

热塑性聚氨酯生物材料的合成及表面改性进展

郭锦棠, 刘冰

(天津大学化工学院, 天津 300072)

摘要: 详细地综述了国内外聚氨酯生物材料的合成及表面改性研究的最新进展, 分析了各种聚氨酯作为生物材料的优缺点及物理与化学特性, 介绍了几种主要的表面改性途径。

关键词: 聚氨酯; 表面改性; 生物材料; 接枝; 生物活性大分子

引言

热塑性聚氨酯是由两种化学性质不相似的链段组成的嵌段共聚物, 它是一种热塑性弹性体。其特点是具有高拉伸强度和断裂伸长率, 良好的耐磨损性、抗挠曲性、耐溶剂性、耐水解性、耐微生物能力, 而且容易成型加工, 并具有性能可控的优点, 使其能在很多方面有着广泛的用途^[1], 最重要的是, 聚氨酯具有良好的组织相容性和血液相容性^[2]。自从上个世纪 50 年代, 聚氨酯作为胸部修复假体的膜材料^[3], 1967 年聚氨酯嵌段共聚物第一次被 Boretos 和 Pierce 设想作为生物材料^[4]以来, 聚氨酯的应用已经扩展到包括心脏起搏器、导管、柔韧的血管移植体、辅助心脏瓣膜等^[5]。然而, 它们在某些移植设施, 特别是某些长期移植的应用上仍受到限制, 主要是因为它们在生物环境中的相对不稳定性和并不完美的抗凝血性。一些研究已经显示聚醚聚氨酯在水解酶如木瓜蛋白酶和细胞衍生酶如胆固醇酯酶、弹性蛋白酶、羧酸酯酶等的作用下容易降解^[6,7]。相对于聚酯聚氨酯而言, 在胆固醇酯酶作用下, 聚醚聚氨酯更具有水解稳定性。此外, 聚醚聚氨酯的耐氧化潜力也已经被研究, 这些氧化过程包括金属离子氧化, 自然氧化和环境应力开裂等^[8]。已经有很多的研究工作着手改善聚氨酯的生物稳定性, 特别是软段组分的稳定性。正如其它的生物医用级聚合物材料一样, 聚氨酯在体内长期移植后也存在几个比较明显的问题, 诱导血栓、感染和钙化^[9]。为了解决这些问题, 很多研究人员都在探求开发新的生物相容的聚合物材料, 如合成新的聚氨酯和对聚氨酯的表面进行化学改性。

1 聚氨酯的合成进展

热塑性聚氨酯的化学结构可以表示为 $[\text{H-S}]_n$ (见图 1), 在应用温度下, 软段(S)呈现粘流态或橡胶态, 硬段组分则呈玻璃态或半结晶态。聚氨酯的软段一般由聚醚或聚酯多元醇构成, 极性弱, 构成材料的连续相, 赋予聚氨酯弹性, 常用的有聚酯多元醇、聚醚多元醇、聚碳酸酯二醇、聚硅氧烷二醇以及两端带有羟基的聚己内酯(PCL)、聚乳酸(PLLA)、端羟基聚丁二烯(HTPB)等。由于软段性质的差异, 这些聚氨酯的性能也有很大不同。这些聚合物既可以单独作为聚合物的软段, 又能相互混合起来合成聚氨酯。聚氨酯软段的选择, 除了考虑材料的生物稳定性外, 也需要考虑材料长期植入与组织之间的弹性匹配, 保持材料在体内的长期柔顺性^[10]。

聚氨酯硬段包括分子链中的氨基甲酸酯和扩链剂部分。由于硬段在极性、界面能等方面与软段的不相容性, 因而容易与软段形成一种微观相分离结构, 软段构成材料的连续相, 硬段作为物理交联点分散其中, 也正是这种微观相分离结构, 赋予了聚氨酯材料良好的抗凝血性^[11]。日本科学家今井庸二曾指出, 具有抗凝血性的材料应该在 0.1 到 0.2 μm 的范围内具有物理和化学上的不均匀微观结构^[12]。其根本原

作者简介: 郭锦棠(1968—), 女, 博士, 副教授, 现主要从事生物医用高分子等领域的研究工作。

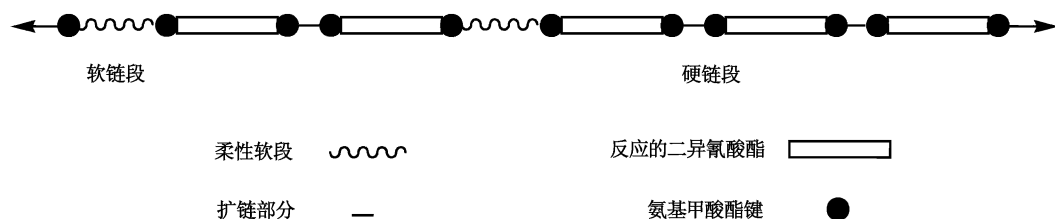


图 1 热塑性聚氨酯分子链结构示意图

Figure 1 Schematic thermoplastic polyurethane chain section

因, Nakajima 提出了覆盖控制模型的理论^[13]。当微观相分离材料与血液接触时, 立即就会吸附血浆蛋白, 但这种血浆蛋白的吸附是受材料表面微相结构所控制的, 根据表面亲水性程度的不同, 不同微区会选择吸附不同蛋白。这种特定的蛋白质吸附层不会激活血小板表面的糖蛋白, 血小板的异体识别能力就体现不出来, 从而抑制或阻止了凝血的发生。相分离的程度与软段和硬段的分子量有较大的关系, 一般来说, 在一个确定分子量的分子链中, 软段和硬段的数目越多, 材料的相容性越好。常用的异氰酸酯有芳香族的二苯基甲烷-4, 4'-二异氰酸酯(MDI)和甲苯二异氰酸酯(TDI), 但这两种化合物合成出来的聚氨酯在生理条件下降解时易生成具有致癌作用的二胺类化合物, 如 4, 4'-亚甲基双苯胺(MDA)和对苯二胺^[14, 15]。若采用脂肪族的六亚甲基二异氰酸酯(HDI)和 4, 4'-亚甲基二环己基二异氰酸酯(H₁₂MDI), 还有新型的赖氨酸基二异氰酸酯(LDI)来合成生物聚氨酯材料, 则可以保证聚氨酯的降解产物没有毒性, 但同时损失了材料的力学性能, 并且, 材料的热稳定性也降低。一是由于芳香族二异氰酸酯存在具有共轭效应的苯环, 有较强的分子内作用力, 二是芳香族二异氰酸酯的熔点高于脂肪族二异氰酸酯, 具有较高的分子间作用力。

聚氨酯扩链剂的选择主要集中在两类, 二元醇和二元胺。一般来说, 二元胺类扩链剂的活性相对于二元醇类更高, 但二元胺的生理毒性则强于二元醇类。常用的有 1, 4-丁二醇(BD)、乙二胺等。研究表明, 当用偶数的二元胺作为扩链剂时, 高分子链之间的氢键数目较多, 硬段之间排列紧密, 微观相分离明显, 血液相容性好。同时氢键较多, 也会起到一种屏蔽作用, 降低氨基甲酸酯键之间断裂的几率。如果采用功能型扩链剂, 还能为聚氨酯材料的表面改性提供一个简单方法。

1.1 聚醚型、聚酯型聚氨酯

在生物材料开发中, 相对于聚酯而言, 聚醚的应用更加广泛, 这主要是因为聚酯型聚氨酯容易水解, 在生物体内不太稳定^[16]。而聚醚型聚氨酯链中的醚键相对于酯键更稳定, 相对于聚酯型聚氨酯有着更好的耐水解性。常用的聚醚有聚氧乙烯(PEO)、聚四亚甲基醚(PTMO)、聚六亚甲基醚(PHMO)、聚八亚甲基醚(POMO)、聚十亚甲基醚(PDMO)、聚氧化丙烯(PPO)等。但大量研究已经表明, 聚醚聚氨酯在生物体内也不稳定, 容易在血液中巨嗜细胞所产生氧自由基的作用下氧化降解, 导致生理条件下的应力开裂^[17]。因此, 改善生理条件下聚氨酯的生物稳定性是聚氨酯生物材料的一个重要研究方向。对于聚氨酯形态学好的理解, 是改进聚氨酯材料的关键。很多因素都能影响聚氨酯的形态学, 如硬软段相分离程度、结晶和微区尺寸。相关研究表明, 热塑性聚氨酯的形态学和属性极大地受初始化合物的相容性、硬软嵌段组分比例、平均链段长度(包括分子量分布)、材料的热历史以及所经受力学历史的影响^[18, 19]。对于聚醚聚氨酯形态学的研究, Martin 等考察了 CH₂/O 的不同比例对聚氨酯弹性体形态学的影响, 他们分别用 PEO、PTMO、PHMO、POMO、PDMO 和 PCDO (聚 1, 6-己基碳酸酯二醇)作为聚氨酯的软段反应物, CH₂/O 比最高的聚氨酯呈现了较大的硬段微区结晶, 高的相分离程度、硬度和不透明性。POMO 基的和 PDMO 基的聚氨酯在软段微区也出现了不完全晶体^[20]。接着, Martin 又发表了他新的研究结果, 当聚醚聚氨酯中软段含量顺序下降时, 硬段微区可以由分散的填充状态变成连续的相互连接状态, 这种现象的临界硬段含量为 52%^[21]。Martin 也考虑了平均链段长度对聚氨酯形态学的影响, 发现随着软嵌段长度增加, 材料两相分离程度也增加, 微区平均距离、硬段微区有序程度、硬度和不透明性也增加^[22]。

1.2 聚碳酸酯型聚氨酯

相对于聚醚聚氨酯, 一些文献报道, 在医用材料的长期移植中, 脂肪族聚碳酸酯型聚氨酯(PCNU)有

更好的生物稳定性和生物相容性。与聚醚聚氨酯相比, PCNU 在小直径血管和内部血管治疗中, 显示出了更好的向内生长能力, 且有较低的水透过率, 后者对于永久人工心脏的制造有着极为重要的意义。同时, PCNU 也有比聚醚聚氨酯好的相混合程度, 这改进了聚醚聚氨酯的力学性能^[21]。其实, PCNU 最大的优点是比聚醚聚氨酯优秀的耐氧化稳定性, 但其水解稳定性则并没有表现出众。大量研究工作证明了 PCNU 是易于水解的, 降解的程度主要依赖于硬段相互作用的本质, 如硬段之间、硬段与碳酸酯之间的氢键、结晶程度。硬段区氢键作用越强, 结晶度越大, 水解稳定性越好。同时, 软段结晶度和相分离也扮演着相对重要的角色。一般认为, 二异氰酸酯、低聚物二醇和扩链剂在聚氨酯的生物稳定性上都有着重要作用。Tang 等用胆固醇酯酶(CE)评价了脂肪族聚碳酸酯聚氨酯的生物降解性, 他们在相同条件下选用了不同的二异氰酸酯, 结果发现, 所有合成的聚合物都易于水解降解, 依据所选二异氰酸酯的不同, 降解程度也有差异。整个聚碳酸酯聚氨酯链的水解稳定程度顺序为: 无氢键作用的碳酸酯键> 无氢键作用的氨基甲酸酯键> 氢键作用的碳酸酯键> 氢键作用的氨基甲酸酯键^[24, 25]。在单核衍生巨嗜细胞(MDM)与材料的相间, 当细胞被激活, 微环境高度酸化, MDM 诱导的碳酸酯键的水解被认为是 PCNU 降解的主要机理。Labow 等用 MDM 研究了 PCNU 的水解稳定性, 得出的结论与其它研究基本一致^[23]。也有一些文献分析了聚氨酯在体内的降解产物, 这些产物主要为具有致癌作用的二异氰酸酯二胺衍生物。因此, 有必要对聚碳酸酯型聚氨酯的体内降解产物做进一步研究, Tang 用高性能液相色谱、质谱和原子示踪的办法分离和分析了降解产物, 发现只有 MDI 基的聚合物产生了二胺衍生物, 同时也证明了 MDI 基聚合物具有最好的水解稳定性^[26]。在聚氨酯软段内碳酸酯键的酸解, 在以前聚氨酯的老化研究中已有阐述^[27]。Alexander 等的狗体内移植实验表明, 聚碳酸酯聚氨酯也具有长期移植后材料柔顺性的损失小和表面性能突出的特点^[10]。

1.3 聚硅氧烷型聚氨酯

聚二甲基硅氧烷(PDMS)也是广泛使用的生物医用材料之一, 它具有低毒、韧性好、耐氧化、热稳定性及生物相容性好的特点, 尤其极低的玻璃化温度使它应用范围很广, 其应用包括制造氧气发生器、血泵、血液透镜等, 有机硅的这些优点为它作为聚氨酯软段材料提供了可能。PDMS 基聚合物相对于其它聚合物有低的小血小板粘附和纤维蛋白沉积^[28]。Hergenrother 也报道了硅-胺键的聚氨酯比商业聚氨酯有更好的血液相容性^[29]。Benrashid 为评估聚硅氧烷型聚氨酯的热学性能、表面性能和力学性能, 采用三种不同路径, 分别利用端羟基硅油、端胺丙基硅油和二异氰酸酯及两端为二异氰酸酯的低聚物合成了聚硅氧烷型聚氨酯。相对于聚醚型聚氨酯而言, 聚硅氧烷型聚氨酯的热稳定性有了很大的提高, 拉伸强度随着有机硅含量增加而降低, 断裂伸长率则相反。这主要是因为含硅软段与硬段之间存在严重的相分离, DSC 研究也表明存在分别相对于硬段和软段的两个玻璃化转变温度^[30]。Poscault 认为软段和硬段之间的相分离是因为两种嵌段溶解度参数的差异^[31], Brunette 和 Speckhard 则认为软段和硬段之间的氢键作用也是相分离的重要原因^[32, 33]。Yu 等合成了二羟丁基的低分子量硅氧烷, 由其合成聚氨酯, 在扩链剂中引入叔胺, 进一步离子化引入磺酸根离子, 研究结果也表明聚硅氧烷型聚氨酯是高度相分离的, 同时离子化的结果对软段的玻璃化转变温度影响较小, 但加强了硬段之间的相互作用, 导致材料拉伸强度的增加^[34]。Hergenrother 等用胺基终止的聚硅氧烷制得聚硅氧烷型聚脲聚氨酯, 发现其力学性能优于有机硅型聚氨酯, 但还是不能与传统的聚醚聚氨酯相比^[29]。Lim 将不同比例的聚醚二醇和聚硅氧烷二醇作为聚氨酯软段, 实验结果证明硅链的加入对血小板和纤维蛋白的沉积都有一定改善^[28]。Chun 等则对聚硅氧烷型聚氨酯和聚丙烯聚氨酯的合金进行了研究, 他们分别采用了化学共混和物理共混的方法, 合成产物的平均分子量在 30,000 ~ 70,000 之间。化学共混聚氨酯也表现出高度的相分离, 但随着硬段含量的增加, 相分离的程度得到改善^[35]。将低分子二醇共混合成聚氨酯, Martin 考察了一系列的聚己二醇与聚硅氧烷二醇比例的影响, 尽管聚硅氧烷的加入使其力学性能相应降低, 羊体内稳定性实验表明, 当聚硅氧烷的重量分数达到 80% 时, 有较好的生物稳定性^[36]。考虑到聚合物的微相分离也严重地受聚合物分子量和分子量分布的影响, Kazama 等利用末端带有二羟基的均一尺寸聚硅氧烷合成了接枝有机硅型聚氨酯^[37]。

1.4 聚丁二烯聚氨酯

聚丁二烯聚氨酯是由端羟基聚丁二烯和二异氰酸酯反应, 并用小分子醇类或胺类扩链合成的具有弹

性体性质的聚合物。由于聚丁二烯聚氨酯软段几乎是非极性链,软段链段不能提供形成氢键所要求的电负性强的元素,氢键只能在硬段间形成,有助于硬段聚集形成硬段微相区,溶于软相中的硬段(一般是硬段尺寸较短的硬段)由于无形成氢键的条件而处于“自由态”,因此软硬段相分离较完全。在聚丁二烯聚氨酯的微观相分离结构中,硬段微区的尺寸为4~10nm,而且大部分为非晶结构^[38,39]。与其它聚氨酯相似,聚丁二烯的分子量、分子量分布、官能团数、支化程度等都会影响材料的性能。聚丁二烯官能团数和支化程度增加,将导致聚合物的交联密度、抗张强度和硬度增加,断裂伸长率下降。抗张强度、100%模量、硬度及抗撕裂强度随聚丁二烯分子量的减小而增大,而断裂伸长率随分子量的增大而增大^[40]。聚丁二烯聚氨酯既具有聚氨酯弹性体良好的性能,又具有天然橡胶好的低温柔顺性和耐水性。它在很多方面已经有了较大的应用,但目前在作为生物医学材料上仍有待进一步研究。

2 聚氨酯的表面化学改性

普遍认为,当考虑生物材料与血液或组织之间的相互作用时,材料的表面性能比其本体性能更重要。聚氨酯材料的生物稳定性研究,证明大多数关于生物降解的点和应力开裂出现在聚氨酯表面20 μ m的范围之内^[41]。血液与材料的相互作用主要出现在它们的界面上,血液相容性生物材料强烈依赖于它们的表面特征,如PTMO富集在聚氨酯的表面会导致高的凝血性。表面改性是一种不影响材料本体而改进材料性能的理想技术。根据这个原则,已经有大量的研究报道了他们对生物聚氨酯材料的表面化学改性。其表面改性的方法主要有以下几种:

2.1 引入疏水性侧链的表面改性

为改进聚氨酯弹性体表面血液相容性,减小血浆蛋白和球蛋白及血小板在材料表面的粘附,常常考虑在材料的表面引入疏水性的大分子,增加表面疏水性,减少粘附能力。如在聚醚聚氨酯分子中引入烷基链,增加白蛋白在聚氨酯表面的吸附,改善材料的血液相容性。Grasel将长链烷烃(C_{18})接枝到嵌段聚氨酯上,材料表面的疏水性增大,接枝后聚合物薄膜对白蛋白的亲合性增加^[42]。长链烷烃的接枝明显减少了由于剪切导致的白蛋白的解吸附,因而有利于提高材料表面的血液相容性。含氟聚合物改性聚氨酯也极大吸引了研究者的兴趣,主要因为含氟聚合物拥有极低的表面能,相对好的血液相容性、润滑性、不粘性、热学及氧化稳定性^[43]。而且,正是由于氟聚合物极低的表面能,他们能迁移到材料的表面增加前进接触角。已经有一些文献报道了通过这种方法在材料表面引入含有氟元素的大分子链,能够改进材料的强度损失以及表面的应力开裂现象,提高材料在生物体内的稳定性。Santerre和他的合作者在此方面做了大量的工作^[44,45],他们用一系列长链的含氟元素单官能醇,通过羟基捕获聚氨酯预聚体中二异氰酸酯基团,合成了两端为疏水性的含氟链,中间为亲水链的聚氨酯大分子(SMM),如图2所示,然后与聚氨酯材料共混。这样的大分子中的亲水链则可以作为一个锚点,起到固定于本体的作用,而含氟的烷基链部分则由于疏水性导致的不相容性迁移到材料表面,生成一个疏水性表面。SMM也可以通过与硬段之间的相互作用影响到材料的硬段化学,屏蔽易水解基团,增加PU的水解稳定性,但这种影响并不是一定的。研究表明,这样的改性方法即没有改变聚氨酯的基体本质,又具有了抗氧化水解的能力,增加了热稳定性。其表面特征与商品Teflon相似。Vaidya则设计了一种全新的材料表面结构,他们在聚氨酯预聚体的合成中采用端羟基的PEG-PDMS(聚二甲基硅氧烷)-PEG嵌段共聚物,反应一段时间后加入1,2-丙烷二醇功能基的氟碳链,最后用2,2,3,3-四氟-1,4-丁二醇作为扩链剂扩链。这种材料在聚合物-空气的界面上展现了较小的界面能,主要是氟碳链的迁移作用造成的。同时,亲水性的聚乙二醇嵌段也由于这种迁移作用分布到次表面的位置,当聚合物与水接触时,材料表面的界面能变得很大,发生一种由疏水性到亲水性的转变。这种特性可能在蛋白的选择性吸附方面有着较好的应用前景^[46]。关于氟聚合物的迁移本质,不仅依赖于它的分子量,而且也取决于其与基体相互作用的本质,以及聚合物相与相间、聚合物相与其它相间化学势的不同。

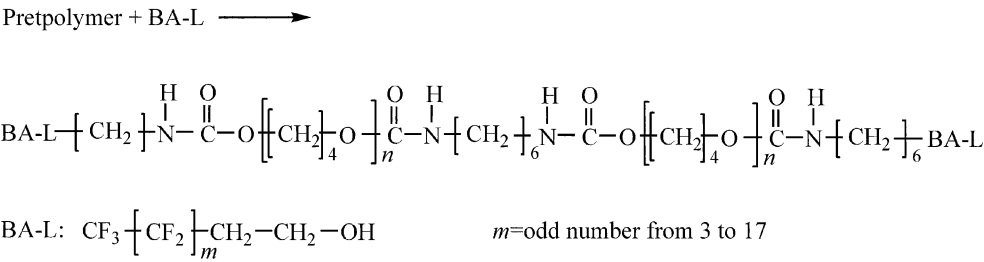


图 2 表面改性大分子的合成

Figure 2 Synthesis of a surface-modifying macromolecule(SMM)

2.2 引入亲水性侧链的表面改性

在聚醚型聚氨酯分子中引入亲水性侧链, 增加材料表面的亲水性, 能减少血浆蛋白在材料表面的吸附。极端亲水性的表面由于与界面的亲和力较大, 使界面自由能很大程度的降低, 减少了材料表面对血浆蛋白和其它多种血液有形组分的作用, 从而使材料的抗凝血性能得到改善。目前应用于聚氨酯接枝的亲水性大分子主要有聚乙烯基吡咯烷酮(PNVP)、聚乳酸(PLLA)、聚乙二醇(PEG)等。Wetzels 等用光化学方法将 PNVP 固定在聚合物表面, 体外实验表明, 对聚氨酯的血液相容性有一定的改善^[47]。Hsu 等通过等离子体诱导的方法将 L 乳酸接枝到聚氨酯的表面, 也增加了表面的亲水性, 修饰后的表面有利于人体脐带血管上皮细胞和 3T3 纤维细胞的粘附, 同时减少了血小板的粘附, 可以应用于组织工程细胞种植方面^[48]。在一系列大分子接枝中, 接枝聚乙二醇的研究更为引人注目, 主要是聚乙二醇大分子在聚氨酯表面的接枝能很大程度的改变材料的抗凝血能力。关于接枝 PEG 的抗凝血机理, Nagaoka 等通过研究认为, 由于 PEG 是一种高度亲水性和柔顺性的分子链, 因而 PEG 一方面可以与水结合形成水合 PEG 链, 以通过位阻排斥作用阻碍血液成分的吸附, 这种阻碍作用随着 PEG 分子链的增长而增大。另一方面, 水合 PEG 链的快速运动可以影响血液-材料界面的微区流体力学性质, 即与柔性 PEG 链结合的水微流阻止了蛋白质在材料表面的停滞、粘附与变形^[49]。Park 等在有机硅型聚氨酯的表面接枝上单官能度的聚乙二醇大分子, 由于 PEG 分子高的流动性, 接枝聚氨酯展现了更小的血小板粘附^[50]。

2.3 生物活性大分子对聚氨酯的表面改性

在聚醚型聚氨酯分子中引入具有生理活性的肝素分子、类肝素分子和磷脂类分子, 防止和抑制凝血酶的活化, 是聚氨酯表面改性中一种极为重要的方法。

肝素是一种磺酸多糖类物质, 它可以通过抑制多种凝血酶原的活化、阻止纤维蛋白网络的形成来防止凝血的发生。肝素引入到聚氨酯生物材料表面的方式有以下几种。

最简单的方法是共混, 在合成聚氨酯的过程中, 加入适量的肝素, 做成一种肝素的释放体系, 四氢呋喃和水的混合溶剂被认为是一种适宜的溶剂^[51]。这种材料在一定的时间内显示了良好的血液相容性, 但由于肝素的流失过快, 因而只能适用于短期的医疗应用。

由于肝素呈现阴离子的性质, 因而可以通过离子键作用键合到聚合物表面(见图 3(1))。血液相容性评价表明, 这类离子键键合的肝素化表面可以选择吸附白蛋白, 阻碍血小板粘附和活化, 有较高的抗凝血性。但通过离子键键合的方式并不能稳定、长效的固定在生物材料表面, 容易被血液中其它阴离子成分所替换。改进的方法是在聚氨酯的分子链中引入容易质子化的氮原子, 再通过氮原子质子化形成一种正电荷中心, 这样可以与肝素的负电荷中心键合, 合成肝素化表面。并可以通过控制质子化氮原子的密度和数量, 进行肝素的多点化固定, 因而可以维持一定长效的抗凝血性。

当然, 也可以将肝素通过共价键键合到生物材料的表面, 这样肝素的固定变得更加牢固(见图 3, (2)、(3)、(4))。Ito 等用带羧基的扩链剂合成一种阴离子型聚氨酯, 能选择性吸附白蛋白, 不改变所吸附血浆蛋白的构象, 抑制血小板粘附与变形, 不引起凝血系统失活, 但这种改进作用相应较弱。他们进一步将羧基与肝素用酰胺键键合, 在表面固定肝素, 这样的表面并不能提高白蛋白的选择吸附, 而且会诱发血小板的粘附和变形, 但也不会使凝血系统失活, 整体抗凝血性能表现优秀^[52]。Park 等将 PEO 接枝到商品 Biomer 的表面, 进一步键合肝素。PEO 的接枝改善了 Biomer 表面的亲水性, 肝素化表面则能有利于改善

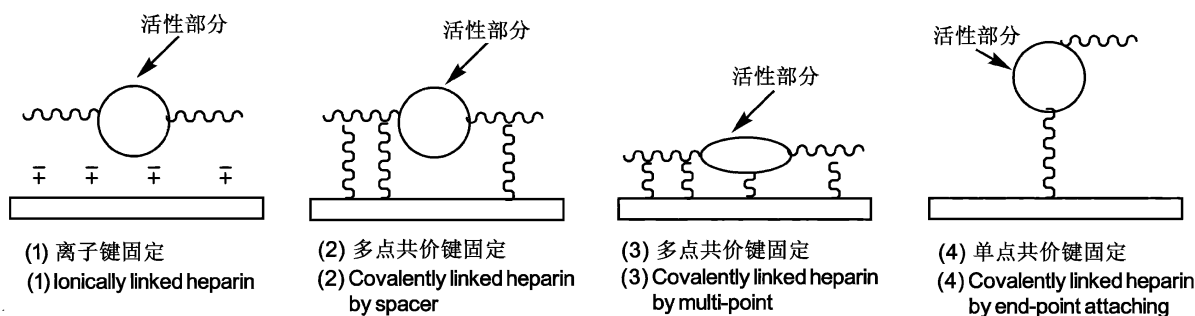


图 3 肝素固定的几种模型

Figure 3 The models of immobilization of heparin

抗凝血性。同时, PEO 链的流动性也能促使肝素活性更好的体现。这种接枝方法肝素的接枝率约为 $0.25\mu\text{g}/\text{cm}^{2[53]}$ 。Bae 等则用等离子诱导法在聚氨酯表面产生过氧基, 引发丙烯酸和甲基丙烯酸聚合, 在羧基上酰胺化接枝端氨基的聚乙二醇, 进而活化肝素的羧基以键合肝素, 接枝浓度达到了 $1.2\mu\text{g}/\text{cm}^{2[54]}$ 。Barbucci 等采用 HMDI 将聚酰胺接枝到聚氨酯上, 进而提供一种离子化的肝素表面^[55]。Han 和 Park 等则选用了先接枝 PEO 再键合肝素的方法^[56,57]。Kim 等尝试用一种新的方法增加抗凝血活性, 他们首先接枝上一种功能性化合物, 再利用二异氰酸基接枝 PEO, 进而键合肝素^[58]。相比于肝素与材料共混而言, 共价键合肝素抑制了肝素活性的发挥(见图 3(2)(3)), 这主要归因于共价键键合的肝素, 多点被牢固的固定在生物材料表面分子上, 使得其构象受到影响。而一般认为, 肝素抗凝血的原因是肝素能够与抗凝血因子 IIKAT-III 结合, 降低 AT-III 的构象转化的活化能。而 AT-III 是一种单链糖蛋白酶, 可以与凝血酶原结合, 抑制凝血的发生, 但必须经过一个缓慢的构象转化过程。肝素可以加速这个过程进行。所以, 当肝素多点被共价键键合到材料的表面时, 活性部分就有可能被包埋, 难以显示好的抗凝血活性。单点选择性固定肝素可能是一个更为有效的固定方法(见图 3(4))。如何让肝素改性聚氨酯, 既有好的抗凝血性, 又有长效性, 是生物聚氨酯材料研究中一个新的课题。

为合成好的血液相容性聚合物, 很多研究者的兴趣转移到将磷脂或卵磷脂并入聚合物。Yanada 和 Li 等分别将卵磷脂同系物引入聚氨酯的主链和侧链^[59~62], Li 等用扩链剂 2-[二(2-羟乙基)甲基氨基]乙基硬脂酸磷脂, 在聚异戊二烯聚氨酯上引入了侧链带有长烷基链的磷脂, X-Ray 散射的结果说明了软段聚异戊二烯的长度是 7.93nm , 软段层之间的距离是 0.51nm , 富含血小板的人体血浆凝血实验则发现, 相对于医用级聚氯乙烯, 磷脂修饰的聚氨酯的凝血时间延长了一倍左右^[63]。MPC (2-methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine) 化合物(见图 4)含有磷酸胆碱基团, 能吸附血浆中的磷酸酯分子, 在聚合物表面形成一层自组装膜, 减弱了与血浆蛋白之间的相互作用, 不激活血液中的有形成分, 能有效抑制血浆蛋白在材料表面粘附与血小板变形。Ishihara 将 MPC 与 *n*-丁基甲基丙烯酸酯及含有氨基甲酸酯的甲基丙烯酸酯共聚物溶于乙醇溶液后覆盖在嵌段聚氨酯表面, 证明在改进材料的表面抗凝血性上是一种有效的方法^[64]。

2.4 聚氨酯表面的负离子化

在聚醚型聚氨酯分子中引入负电性的羧酸基团或磺酸基团, 通过负电荷之间的静电排斥作用也可以减少血小板在材料表面的粘附。血液中的血红蛋白、血小板和部分血浆蛋白在血液环境中呈现负电性, 同时, 血管内壁也呈现负电性。因而, 从模拟人体功能的方向出发, 研究人员也考虑将聚氨酯材料进行表面负电性化的改性, 这可以通过给材料表面引入阴离子来解决。同时, 考虑到生物活性物质肝素良好的抗凝血性能, 肝素结构中又含有羧基和磺酸基团。因而, 很多文献都报道了表面羧基化或带有磺酸负离子的聚氨酯。Chen 等采用在扩链剂上引入离子的方法在脂肪族聚氨酯表面引入了羧酸根离子和磺酸根离子, 并且血小板粘附实验表明羧酸根离子表面显示了更好的血栓形成阻力^[65]。Okkema 等的研究则认为在相同的离子含量与非常短的血液接触时间时, 磺酸根

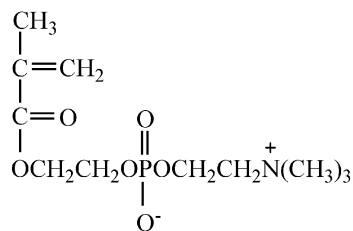


图 4 MPC 化合物的结构

Figure 4 Chemical structure of MPC compound

离子的引入能很大程度上降低血小板的沉积,但羧酸根离子对血小板粘附则没有大的影响^[69]。林思聪等在聚氨酯膜片的表面构建了磺胺两性离子结构,认为磺胺两性离子结构在热力学上不可能进入蛋白质等生物大分子天然构象的内部,与蛋白质表面上离子结构的作用力小,有利于维持其天然构象,能改善抗血小板粘附性^[67]。

2.5 表面协同改性

当一种改性方法不能达到要求时,还可以考虑协同效应的作用。Kim 等就利用末端接上磺酸根负离子的 PEO 大分子在聚氨酯表面进行接枝改性,并提出了一种所谓“纤毛模型”(见图 5)。如前所述,PEO 分子具有极度的亲水性,与血液具有极低的自由能,罕见的溶液特性,能形成水合柔韧的 PEO 链,通过分子链的运动限制和阻止血浆蛋白和血小板的停滞和粘附,同时,分子链上的负电荷又能起到一种静电的排斥作用,表现出了较好的抗凝血性能,体现一种 PEO 动能的运动性和负电荷磺化基团排斥的协同作用^[9, 68]。

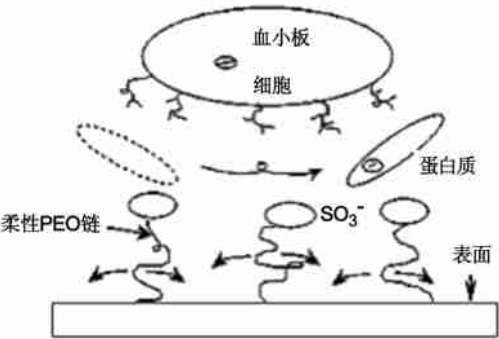


图 5 负电荷纤毛模型
Figure 5 Negative cilia model

3 结论

尽管聚氨酯的合成与表面改性研究已经取得了很多进展,但由于血液的复杂性,细胞、血液对材料反应的复杂性,血液与材料相互作用的机理并不完全清楚,材料表面结构与抗凝血性的理论研究也并不完善,很多改性的聚氨酯材料仍不能在人体内长期的使用。因而如何从分子设计的角度合成出生物稳定性和血液相容性好,且具有长期使用性的聚氨酯材料仍是一个迫切需要解决的课题。

参考文献:

[1] Gary T H. Int Biodeter & Biodegrad. 2002, 49, 245~252
[2] Lin D T, Young T H, Fang Y. Biomaterials. 2001, 22, 1521~1529
[3] Pangman W J. USP 2, 842, 775, 1958, 7 15
[4] Boretos J H, Pierce W S. Science. 1967, 158, 1481~148
[5] Stokes K, McVenes R, Anderson J M. J Biomater Appl. 1995, 9, 321~354.
[6] Stokes K, Cobian K. Biomaterials. 1982, 3, 225~231.
[7] Szycher M. J Biomater Appl. 1988, 3, 297~302
[8] Stokes K. J Biomater Appl. 1988 3, 228~259
[9] Kim Y H, Han D K, Park K D, et al. Biomaterials. 2003, 24, 2213~2223
[10] Seifalian A M, Salacinski H J, Tiwari A, et al. Biomaterials. 2003, 24, 2549~2557.
[11] 王洪祚, 杨延武. 功能高分子学报, 1989, 2, 81~86
[12] 许海燕, 孔桦, 等. 高分子材料科学与工程. 2001, 17, 167~171.
[13] Nakajima A. Kunming International Symposium on Polymericbiomaterial, Preprint, 1988, 4.
[14] Szycher M, Siciliano A A. J Biomed Mater Appl. 1991, 5, 323~338.
[15] Mazza A L, Smith C P. J Biomed Mater Res. 1984, 18, 961~968
[16] Furukawaa M, Shiikaa T, Muratab S. Polymer. 1999, 40, 1791~1798
[17] Jahangir R, McCloskey C B, McClung W G, et al. Biomaterials. 2003, 24, 121~130.
[18] Martin D J, Meijs G F, Gunatillake P A, et al. J Appl Polym Sci, 1997, 64, 803~817
[19] Wang T L, Hsieh T H. Polym Degrad and Stab, 1997, 55, 95~102
[20] Martin D J, Meijs G F, Renwick G M, et al. J Appl Polym Sci. 1996 60, 557~571.
[21] Martin D J, Meijs G F, Gunatillake P A, et al. J Appl Polym Sci. 1999 71, 937~952
[22] Martin D J, Meijs F G, Renwick G M, et al. J Appl Polym Sci. 1996, 62, 1377~1386.
[23] Labow R S, Meek E, Santerre J P. Biomaterials. 2001, 22, 3025~3033.
[24] Tang Y W, Labow R S, Santerre J P. J Biomed Mater Res. 2001, 57, 597~611

- [25] Tang Y W, Labow R S, Santerrel J P. *J Biomed Mater Res*. 2001, 56, 516~528
- [26] Tang Y W, Labow R S, Santerrel J P. *Biomaterials*. 2003, 24, 2805~2819.
- [27] Tanzi M C, Mantovani D, Petrini P, et al. *J Biomed Mater Res*. 1997, 36, 550~559.
- [28] Lim F, Yang C Z, Cooper S L. *Biomaterials*. 1994, 15, 408~416.
- [29] Hergenrother R W, Yu X H, Cooper S L. *Biomaterials*. 1994, 15, 635~640.
- [30] Benrashed R, Nelson G L. *J Polym Sci, Part A: Polym chem*, 1994, 32, 1847~1865.
- [31] Pascault J P, Camberlin Y. *Polym Commun*. 1986, 27, 230~232.
- [32] Brunette C M, Hsu S L, Rossman M, et al. *Polym Eng Sci*. 1981, 21, 668~674.
- [33] Speckhard T A, Strate G V, Gibson P E, et al. *Polym Eng Sci*. 1983, 23, 337~349.
- [34] Yu X H, Najjarajan M R, Grasel T G, et al. *J Polym Sci: Polym Phys Ed*. 1985, 23, 2319~2338.
- [35] Chun Y C, Kim K S, Shin J S. *Polym Int*. 1992, 27, 177~182.
- [36] Martin D J, Warren L A P, Gunatillake P A, et al. *Biomaterials*. 2000, 21, 1021~1029.
- [37] Kazama H, Ono T, Tezuka Y, et al. *Polymer*. 1989, 30, 553~557.
- [38] 陈清元, 陈中华, 程时远, 等. *高分子材料科学与工程*. 1998, 14, 100~103.
- [39] 陈清元, 沈家瑞, 张勇, 等. *高分子材料科学与工程*. 2000, 16, 67~70.
- [40] 全一武, 陈庆民. 聚丁二烯聚氨酯(脲), *高分子通报*. 2003, (1), 59~62.
- [41] McCarthy S J, Meijs G F, Mitchell N, et al. *Biomaterials*. 1997, 18, 1387~1409.
- [42] Grasel T G, Pierce J A, Cooper S L. *J Biomed Mater Res*. 1987, 21, 815~842.
- [43] Chapman T M. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*. 1989, 27, 1993~2005.
- [44] Tang Y W, Santerrel J P, Matsura T, et al. *J Appl Polym Sci*. 1996, 62, 1133~1145.
- [45] McCloskey C B, Yip C M, Santerrel J P. *Macromolecules*. 2002, 35, 924~933.
- [46] Vaidya A, Chaudhury M K. *J Colloid Interface Sci*. 2002, 249, 235~245.
- [47] Wetzel G M R, Kode L H. *Biomaterials*. 1999, 20, 1879~1887.
- [48] Hsu S H, Chen W C. *Biomaterials*. 2000, 21, 359~367.
- [49] Andrade J D, Nagaoka S, Cooper S, et al. *ASAIO Trans*. 1987, 33, 75~76.
- [50] Park J H, Park K D, Bae Y H. *Biomaterials*. 1999, 20, 943~953.
- [51] Lv Q, Cao C B, Zhu H S. *Biomaterials*. 2003, 24, 3915~3919.
- [52] Ito Y, Sisido M, Imanishi Y. *J Biomed Mater Res*. 1986, 20, 1157~1177.
- [53] Park K D, Piao A Z, Jacobs H J, et al. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*. 1991, 29, 725~737.
- [54] Bae J S, Seo E J, Kang I K. *Biomaterials*. 1999, 20, 529~537.
- [55] Barbucci R, Casisi G, Femuti P, et al. *Polymers*. 1985, 26, 1349~1352.
- [56] Han D K, Park K D, Ahn K D, et al. *J Biomed Mater Res Appl Biomater*. 1989, 23, 87~104.
- [57] Park K D, Kim W G, Jacobs H, et al. *J Biomed Mater Res*. 1992, 26, 739~756.
- [58] Lin S C, Jacobs A, Kim S W. *J Biomed Mater Res*. 1991, 25, 791~795.
- [59] Yamada M, Li Y J, Nakaya T. *J Macromol Sci, Pure Appl Chem*. 1995, A32, 1235~1242.
- [60] Yamada M, Li Y J, Nakaya T. *Macromol Rapid Commun*. 1995, 16, 25~30.
- [61] Li Y J, Shibata Y, Nakaya T. *Macromol Rapid Commun*. 1995, 16, 253~258.
- [62] Li Y J, Matthews K H, Kodama M, et al. *Macromol Chem Phys*. 1995, 196, 3143~3153.
- [63] Li Y J, Matthews K H, Wang Y F, et al. *J Appl Polym Sci*. 1996, 62, 687~694.
- [64] Ishihara K, Hanyuda H, Nakabayashi N. *Biomaterials*. 1995, 16, 873~879.
- [65] Chen K Y, Kuo J F, Chen C Y. *Biomaterials*. 2000, 21, 161~171.
- [66] Okkema A Z, Cooper S L. *Biomaterials*. 1991, 12, 668~76.
- [67] 袁江, 袁幼菱, 沈键, 等. *高等学校化学学报*. 2003, 24, 916~919.
- [68] Han D K, Lee N Y, Park K D, et al. *Biomaterials*. 1995, 16, 467~471.

(下转第 94 页)

对照组肿瘤体积) $\times 100\%$, 计算肿瘤生长抑制率。

参考文献:

- [1] Gabizon A A. Adv Drug Delivery Rev. 1995, 16(2): 285 ~ 294.
- [2] Zhong G G, Heidi D F, Natalya R. J Controlled Release. 2005, 102: 203 ~ 222.
- [3] Yin W K, Feng S S. Biomaterials. 2005, 26(15): 2713 ~ 2722.
- [4] Oyewumi M Q, Yokei R A, Jay M. J Controlled Release. 2004, 95(3): 613 ~ 626.
- [5] Praliba S, Zhou W Z, Panyan J. Int J Pharm. 2002, 244(1-2): 105 ~ 115.
- [6] Lobenberg R, Araujo L, Briessen H. J Controlled Release. 1998, 50(1-3): 21 ~ 30.

Study of Targeting and Controlled Release Behavior of 5-Fluorouracil-loaded PLA Ultramicon on the Treatment of Human Gastric Tumor Xenograft

MA Chun-bao¹, LIU Xiao-yan¹, CHANG Jin^{1*}, WANG Tao², ZHANG Qing-yu^{2*}

(1 *Institute of Nanobiotechnology, School of Materials Science & Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;*

2 *General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China*)

Abstract: 5-FU-loaded PLA ultramicon were prepared by a w/o/w emulsion evaporation method, and were characterized by transmission electron microscopy (TEM), particle size analyzer and UV spectrometer. The release performances of 5-FU loaded PLA ultramicon in vitro were studied. The VEGF/5-FU loaded PLA ultramicon labeled technetium-99m were injected in nude mice by tail vein to observe targeting effect and therapeutic effect. TEM observation showed ultramicon were spherical, The mean diameter was 195.2nm, and the index of polydispersity was 0.148, the drug content was 8.23%, and the encapsulation efficiency was 24.71%. There was a linear relationship between the amount of accumulative release Q and time square root $t^{1/2}$. After targeted 5-FU loaded PLA ultramicon injection 2 hours, the majority of ultramicon centralized at tumor site. In all the treatment groups, 5-FU/VEGF loaded PLA ultramicon group had best result. That demonstrated 5-FU/VEGF loaded PLA ultramicon had multiple function with inhibition of growth of blood vessel of tumor and controlled release drug in the tumor site.

Key words: Targeted ultramicon; Controlled release; VEGF monoclonal antibody; 5-Fluorouracil

(上接第 50 页)

Progress on Synthesis and Surface-modification of Thermoplastic Polyurethane

GUO Jin-tang, LIU Bing

(*School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China*)

Abstract: This paper reviewed new development of synthesis and surface-modification of polyurethane as biomaterials in details. Their advantages and disadvantages and unique physical and chemical properties of all kinds of polyurethane biomaterials were analyzed, and several critical surface-modifying methods were pointed out.

Key words: Polyurethane; Surface-modification; Grafting; Biomaterials; Bioactive macromolecule