯开环共聚制得^[21]。通过调节三种单体的组分比例,可以得到降解速度比 PLGA 更快的共聚物。此外,由于 PCL 的 T_g 较低,随着 CL 和 GA 含量的增加,PGLC 的 T_g 将降低。当三种组分比例为 GA/LA/CL=30/70/4 时,所得到的 PGLC 其 T_g 与人体体温相当,可以作为一类潜在的热敏型药物载体(见图 1)。

力学性能测试表明随着 CL 含量的增加,共聚物的柔性得到增加。随着 CL 成分的引入,PGLC 的断裂伸长率明显提高。由于 PGLC 的 T_g 可以低于体温,其橡胶态也有利于聚合物的快速降解。通过调节丙交酯与其它聚内酯类单体组分比例及共聚物的分子量,可以得到降解半衰期为几周至超过两年、并具有不同的物理外观和力学性质的聚内酯共聚物^[17](见表 1)。可是用这种方法,共聚物的亲水性不能得到明显改善。

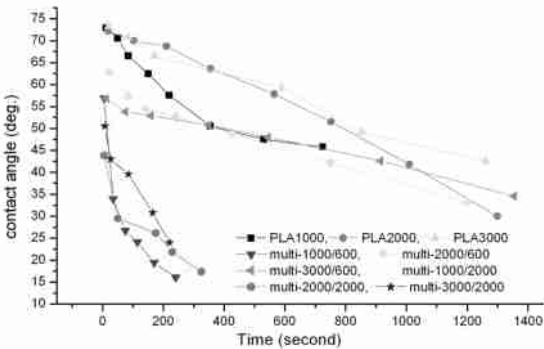


图 1 PLA 大分子单体及 PLA/PEG 多嵌段共聚物的接触角/时间曲线^[16]

Figure 1 Contact angle vs. time curves of PLA macromonomers and PLA/PEG multiblock copolymers.

表 1 各种聚内酯的体外降解速度及其性质^[22]

Table 1 In vitro degradation rates and properties of various polymers				
	$[\eta]_0$ (dl/g)	T_{50}^a (—△Wt) weeks	Tensile strength (MPa)	Physical appearance (room temp.)
PCL		Much longer	/	Solid
PLLA	13.0	~110	/	Solid
r-PGLC(10/10/80) ^{b,c}	2.14	>60	31.5	Solid, waxy
PLGA(90/10)	1.57	>50	33.9	Solid
PDLLGA(90/10)	1.16	~18	24.1	Solid
^d b-PGLC(35/35/30)	0.51	~11	11.7	Solid
PLGA(70/30)	0.95	~10	28.9	Solid
PDLLA	6.5	~10	/	Solid
r-PGLC(27/63/10)	1.53	~9	25.6	Slightly tacky, rubbery
r-PGLC(27.9/65.1/7)	1.08	8~9	/	Solid
PDLLGA(70/30)	1.10	~8	16.7	Solid
PGC(70/30)	0.98	~7	28.3	Slightly tacky
PLGA(70/30)	0.42	~6	/	Solid
r-PGLC(45/45/10)	1.12	~5	24.8	Slightly tacky, rubbery
b-PGLC(45/45/10)	0.61	4~5	22.4	Solid
r-PGLC(63/27/10)	0.46	3~4	19.7	Tacky, soft rubbery
PLGA(50/50)	0.63	~3	20.9	Solid

^a represents time for 50% weight loss of original samples;
^b The number refers to molar ratio of glycotyl (G), latyl (L), and caproxyl (C);
^c r refers to random copolymer;
^d b refers to block copolymer.

2 丙交酯与聚乙二醇类大分子的共聚

2.1 两嵌段和三嵌段 PLA-PEG 共聚物

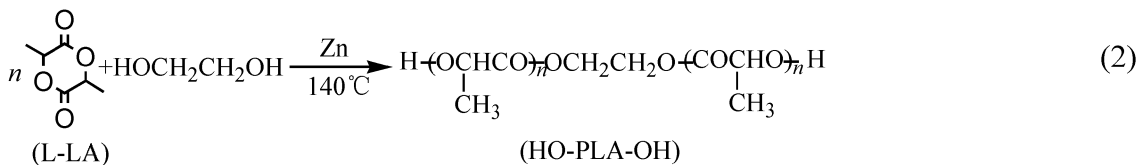
聚乙二醇是一种生物相容性好且具有优良亲水性的无毒物质,可以防止材料表面生物污染、减少蛋白质吸附和细菌贴附^[23],并且不易被免疫体系识别。用 PEG 将蛋白质改性,可以减少这些蛋白质的免疫原性和抗原性^[24]。PEG 还具有降低阿霉素毒性并增强其体内抗肿瘤活性的能力^[25]。

由于聚乙二醇易溶于水和多种有机溶剂,所以易于从身体清除,同时由于其具有两个可反应的端羟基,所以选用 PEG 作为改进共聚物亲水性和生物相容性的大分子单体。为了调节 PLA 的降解速度、亲水性、力学性能以及药物转载行为,以 Sb_2O_3 作为催化剂,在 PEG 存在条件下进行聚合反应制成聚(丙交酯-co-PEG)嵌段共聚物(PLE)^[26]。*D, L*-丙交酯与 PEG 的嵌段共聚物通过开环催化剂来制备^[27]。将 PEG 用光气处理后与 PLGA 发生缩合反应,可以合成同时包含有 PLGA 和 PEG 链段的嵌段共聚物^[28,29]。以金属氧化物和异辛酸亚锡为催化剂可以合成 PLLA-*b*-PEG 的嵌段共聚物,当以叔丁醇钾作为催化剂时,在甲苯中 80℃ 条件下可以制得该共聚物^[30,31]。

在甲苯中 70℃ 条件下,以 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 作为催化剂、PEG 为大分子引发剂通过开环聚合丙交酯可得到 PLA-PEG-PLA 三嵌段共聚物(*tri*-PLE)^[32]。还可在没有催化剂的条件下,在 120~140℃ 通过开环聚合 LA 和 PEG 制得^[33],或者通过 PLA 预聚物和 PEO 的偶联反应合成^[34]。含有不同分子量 PLA 的共聚物性质表明 PLA 和 PEG 发生了相分离,同时,PEO 链段对 PLA 链段的结晶有着显著的影响^[35]。此外,PDLLA-*b*-PEG-*b*-PDLLA 共聚物也可以以聚乙二醇钾为大分子引发剂引发阴离子聚合得到^[36]。

虽然合成了 *di*-PLE 和 *tri*-PLE,并且通过引入 PEG 成分使得聚合物的亲水性得到明显改善,但是共聚物的亲水性和分子量受到 PEG 含量和分子量的影响。由于 PEG 和 PLA 链段相容性差会导致共聚物中出现相分离,同时共聚物的 T_g 值也偏高。因此 *di*-PLE 和 *tri*-PLE 共聚物的力学性能不好、柔顺性差,需要进一步的改性。

2.2 PLA-PEG 多嵌段共聚物



反应式 1 PLA/PEG 多嵌段共聚物的合成过程^[37]

Scheme 1 Synthetic procedure of PLA/PEG multiblock copolymers.

为了克服 *di*-PLE 和 *tri*-PLE 共聚物中存在的相分离现象,以二环己基碳二亚酰为偶联剂,二甲胺基吡啶为催化剂,通过将 PLA-二醇和 PEG-二酸缩合共聚制得具有预定链段长度的 PLA-PEG 多嵌段共聚物(*m*-PLE)(见式 1)^[37],此方法合成比较麻烦,作者曾采用更为简便的方法合成多嵌段 PLE 共聚物^[37,38],第一步先合成三嵌段的 PLE 共聚物,然后以丁二酸酐为偶联剂,二环己基碳二亚胺为助剂,4-二甲胺吡啶为催化剂于室温下反应,制得 *m*-PLE。用此方法合成了一系列具有不同 PEG 链段长度和不同组成的 *m*-PLE。对比 *tri*-PLE,具有相同 PEG 链段长度和组成比例的 PLA/PEG, *m*-PLE 的本体粘度要远高于 *tri*-PLE

(见表 2)。用此方法合成得到的 *m*-PLE 的分子量要远高于已有文献所报道,从而使得 *m*-PLE 可以作为生物医用材料使用。

表 2 PLA/PEG 多嵌段共聚物及其大分子单体的分子量和[η]数据^[37]
Table 2 Molar mass and [η] data of PLA/PEG multiblock copolymers and their macro-monomers

polymer	M _w ^a /10 ³	M _n ^a /10 ³	M _w /M _n ^a	PLLA/PEG ^b	[η]/(dl·g ⁻¹)
PEG600	1.1	1.0	1.1	—	0.06
PEG2000	2.4	2.2	1.1	—	0.11
PLA1000	2.0	1.4	1.4	—	0.06
PLA2000	5.5	2.8	2.0	—	0.10
PLA3000	6.6	3.9	1.7	—	0.13
1000/600	14.3	11.0	1.3	1.04	0.28
2000/600	27.4	18.1	1.5	0.95	0.48
3000/600	30.7	20.3	1.5	1.00	0.50
1000/2000	13.2	8.6	1.5	0.86	0.33
2000/2000	16.7	11.3	1.7	0.95	0.45
3000/2000	14.9	10.3	1.5	1.08	0.38

^a Determined by GPC measurement.
^b Molar ratio of the two component segments in the copolymers, calculated from ¹H NMR spectra.

DSC 的测试结果表明,所有的 *m*-PLE 共聚物都只具有一个玻璃化转变。这表明在所有情况下,两种组分的相容性得到增强,并且共聚物中没有发生相分离现象。共聚后,PEG 和 PLA 链段的结晶度有所下降。*m*-PLE 是由许多短的 PLA 和 PEG 链段组成,无需考虑 PEG 链段的长度就可以改善许多 PLA 和 PEG 短链段之间的相容性并提高共聚物的亲水性。因此,相分离就可以避免。

以 5-氟脲嘧啶(5-Fu)作为模型药物研究 *m*-PLE 以及 PLLA 的药物释放行为发现:经过暴释后,5-Fu 从 PLLA 中的释放速度非常缓慢;对于 *m*-PLE,则随着共聚物中 PEG 含量的增加,5-Fu 的释放速度得以加快,因而可以通过调节 PEG 的含量来控制药物释放速度^[33]。

2.3 聚己内酯/聚丙交酯/聚醚(PCEL)共聚物

为了进一步改进 PLE 共聚物的性质,引入第三组分-己内酯并制得一种基于 PLA/PEG/PCL(PCEL)的共聚内酯^[39]。在没有致孔剂的条件下,用乳液-溶剂挥发法很容易制得多孔的 PCEL 微球。PEG 组分的引入导致了微球的形貌从光滑转变为多孔结构。微球孔的大小随着 PEG 组分的含量和分子量的增加而增加。通过对微球的化学组成与形态结构研究发现,在微球的固化过程中,亲水性的 PEG 链段有向于在水相聚集和膨胀的趋势,经真空冷冻干燥后就可以得到多孔结构^[40]。不同的 PCEL 组成会导致微球的形貌发生变化。随着 PEG 含量的增加,PCEL 的亲水性提高并且降解速度加快^[41]。因此,不用加入致孔剂就可以制得具有不同降解速度的多孔膜或微球状支架,这可以作为一种新型的组织工程用支架材料。

2.4 与星型聚醚共聚

在相同的分子量范围内,星型共聚物较之线型共聚物具有更多的短侧链。星型嵌段共聚物的这种空间结构有助于降低共聚物的 *T_g*、*T_m* 和结晶度。由于 PLA 在药物和其它医学领域的广泛应用,将星型或树状分子与 PLA 结合将会产生特定的聚合物结构,这具有潜在的应用价值。同线型高分子相比,树状分子具有更大的比表面积,具有更多的功能端基。许多文献报道了利用简单丰富的起始原料通过重复步骤合成由甘油和乳酸构成的脂肪族生物树状分子并对其进行了表征^[42]。用三步即可制备具有四个功能核的第三代[G³]聚(甘油-乳酸)树状分子([G³]-PGLLA)。

在 110℃ 的甲苯中,以三乙基铝为催化剂,通过溶液聚合可以合成由 A 嵌段(PLLA 或 PLGA)和星型支化聚醚(PEO)B 嵌段构成的新型星型支化 AB 嵌段共聚物。对应于线型聚合物,对星型支化 AB 共聚物作为药物载体的持续释放行为进行了研究^[43,44]。对于由直链嵌段聚合物制备的负载重组人红细胞生成素

(EPO)的微球,乳酸含量的降低会导致微球尺寸的减小和包药率的下降,以及初始药物释放的增加。由于在星型支化 PEO 中具有更多的羟基,以星型支化 PEO 取代线型 PEO 降低了 EPO 进入周围缓冲溶液的几率。

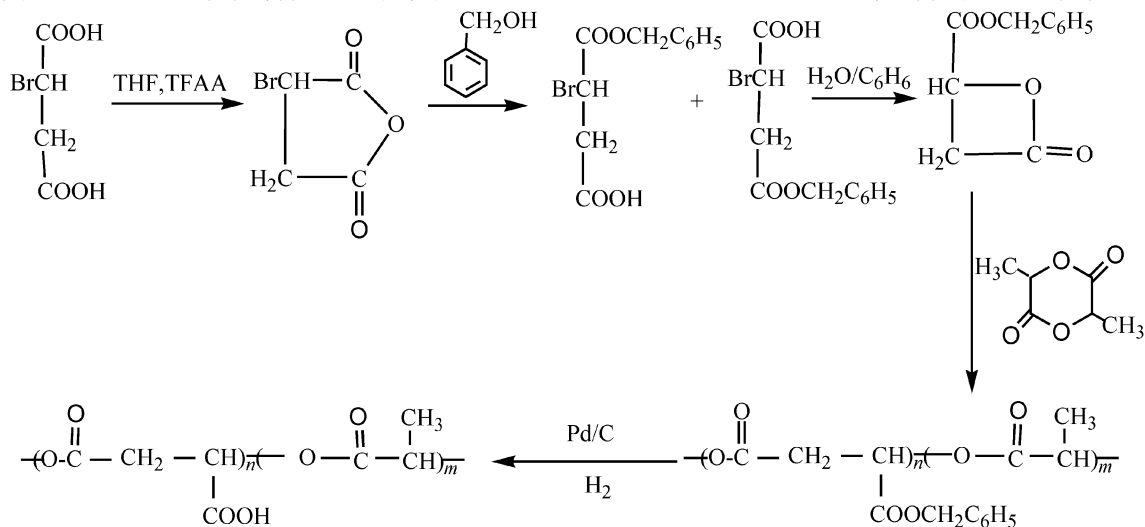
2.5 与聚酰胺胺大分子的共聚

聚酰胺胺(PAMAM)尤其是当其表面含有阴离子或中性基团时,由于其非免疫特性和低毒的性质,而成为一种优秀的生物材料^[45]。以带有端羟基的 PAMAM 作为引发剂可合成星型 PLA^[46]。高度支化的聚丙交酯由具有端氨基的 PAMAM 引发合成^[47]。由于氨基的弱反应活性,该反应相对于聚丙交酯的合成需要更高的反应温度。同具有相同 M_n 的线型 PLA 相比,PAMAM-*g*-PLA 的本体粘度要低许多,这表明 PAMAM-*g*-PLA 具有高度支化的结构。由于 PLA 链附着在 PAMAM 核上并且链的运动受阻,PAMAM 的结晶度被降低了。对比 PAMAM-*g*-PLA 和 PLA 微球的降解行为,由于星型聚合物中具有更多的短 PLA 链,PAMAM-*g*-PLA 的失重要高于对应的直链 PLA。

3 丙交酯与带有功能基团单体的共聚

3.1 聚(L-丙交酯-co-RS-β-苹果酸)

根据上述方法,可以明显改善 PLA 共聚物的亲水性和降解速度。然而,PLA 的另一个缺点是缺乏对于细胞的天然识别位点,这就需要用其它方法(例如引入细胞识别基团)进一步改进细胞的亲和性。具有侧链羧基或氨基的聚合物有助于将氨基酸、多肽和蛋白质的活性物质固定在表面上,因此具有侧链羧基的可生物降解聚苹果酸型聚合物引起了研究人员的兴趣^[48~50]。苹果酸与 α-氨基酸的共聚物是一类很好的替代 α-氨基酸的材料。以异辛酸亚锡为催化剂,通过改进的开环共聚方法合成 L-丙交酯与 RS-β-苄基苹果酸(MA)的功能化生物可降解共聚物,如式 2 所示^[51]。随着 MA 含量的增加,共聚物的分子量下降并且低于在相同条件下制备的 PLA 均聚物。聚(L-丙交酯-co-RS-β-苹果酸)中的功能化羧基可以通过调节投料中 MA 的含量进行控制。随着苹果酸含量的增加,共聚物的亲水性增强并且降解速度加快。



反应式 2 聚(L-丙交酯-co-RS-β-苹果酸)的合成路线^[51]
Scheme 2 Synthetic route of poly(L-lactide-co-RS-β-malic acid)

3.2 聚(丙交酯-氨基酸)

丙交酯与氨基酸共聚可以在聚合物侧链上引入羟基、氨基、巯基和羧基,这些活性的侧基可以进一步与多肽、蛋白质反应,将其固定以改善材料的细胞亲和性。丙交酯(或乙交酯)与氨基酸的共聚,常用的方法是首先制备环状氨基酸 2,5-二酮吗啉单体,然后在异辛酸亚锡的催化下,与丙交酯(或乙交酯)进行开环共聚。Feijen 成功地合成了甘氨酸、丙氨酸、赖氨酸、天冬氨酸和半胱氨酸等的吗啉二酮衍生物,并与丙

交酯或己内酯共聚,得到了高分子量的共聚物^[52],共聚物侧基经脱保护后可引入氨基、羧基等官能团。

4 PLA 与其它材料的共聚物

天然高分子材料通常是可生物降解的并且具有良好的生物相容性和细胞亲和性,但是由于来源问题会产生批次之间的差别。从植物、动物或人体组织分离的天然衍生材料价格也比较昂贵。因此应对天然高分子材料的优点进行研究并与合成高分子的优点结合起来。

4.1 聚丙交酯-*g*-葡聚糖

淀粉、葡聚糖等多糖由于可酶降解并具有良好的生物相容性而成为一类重要的天然可生物降解亲水性聚合物。基于淀粉的聚合物及其复合物作为生物医用材料尤其是在整形领域已进行了广泛研究^[53,54]。这类基于淀粉的聚合物已被发现无毒并且不会诱发有害的组织反应^[55,56]。以三甲基硅烷基(TMS)保护的葡聚糖作为大分子引发剂,通过本体聚合合成梳状可生物降解的聚丙交酯接枝葡聚糖共聚物(PLA-*g*-葡聚糖)^[57]。如表 3 所示,同纯的 PLA 相比,随着亲水性葡聚糖组分的引入,共聚物的亲水性得到明显的改善。这是因为随着极性端基数量的增加,具有非线性结构的梳状接枝的 PLA 亲水性得到提高。然而,由于其生产梳状结构,随着葡聚糖单元含量的增加,PLA-*g*-葡聚糖的拉伸强度会发生降低。

表 3 PLA-*g*-葡聚糖与纯的直链 PLA 主要性质对比^[57]
Table 3 Main properties of PLA-*g*-dextran copolymers in comparison with pure linear PLA

Sample	[η] (dl/g)	Glucose units (mol %)	Contact angle (deg·)		Water uptake (%)	σ(MPa)
			Before de-protection	After de-protection		
PLA- <i>g</i> -dextran-1	2.50	0.8	84.5±1.8	72.5±1.1	4.2±0.08	32.6±2.7
PLA- <i>g</i> -dextran-2	1.57	1.5	85.0±1.3	72.1±0.9	6.3±0.11	29.2±1.7
PLA- <i>g</i> -dextran-3	0.82	3.1	89.8±2.2	69.5±2.1	7.7±0.20	25.5±2.1
Linear-PLA	2.41	/	/	80.1±1.4	0.6±0.05	39.2±1.6

由于葡聚糖具有良好的细胞亲和性,细胞在 PLA-*g*-葡聚糖膜上的贴附要优于在 PLA 膜上的贴附,如图 2 所示,即通过引入葡聚糖组分使 PLA-*g*-葡聚糖的细胞亲和性得以改进。

4.2 聚丙交酯-葡聚糖共混

除了共聚方法以外,PLA 的本体性质还可以通过将其与其它物质共混来进行改性。将 PLA 与天然衍生的葡聚糖共混,可以得到一类新型可生物降解材料。此外,通过溶液浇铸/致孔剂溶出技术,可以制备海绵状的细胞支架^[58]。为了得到 PLA 与葡聚糖的均匀共混物,葡聚糖的羟基用 TMS 保护从而使得葡聚糖能够易于溶解。使用二氯甲烷与苯的混合溶剂,就可以得到 PLA 与 TMS 保护的葡聚糖的均一溶液。如图 3 所示,同纯的 PLA 相比,PLA-葡聚糖共混物的亲水性和细胞亲和性得到明显改善。

4.3 聚丙交酯-*g*-壳聚糖

壳聚糖是一类有价值的天然高分子,其具有良好的生物相容性、无毒、可生物降解,并广泛用于创口修复、药物载体、抗凝血剂以及抗肿瘤物质,但是壳聚糖的力学性质较差。为此可通过与合成高分子共聚的方法进一步改进壳聚糖的性质。具有不同侧链的壳聚糖衍生物可以满足特定的药物运载用途^[59]。在没有催化剂存在的情况下,通过将 *D, L*-乳酸接枝到壳聚糖的氨基上可以得到对 pH 敏感的物理交联的水凝胶^[60]。这种方法将合成高分子与天然高分子的优点结合在了一起。由于侧链取代-NH₂ 沿着主链无规分布,壳聚糖链之间的堆积规整性受到破坏,接枝后结晶度就出现下降。水凝胶的吸水性 with 侧链长度及取代度有关。聚(*D, L*-丙交酯)接枝于壳聚糖的梳状共聚物是在 70℃ 以三乙基铝作为催化剂通过接枝共聚制备的,可通过增加投料比中丙交酯的含量提高接枝率^[61]。

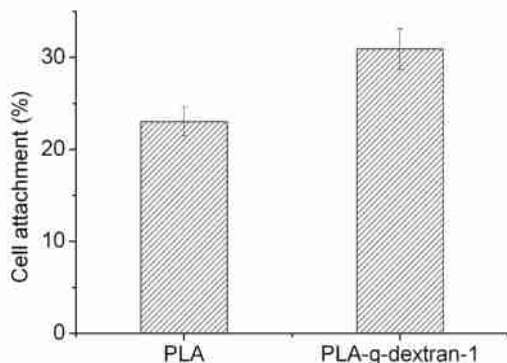


图 2 培养 2h 后鼠 3T3 成纤维细胞在纯的 PLA 和 PLA-g-葡聚糖膜上的贴附率。两组数据的统计学差异低于 0.05 ($p < 0.05$)。^[52]

Figure 2 Attaching efficiencies of mouse 3T3 fibroblasts on films fabricated from pure PLA and PLA-g-dextran-1 after being cultured for 2hr. The statistic difference between the two sets of data was below 0.05 ($p < 0.05$)

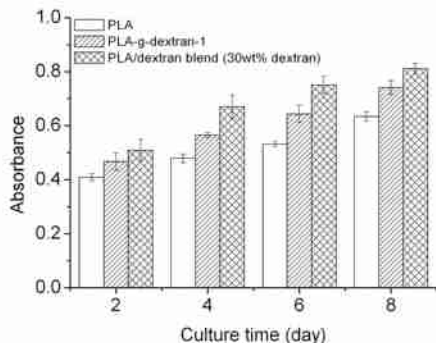


图 3 在 PLA, PLA-g-葡聚糖-1 和 PLA/葡聚糖共混物 (含 30wt% 葡聚糖) 支架上培养鼠 3T3 成纤维细胞的 MTT 评估结果。每隔一天测定的三组数据统计学差异低于 0.05 ($p < 0.05$)。^[58]

Figure 3 MIT-tetrazolium assays after mouse 3T3 fibroblasts being cultured on PLA, PLA-g-dextran-1 and PLA/dextran blend (containing 30wt% dextran) scaffolds. Formazan absorbance expressed as a function of culture time. The statistic difference between the three sets of data determined every one day was below 0.05 ($p < 0.05$)

结论

虽然 PLA 类聚合物具有许多优良的性质,但是其亲水性、生物相容性以及细胞亲和性仍旧不能满足组织工程和其它生物医学应用的具体要求。为了实现 PLA 类聚合物的更广泛的医学应用,作者通过共聚对其本体进行了改性。但这只是一种方法,比如可以通过与不同材料的共混,实现其性能的互补,以改善聚丙交酯的亲水性、生物相容性、细胞亲和性和力学性能等;或者通过物理化学方法对材料的表面进行改性,尤其是细胞与材料的相互作用发生在表面,表面改性对提高聚丙交酯的细胞亲和性特别有效,从而为该类聚合物在医学领域尤其是组织工程、药物控制释放以及其它与人类健康相关的领域提供了更加广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Uhrich K E, Cannizzaro S M, Langer R S, et al. Chem Rev, 1999, 99, 3181~3198.
- [2] Jurgens C H, Kricheldorf H R, Kreiser-Saunders I (1998). Development of a biodegradable wound covering and first clinical results, in: G. H. I. M. Walenkamp Biomaterials in Surgery (Ed.), G. Thieme-Verlag, New York, pp. 112~120.
- [3] Leenslag J W, Pennings A J, Bos R R, et al. Biomaterials, 1987, 8, 70~73.
- [4] Shi F Y, Gross R A, Rutherford D R. Micromolecules, 1996, 29, 10~17.
- [5] Shi F Y, Ashby R, Gross R A. Macromolecules, 1996, 29, 7753~7758.
- [6] Kronenthal R L. Biodegradable polymers in medicine and surgery. In: Kronenthal R L, User Z, Martin E, editors. Polymers in medicine and surgery. New York: Plenum; 1974. 119~137.
- [7] Wang S G, Cai Q, Bei J Z. Macromol Symp, 2003, 195, 263~268.
- [8] Vert M, Li S, Spenlehauer G, Guerin P. J Mater Sci Mater Med, 1992, 3, 432~446.
- [9] Marshall D. Eur Plast News, 1998(March), 23~24.
- [10] Bei J Z, Qu X, Wang S G. Beijing Biomaterial Engineering, 2005, 24 (1); 64~70.
- [11] Wang S G, Cui W J, Li G M, et al. Science in China, 2003, 46, 371~378.
- [12] Wang S G, Cai Q, Hou J W, et al. J Biomed Mater Res, 2003, 66A, 522~531.
- [13] Wang S G. Chem Commun, 1997, 2, 45~47.
- [14] Wang S G, Cai Q, Bei J Z, et al. Key Engineering Materials, 2005, 288~289, 125~128.

[15] Cui W J, Bei J Z, Wang S G, et al. J Biomed Mater Res, Part B: Appl Biomater, 2005, 73B, 171~178.

[16] Cao X, Shoichet M S. Biomaterials, 1999, 20, 329~339.

[17] Wang S G, Cui W J, Bei J Z. Anal Bioanal Chem, 2005, 381(3), 547~556.

[18] Wang S G, Cui W J, Bei J Z. J Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2005, 1 (1), 12~17.

[19] Mooney D J, Breuer M D, Mcnamara K, et al. Tissue Eng, 1995, 1, 107~118.

[20] Qian H T, Bei J Z, Wang S G. Polym Degrad Stab, 2000, 68, 423~429.

[21] Cai Q, Bei J Z, Wang S G. J Biomed Sci Polymer Edn, 2000, 11, 273~288.

[22] Wang S G, Wan Y Q, Cai Q, et al. Chem Res in Chin Univ, 2004, 20, 191~194.

[23] Deasi N P, Hubbell J A. J Biomed Mater Res, 1991, 25, 829~834.

[24] Fuertes F, Abuchowski A. J Controlled Release, 1990, 11, 139~148.

[25] Yokoyama M, Okano R, Sakurai Y, et al. Cancer Res, 1991, 51, 3229~3236.

[26] Cohn D, Younes H. J Biomed Mater Res, 1988, 22, 993~995.

[27] Deng X M, Xiong C D. J Polym Sci, Polym Lett Ed, 1990, 28, 411~416.

[28] Ferruti P, Penco M, D'Addato P, et al. Biomaterials, 1995, 16, 1423~1428.

[29] Penco M, Marcioni S, Ferruti P, et al. Biomaterials, 1996, 17, 1583~1590.

[30] Krickeldorf H R, Haack J M. Macromol Chem Phys, 1993, 194, 715~725.

[31] Krickeldorf H R, Boettcher C. Macromol Chem Macromol Symp, 1993, 73, 47~51.

[32] Stevels W M, Ankone M J K, Dijkstra P J, et al. Macromol Chem Phys, 1995, 196, 3687~3694.

[33] Cerrai P, Tricoli M, Lelli L, et al. J Mater Sci Mater Med, 1994, 5, 308~316.

[34] Cai Q, Bei J Z, Wang S G. Polym Adv Technol, 2000, 11, 156~166.

[35] Soo H E, Soo H K, Yang K H, et al. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 2002, 40, 2545~2555.

[36] Zhu Z, Xiong C, Zhang L, et al. Eur Polym J, 1999, 35, 1821~1828.

[37] Luo W J, Wang S G, Bei J Z, et al. J Appl Polym Sci, 2002, 84, 1729~1736.

[38] Chen W N, Luo W J, Wang S G, et al. Polym Adv Technol, 2003, 14, 245~253.

[39] Lang M D, Bei J Z, Wang S G. J Biomater Sci, Polym Edn, 1999, 4, 501~512.

[40] Chen D R, Chen H L, Wang S G, et al. Polym Int, 2000, 49, 269~276.

[41] Chen H L, Bei J Z, Wang S G. Polym Adv Technol, 2000, 11, 180~184.

[42] Michael A C, Mark W G. J Am Chem Soc, 2001, 123, 2905~2906.

[43] Li Y X, Kissel T. Polymer, 1998, 39, 4421~4427.

[44] Pistel K F, Bittner B, Koll H, et al. J Control Release, 1999, 59, 309~325.

[45] Roberts J C, Bhalgat M K, Zera R T. J Biomed Mater Res, 1996, 30, 53~65.

[46] Zhao Y L, Cai Q, Jiang J, et al. Polymer, 2002, 43, 5819~5825.

[47] Cai Q, Zhao Y L, Wang S G, et al. Biomacromolecules, 2003, 4, 828~834.

[48] Béar M M, Randriamhefa S, Langlois V, et al. Polymer, 2000, 41, 3705~3712.

[49] Moine L, Cammas S, Amiel C, et al. Polymer, 1997, 38, 3121~3127.

[50] Osanai S, Nakamura K. Biomaterials, 2000, 21, 867~876.

[51] He B, Bei J Z, Wang S G. Polymer, 2003, 44, 989~994.

[52] Peter J A, Veld I, Pieter J D, et al. Macromol Chem, 1992, 193, 2713~2729.

[53] Reis R L, Cunha A M. J Mater Sci Mater Med, 1995, 6, 786~792.

[54] Gomes M E, Riberio A S, Malafaya P B, et al. Biomaterials, 2001, 22, 883~889.

[55] Gomes M E, Reis R L, Cunha A M, et al. Biomaterials, 2001, 22, 1911~1917.

[56] Mendes S C, Reis R L, Bonvell Y P, et al. Biomaterials, 2001, 22, 2057~2064.

[57] Cai Q, Wan Y Q, Wang S G, et al. Biomaterials, 2003, 24, 3555~3562.

[58] Cai Q, Yang J, Wang S G, et al. Biomaterials, 2002, 23, 4483~4492.

[59] Dodane V, Vilivalam V D. Pharmaceutical applications of chitosan. Pharm Sci Tech Today, 1998, 1, 246~253.

[60] Qu X, Wirsén A, Albertsson A C. J Appl Polym Sci, 1999, 74, 3193~3202.

[61] Liu Y, Tian F, Hu K A. Carbohydr Res, 2004, 339, 845~851.

(下转第 30 页)

[24] Grynberg A. USP 4, 601, 011, 1986.

Recent Progress in MgCl_2 -supported Ziegler-Natta Catalyst for Propylene Polymerization

CUI Nan^{1,2}, HU You-liang¹

(¹ Key Laboratory of Engineering Plastics, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China;

² Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)

Abstract: The recent progress in MgCl_2 -supported Ziegler-Natta catalyst for propylene polymerization has been reviewed in this article, including the effects of electron donor on Ziegler-Natta catalyst, the models of active sites on catalyst and high-impact polypropylene alloy prepared by MgCl_2 -supported Ziegler-Natta catalyst.

Key words: Ziegler-Natta catalyst; Electron donor; Active sites

(上接第 23 页)

Research Development of Polylactide and its Copolymers

CUI Wen-jin, BEI Jian-zhong, WANG Shen-guo

(State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract: Polylactide (PLA) is a kind of important biomedical material for its biodegradability in vivo, innocuity and safe, which has obtained great application in clinic. In order to match the more complex application, it is required to control the degradation rate and mechanical properties of PLA, or to improve its hydrophilicity, biocompatibility and cell affinity etc. So a series of PLA and its copolymers were designed, synthesized and the properties were further characterized. In this paper the progress about the research field described above was reviewed. According to the authors' years of research on synthesis and properties characterization of PLA and its copolymers, the paper are classified as four categories to discuss: (1) copolymerization of lactide with other lactone-type monomers; (2) copolymerization of lactide with macromolecular monomer such as poly(ethylene glycol); (3) copolymerization of lactide with monomers with functional groups; (4) copolymerization of lactide with other natural derivative materials, and their potential applications in biomedical field were described.

Key words: Polylactide; Polylactide copolymer; Hydrophilicity; Cell affinity; Tissue engineering

《高分子通报》

2006 年 月刊 欢迎投稿 欢迎订阅

《高分子通报》是中国化学会主办的学术刊物,面向大专院校、科研人员,综合报道高分子学科动态。其内容涉及学术成就、发展动向、科技成果、教学经验和国内外信息。《高分子通报》是我国高分子界学者开展学术交流的重要园地。

为进一步促进本学科的交流与发展,缩短稿件发表周期,增加信息量,《高分子通报》于 2006 年改为月刊,每期 64 面,月底出版。定价:12 元/期,全年 12 期,共计 144 元。

欢迎广大作者、读者踊跃来稿、订阅《高分子通报》。

邮发代号:80-294

漏订的读者可在编辑部补订。

《高分子通报》编辑部