

提高聚氨酯生物稳定性和相容性的研究进展

夏维娟, 张智华, 庾新林*

(清华大学材料科学与工程研究院, 化工系高分子研究所, 北京 100084)

摘要: 聚氨酯因其具有优异的机械性能、良好的生物稳定性和生物相容性等成为目前研究和应用广泛的一种生物高分子材料。但是作为长期植入材料, 其生物稳定性和相容性并不完美, 因此对聚氨酯材料进行改性来提高其生物稳定性和相容性已成为目前研究的重要方向。本文首先介绍了聚氨酯生物材料的结构特点, 概述了其作为生物材料的合成进展情况, 然后总结了提高聚氨酯生物稳定性和相容性的改性方法。

关键词: 聚氨酯; 生物材料; 稳定性; 生物相容性; 改性

在所有可植入人工合成高分子材料中, 具有两相结构的嵌段聚氨酯因具有高拉伸强度和断裂伸长率、良好的耐磨损性、粘结性、耐溶剂性、无毒性、易成型加工、性能可控等优点, 尤其是其良好的生物学性能^[1], 在生物医学领域占有相当重要的地位。自 1967 年聚氨酯第一次作为生物材料应用以来, 聚氨酯已广泛地应用于人工心脏辅助装置^[2]、人工血管^[3]、人工瓣膜^[4]等。虽然聚氨酯植入人体已有三十多年的历史, 但其在生物环境中仍然存在着相对不稳定性和不完美的抗凝血性。1981 年, Parins^[5]首先报道了用于心脏起搏器绝缘线的聚醚聚氨酯植入体内 12 周降解的现象。随后, Stokes^[6]详细地描述了其在体内的降解现象及机理, 并首次提出“环境应力开裂”(ESC)和“金属离子氧化”(MIO)的概念来描述聚氨酯的降解。Christenson 等^[7]总结了自己和其他研究者的工作, 并对聚氨酯的降解机理进行了详尽的论述。随着聚氨酯生物材料的广泛应用, 其生物稳定性和相容性问题也受到人们的广泛关注, 人们尝试通过多种方法改善其生物学性能。

1 聚氨酯生物材料的结构特点

从分子结构看, 聚氨酯是一种由柔性的“软段”和刚性的“硬段”交替共聚的聚合物。软段的主要类型有聚醚型和聚酯型, 还有一些有助于提高聚氨酯性能的协同聚醚或聚酯。除此外, 因聚碳酸酯型聚氨酯具有优异的性能, 也已引起人们的广泛关注^[7,8]。聚氨酯扩链剂的选择主要集中于低分子量二元醇和二元胺, 通常二元胺类扩链剂的活性比二元醇类高, 但其生理毒性强于二元醇类。目前也已开始研究使用二羟甲基丙酸及甘油磷酸胆碱等功能性扩链剂, 此扩链剂不但可以提高合成聚氨酯的力学性能, 而且可以提高其生物相容性^[9]。

研究表明, 医用聚氨酯材料的血液相容性与材料的“微相分离结构”有关。Takahara^[10,11]研究了不同软段分子量和亚甲基数目的二元胺扩链剂对嵌段聚氨酯血液相容性的影响, 证实了血液相容性与材料的微相分离结构密切相关。关于微相分离结构材料的抗凝血机理, Nikajima^[12]提出了经典的覆盖控制(capping control)模型。

Chen 等^[13]以二苯基甲烷二异氰酸酯(MDI)和 BDO 为硬段, 聚四氢呋喃醚(PTMO)为软段制得聚醚型聚氨酯, 通过对不同硬段含量和不同分子量 PTMO 的聚氨酯进行细胞增殖和血小板黏附实验研究, 表明了硬段含量高的聚氨酯有较快的细胞吸附和增殖行为, 但是其抗凝血性能较低。对于相同硬段含量的聚氨酯, PTMO 分子量为 1000 的聚氨酯比分子量为 2000 的具有更加优良的血液相容性。

基金项目: 863 项目资助(No. 2006AA02Z4D4);

作者简介: 夏维娟(1984—), 硕士研究生, 主要从事生物医用聚氨酯的合成改性研究;

* 通讯联系人: E-mail: tuoxl@mail.tsinghua.edu.cn.

2 生物稳定性聚氨酯的合成进展

2.1 聚酯型、聚醚型聚氨酯

在生物医用稳定性材料中,最初作为生物材料的是聚酯型聚氨酯,但因其在水解性,聚醚型聚氨酯(PEU)的应用反而更为广泛,其分子链中的醚键相对于酯键更加稳定,具有更好的耐水解性。作为软段的聚醚常用的有聚四亚甲基醚二醇(PTMG)、聚六亚甲基醚二醇(PHMO)、聚环氧丙烷(PPO)等。但是聚醚型聚氨酯易在血液的巨噬细胞所产生的氧自由基的作用下氧化降解,其中软段醚键的 $\alpha\text{-CH}_2$ 是最易降解的部位,从而导致生理条件下的应力开裂^[14],不适宜作长期植入材料。Zhao等^[15]采用经典的“玻璃棉- $\text{H}_2\text{O}_2/\text{CoCl}_2$ ”体系模拟体内氧化环境研究了软段为PTMG的不同硬度的聚氨酯的降解情况,结果表明,此类材料在50天内均有裂纹出现,有严重的降解现象,并且材料的预拉伸应力越大,降解越严重。

2.2 聚碳酸酯型聚氨酯

目前,具有更好力学性能和生物稳定性的聚碳酸酯型聚氨酯(PCU)引起人们的广泛关注。第一个商品化的生物稳定聚氨酯是Corvita公司开发的聚碳型聚氨酯CorethaneTM^[8],植入生物体内达3年之久,完全通过了作为人工血管的性能测试。在Zhao等的研究中,Corethane 80A和55D(两种聚碳型聚氨酯)均在90天测试阶段没有出现任何降解裂纹,较强的抵制了应力开裂,作为对比的聚醚型聚氨酯均出现了严重破坏^[15]。Santer等^[16~20]研究相同条件下用MDI和1,6-己二异氰酸酯(HDI)合成聚氨酯的胆固醇酯酶(CE)降解情况,用活性的人体巨噬细胞(MDM)评价¹⁴C标记的PCU的生物稳定性,表明所有合成物在无应力条件下都不易氧化降解,但易水解。MDM分泌的不同生理活性的物质和材料释放的可控性的物质都对材料降解有影响。虽然PCU有较好的耐氧化降解性能,但其作为生物稳定材料的水解仍是一个问题。Gunatillake^[21]提到PCU碳酸酯联接部位的水解被假设为其生物降解的主要机制。为了增强PCU的生物稳定性,有许多研究者尝试将聚硅氧烷(如倍半硅氧烷 polyhedral oligomeric silsesquioxane, POSS)引入到PCU中,通过硅氧烷纳米结构的屏蔽效应来提高聚氨酯的生物稳定性^[22,23]。

2.3 聚硅氧烷型聚氨酯

聚硅氧烷因其独特的化学结构而具有一系列优异的性能,用其改性的聚氨酯表现出良好的憎水性、硅表面富集性、低温柔顺性和优良的生物相容性等。在合成的聚硅氧烷聚氨酯中,有机硅多采用聚二甲基硅氧烷(PDMS),将其引入聚氨酯中有两种方法,一种是用PDMS封端聚氨酯,另一种是将PDMS引入聚氨酯结构的软段或硬段中,使材料具有较低的表面能,从而具有良好的生物稳定性。Lin等^[24]以PDMS和PTMO¹⁰⁰⁰作为混合软段合成聚氨酯,用血小板吸附相对指数(RIPA)评价血液相容性,研究表明,PU(PDMS)的RIPA低于PU(PTMO),血液相容性较好,Lin等认为这是在聚合阶段亲/疏水二元醇的不相容导致聚氨酯的区域分离结构,减少了血小板的吸附,并且PDMS/PTMO¹⁰⁰⁰=75/25时聚氨酯的RIPA为0.34,具有最好的血液相容性。但是,聚硅氧烷型聚氨酯存在着非极性有机硅和极性硬段复杂的相分离结构^[25,26],使合成的聚氨酯一般呈现出较弱的机械性能。研究表明,若另外加一种协同二元醇,如聚六亚甲基醚,将有效地提高有机硅和硬段的相容性^[27,28]。Wiggins等^[29]用PDMS部分代替PEU和PCU的聚醚和聚碳酸酯软段合成聚氨酯,用接触角测试和全反射红外谱(ATR-FTIR)证实了聚氨酯膜表面存在PDMS。PDMS有效地屏蔽了氧化环境对软段的降解,有利于提高聚氨酯的生物稳定性,但聚氨酯的机械性能有所降低。目前有关聚硅氧烷改进聚氨酯生物稳定性的工作已经有大量报道,并已有商品化的材料Elast-EonTM出售。

将聚硅氧烷接枝到聚氨酯表面也是改进聚氨酯生物稳定性的一种常用方法。例如,用化学反应的方法或者等离子体法将聚硅氧烷接枝到聚氨酯表面^[30~33]。接枝聚硅氧烷后的聚氨酯表面疏水性增强,同时表面粗糙度下降。

近几年,以倍半硅氧烷POSS改进聚氨酯以提高聚氨酯生物相容性的研究已引起大家的关注^[34~36]。

POSS 结构稳定,具有生物活性,添加到聚氨酯中不仅可以改进聚氨酯的强度、硬度,而且可以改善有机硅部分和聚氨酯部分的相容性。此外,POSS 的存在可以显著降低聚氨酯材料的表面能,从而减少细菌和细胞的吸附,赋予聚氨酯材料良好的生物相容性^[37~39]。

此外,以聚丁二烯作为软段的聚氨酯,因呈现出良好的水解稳定性,低温柔顺性及良好的化学稳定性等也已引起人们的关注,但是相比而言其机械性能较差,其作为生物材料应用还有待进一步研究。

3 聚氨酯材料的改性处理

聚氨酯材料具有良好的机械性能,但是作为长期植入材料,其生物稳定性和相容性并不完善,为改善其在生物方面的性能,除了对聚氨酯本身的组成与结构调节以外,更直接有效地是对聚氨酯与生物环境直接接触的表面进行改性。目前,国内外关于聚氨酯表面改性的方法很多,大体上为物理改性和化学改性(主要为化学接枝)。化学接枝主要集中在两个方面:一是接枝方法的研究,即寻找材料表面的活性点结合有效且简单的方法,如化学试剂法、等离子体法、辉光放电、电晕放电、紫外光照射法等;二是可改善材料生物相容性的化学反应单体的选择和设计。

3.1 物理方法

物理方法是以改性物和聚氨酯基体分子间的亲疏水,离子电荷及氢键等作用,将具有良好生物相容性的改性物富集到聚氨酯表面,从而改善聚氨酯表面生物相容性。

3.1.1 物理吸附 物理吸附或涂层是最为简便的生物材料表面改性技术,目前大量采用的手段是在材料表面引入亲水性物质特别是聚氧化乙烯(PEO)。因 PEO 独特的高亲水性、稳定的空间位阻效应以及在水溶液中低的表面能,可以有效抑制蛋白质和血小板的吸附^[40]。但 PEO 易溶解,容易从表面脱落,通过在疏水性聚合物材料表面物理吸附 PEO 的两亲性嵌段或接枝共聚物,可以在材料表面较为稳定地引入 PEO,由于两亲聚合物中疏水链段与聚氨酯基体之间疏水作用,使得其比 PEO 均聚物更加稳定,同时能保持 PEO 链段伸向水溶液的能力。Christina 等^[41]研究含有 PEO-2000 的嵌段共聚物 PEO-PPG-PEO 和主链分别为 PS-PAM(聚丙烯酰胺)和 PMMA-EHA(丙烯酸异辛酯)的 PEO 接枝共聚物,通过对吸附三种两亲聚合物的聚氨酯和未改性的聚氨酯的纤维蛋白原吸附研究表明,改性后的聚氨酯的纤维蛋白原吸附量降低,以 PEO 接枝改性聚氨酯最为明显。

3.1.2 物理共混 简单的物理吸附存在着吸附物长久稳定性问题,目前更多地是将改性物与聚氨酯共混,如将含有 PEO 软段的两亲共聚物和聚氨酯基体共混,可将共聚物限制在基体中,同时保证其在表面的富集。Lee 等^[42]将 PEO-PPO-PEO 三嵌段共聚物与聚氨酯共混,研究表明改性后的聚氨酯表面抗血小板黏附性提高,且随着 PEO 链段比例的增大而增大。研究表明,当用含氟基团封端的聚氨酯低聚物(SMM)与聚氨酯相混时含氟链段容易迁移到聚氨酯表面,形成一层氟化层,因含氟聚合物独特的低表面能、良好的生物相容性和稳定性、低吸水性、润滑性等,从而使氟改性聚氨酯的生物相容性大大提高。Massa 等^[43]通过研究三种 SMM 改性聚氨酯的血小板吸附和蛋白吸附,表明改性后的聚氨酯血小板吸附明显减少,并且 SMM 对蛋白质的吸附量和凝血酶原抗原决定部位的陈列均有影响。同时研究表明,将磷酸胆碱基聚合物、糖蛋白胶黏素、肝素等作为涂层或与聚氨酯共混,均可以提高聚氨酯的生物相容性^[44]。Hsu 等^[45,46]研究了纳米金或银颗粒与水性聚氨酯共混后的生物稳定性和生物相容性。结果表明,金纳米颗粒会对聚氨酯表面的微相分离产生影响,从而改变聚氨酯表面的结构和性能,并提高聚氨酯的生物稳定性和生物相容性。

3.2 化学改性

化学改性是通过化学反应使改性物和聚氨酯以化学键相连,从而使改性物具有更好的稳定性,其在聚氨酯表面改性中有广泛的应用。常用于聚氨酯表面生物相容性化学改性的主要有以下几类。

3.2.1 表面亲疏水改性 材料表面的亲/疏水性能对其生物相容性有很重要的影响,亲水性聚氨酯的表面与界面的亲和力较大,使界面自由能很大程度的降低,并且亲水性高分子具有空间排斥效应,因而能降低血浆蛋白和血小板在材料表面的黏附。聚氨酯表面改性的亲水性物质目前主要应用的有 PEO、聚丙

烯酰胺(PAM)、聚丙烯酸(PAA)、衣康酸^[47]等。其中,PEO的研究最为引人注目。关于PEO接枝的抗凝血机理,Nagaoka等^[48]认为,因PEO分子链的高度亲水性和柔顺性,其一方面可与水结合形成水合PEO链,通过位阻排斥效应阻碍血液组分的吸附,另一方面因水合PEO的高速流动性,影响了血液-材料界面的微区流体力学性质,从而阻止了蛋白质在材料表面的停滞和变性。Brash等^[49]通过氨基封端的PEO与PU基质的自由异氰酸酯化学反应,接枝上分子量为550、2000和5000的PEO,通过水接触角和XPS证实了接枝PEO的存在,吸附试验表明,随着接枝PEO链长的增加,蛋白吸附量减少,到达2000以后吸附量不再变化,与羟基封端PEO接枝的PU对比,前者显示出明显低于后者的蛋白吸附能力,这可能因为氨基封端PEO具有较高的接枝密度,研究还表明,PEO接枝的PU纤维蛋白原的吸附明显减少,抗凝血性明显提高。Chio等^[50]先用氧等离子体活化聚氨酯表面,然后在空气中形成过氧化物,并以过氧化物为引发剂,将AA(丙烯酸)接枝到聚氨酯表面,研究发现改性后的聚氨酯亲水性明显增加。

在聚氨酯表面引入疏水性分子后,材料表面能降低,与血液各组分作用减小,呈现出较好的血液相容性。在聚氨酯表面疏水改性的研究中,含氟聚合物改性聚氨酯的研究最为广泛,因含氟聚合物的许多优异性能,其和聚氨酯杂化不仅能提高聚氨酯的生物相容性,而且能够改进材料表面的应力开裂现象,提高材料的生物稳定性。Ebert等^[51]用氟聚合物表面活性端基(SME)改性PEU,通过对含量为4%~6%的改性聚氨酯12周及2年植入野兔体内的研究表明,因含氟聚合物具有较低的表面能,其容易迁移到聚氨酯表面,形成一层对体内巨噬细胞、异物巨细胞释放的氧化物和驱动裂纹产生的催化剂有阻碍作用的单分子层,因而改性后的聚氨酯有效地抑制了环境应力开裂,生物稳定性大大提高。在目前的氟化聚氨酯合成中,含氟链段的引入主要有由聚氨酯软段引入、由聚氨酯硬段引入、由扩链剂引入、作为封端剂引入和由丙烯酸酯引入几种方法。本课题组开发了一种合成含氟聚氨酯的新方法^[52],即采用聚氨酯大分子引发剂的方法在聚氨酯主链上插入含氟的甲基丙烯酸酯类单体的链段,将聚氨酯合成中的聚加成反应通过引发-转移-终止剂的插入转变为可控自由基聚合反应,并通过其可控的原理控制引入含氟链段的长度,调节氟在聚氨酯材料中的含量。

最近,一个新的发展趋势是将表面疏水改性和增强生物亲和性相结合来增强聚氨酯表面生物相容性。比如将胆固醇引入到聚氨酯中,不仅可以增加聚氨酯表面疏水性,还可以提高表面的光滑程度,从而达到增强其生物相容性的目的^[53,54]。

3.2.2 表面负电荷化 在正常的生理环境下,红细胞、白细胞和血小板等表面都带有负电荷,血管内壁也是呈电负性的,所以一般认为表面带有负电荷的材料因静电排斥作用能阻碍这些细胞的黏附而具有较好的血液相容性^[40]。因此在聚氨酯材料表面引入负电荷基团或化合物将有效地提高其生物相容性。目前研究比较多的是将羧酸或硫酸等基团引入聚氨酯表面。Qing等^[55]将PU和AA溶解于THF中,然后在玻璃板上成膜,此时AA部分共聚和固定在PU膜上,然后用SO₂等离子体技术在PU-AA膜上接枝磺酸基团,通过血液相容性评价,表明改性后的PU的抗凝血性能提高,并且研究表明磺酸和丙烯酸基团对聚氨酯血液相容性的影响并不相同。Lin等^[56]先将PU臭氧活化后接上AA,利用AA的羧基通过两种方法直接接枝右旋糖酐硫酸盐(DS)和先以水溶性壳聚糖(WSC)为中间物接枝DS,研究表明,改性后的PU凝血时间延长,血小板和蛋白吸附明显减少,有效地提高了PU的血液相容性,并且后者的效果更加明显,因为以WSC为间隔壁接枝DS不仅能增加材料的亲水性,还能够增加DS的接枝率。Jin^[57]等用辉光放电法对PU进行氧等离子体处理,然后通过表面引发原子转移自由基聚合(s-ATRP)在PU表面接枝侧链为聚乙二醇的丙烯酸酯(poly(OEGMA)),蛋白质吸附和纤维蛋白原吸附实验结果表明修饰过的PU表面吸附的人纤维蛋白原(Fg)明显低于未修饰的PU,并且吸附量随着接枝的poly(OEGMA)长度的增加而减少。

3.2.3 表面固定生物活性大分子 许多天然或合成的生物活性大分子本身就具有良好的生物相容性,将其通过共价、离子键合和交联等方式固定在聚氨酯表面将有效地改善聚氨酯的生物相容性。目前,研究较多的生物活性物质有肝素、多糖、氨基酸和磷脂等。

肝素是一种磺酸化的线型阴离子聚糖,它通过抑制凝血酶原的活化,延缓及阻止纤维蛋白的凝聚作

用而防止凝血,表面肝素化的物质显示出优良的抗凝血性能。聚氨酯表面肝素化有两种方法:物理方式和化学结合(离子键合和共价键合),物理吸附结合稳定性差,肝素容易流失,目前较多地采用化学结合。因肝素呈现阴离子的性质,可通过离子键合到聚合物表面,多通过在 PU 主链或侧链引入带正电荷的季铵盐基团来实现,但是这类离子键合的肝素极易在血液环境下被其它阴离子组分替换,存在着固定的长久稳定性问题。通过聚酰胺胺(PAMAM)表面修饰聚氨酯,适当 pH 值条件下 PAMAM 上氮原子会被质子化形成正电中心,与肝素负电中心键合,形成肝素化表面,因 PAMAM 上有众多的正电中心,这种静电吸附较单纯的季铵阳离子和肝素的作用强,吸附的不仅量多而且牢固,可以维持一定的长效凝活性^[58]。孟舒献等^[59]采用 N-甲基二乙醇胺(MDEA)为扩链剂,使 PU 阳离子化,通过 MDEA 的叔胺带有正电荷,和肝素上带负电荷的磺酸基离子键合,研究表明,阳离子化聚氨酯对肝素具有较强的吸附能力,能形成稳定的肝素化聚氨酯,血液相容性和组织相容性都大大提高。共价键合比离子键合在这些方面更具优势,但是在研究中发现如果将肝素直接固定在材料表面,会影响肝素的运动性和生物活性。因此一般是在材料表面接上柔顺性好的间隔臂(spacer),再将肝素固定在间隔臂上,PEO 是最常用的间隔臂^[55]。许乾慰等^[60]通过在 PU 上引入“空间桥梁”PVA(聚乙烯醇)和 PEO,增加了 PU 接枝肝素的活性,改性后的 PU 的血小板吸附量下降,血液相容性增加。Lin^[61]等通过低温等离子体技术(LTP)将 PAA 接枝在热塑性聚氨酯(TPU)膜上以引入功能性基团,再以一种水溶壳聚糖(WSC)为“间隔臂”引入肝素(HEP),改性后的 TPU 亲水性增加,血小板黏附和蛋白吸附明显减少,凝血时间延长,血液相容性大大改善。同时研究表明,肝素还表现出其它生物活性如抑制炎症反应和细菌繁殖等,De 等^[62]以一种二酰氨二元醇为部分扩链剂合成一种新型 PCU,因该扩链剂分子上存在着交替叔胺基和酰胺基,其通过离子作用具有键合肝素的能力,通过与两种商业医用级 PU 作对比,改性后的 PCU 细菌吸附能力明显下降。最近,Bezuidenhout^[63]等通过接枝共聚和胺化作用在聚氨酯表面形成约 2 μ m 厚的肝素凝胶层,大鼠皮下植入实验表明该改性的聚氨酯可以促进血管的形成,而不会引起额外的炎症反应;这对血管移植和细胞移植将有很大的帮助。

近些年来,人们也开始关注磷脂类物质,因它们含有亲疏水基团,且能形成脂质双分子层,具有良好的生物相容性。磷酸胆碱(PC)就是一类很重要的磷脂类物质,具有双亲水性结构,极性头部既有带正电荷又带有负电荷,可以与水分子形成非常牢固的水合层,减弱与蛋白作用,并能同时保持蛋白的天然构象。研究表明,含有 PC 基团的表面能够有效地防止蛋白质吸附和抑制血小板黏附,从而有效地减少血栓在表面的形成。Lee 等^[64]设计了一种水溶性 MPC(2-甲基丙烯酸羟乙基磷酸胆碱)聚合物,并通过 MPC 和正丁基甲基丙烯酸酯的共聚物(PMB)来改善 PU,研究表明,PMB 分子在疏水的硬段上形成孤立层,随着 PMB 浓度增加继而为网状结构,与未改性的 PU 作对比,材料的血液相容性有所改善。为了使材料表面更加生物化,人们也将生物活性物质胶原(collagen)、白明胶(gelatin)等引入聚氨酯中,以提高聚氨酯的生物相容性^[65,66]。

3.2.4 形成互穿网络 对聚氨酯的改性还可在聚氨酯材料表面形成互穿网络,将互穿网络锚定在本体材料上,也就是将两种或两种以上的聚合物相互贯穿而形成的聚合物网络体系(IPN),因这种网络间的缠绕可明显地改善体系的分散性、界面亲和性,从而提高了聚合物生物稳定性和相容性,实现性能之间互补,达到改性的目的。这种改性的方法也相对比较简单。如 Kim 等^[67]合成了 PU/PS 互穿网络结构,通过控制反应动力学条件改变材料表面形态和相分离程度,可使其具有不同的表面粗糙度,研究证明,材料表面越粗糙越容易吸附纤维蛋白原和血小板,从而调控合适条件合成表面具有相对光滑结构的 PU IPN 以提高血液相容性。他们还通过改变 PEO 链长和接枝密度合成了一系列侧链含有 PEO 的 PU/PS 互穿网络,随着 PEO 链长和接枝密度的增加,材料的亲水性增加,流动的亲水性 PEO 侧链有效地诱导和吸收水分,材料表面大量的水分在很大程度上影响了纤维蛋白原和血小板的吸附,从而使材料的血液相容性大大提高^[68]。Stachelek 等^[69]为解决 PU 表面氧化降解将抗氧化剂二叔丁基苯酚(DBP)共价连接到 PU 上,通过体外和植入老鼠体内研究,结果表明,改性后的 PU 抗生物降解性明显增强。Thatiparti^[70]等通过热引发自由基聚合合成了线性嵌段聚氨酯脲(SPUU)和交联聚 N-异丙基丙烯酸酰胺(PNiPAAm)的半

互穿网络结构(semi-IPNs),其中PNiPAAm含量为20~50%(wt),药物控释实验结果表明 semi-IPNs PU 控制的药物释放速率比普通 PU 要快,细胞粘附和分离实验结果表明 37℃时细胞在 semi-IPNs 膜上粘附和增殖,而 20℃时细胞与 semi-IPNs 膜分离。这表明通过 semi-IPNs 膜细胞可以被传递到伤口,从而提高伤口愈合的速度。

4 结束语

聚氨酯材料因其特殊的微相分离结构,赋予了它优异的力学性能、良好的生物稳定性和相容性等,作为一种生物材料已经被广泛地应用于生物医学领域,但是聚氨酯的生物稳定性和相容性仍不够理想。而这些性能与材料和生物环境直接接触的表面性质有密切的关系,如表面形态、粗糙度以及亲疏水性等。因此目前对聚氨酯表面进行相关改性以提高其生物相容性已得到了充分的重视。如今人们已通过物理吸附、共混以及化学接枝等方式引入亲/疏水基团、负电荷基团以及生物活性大分子等相关物质来提高其生物相容性。今后,在聚氨酯表面固定生物活性物质以促进有利的生化过程,并通过控制聚氨酯表面组成、表面形态,使其表面具有合适的微相分离结构等来提高其生物相容性,将是该领域研究的热点。随着探索研究的不断深入,以及先进手段的不断出现,对聚氨酯生物材料的研究和应用也会更加深入和广泛。

参考文献:

- [1] Lin D T, Yong T H, Fang Y. *Biomaterials*, 2001, 22(12): 1521.
- [2] Belanger M C, Marois Y, Roy R, Meheri Y, Wagner E, Zhang Z, King M W, Yang M J, Hahn C, Guidoin R. *Artif Organs*, 2000, 24(11): 879.
- [3] Kaibara M, Kawamoto Y, Yanagida S, Kawakami S. *Biomaterials*, 1995, 16(16): 1229.
- [4] Chandran K B, Kim S H, Han G. *J Biomech*, 1991, 24(6): 385.
- [5] Pinchuk L. *J Biomat Sci-Polym E*, 1994, 6(3): 225.
- [6] Stokes K, Urbanski P, Upton J. *J Biomat Sci-Polym E*, 1990, 1(3): 207.
- [7] Christenson E M, Anderson J M, Hittner A. *Corros Eng Sci Techn*, 2007, 42(4): 312.
- [8] 谢兴益, 钟银屏, 刘昉, 何成生, 樊翠蓉, 乐以伦. *高分子材料科学与工程*, 2000, 16(4): 22.
- [9] 李保强, 胡巧玲, 方征平, 许承威. *高分子通报*, 2003, 2: 1.
- [10] Takahara A, Tashita J, Kajiyama T, Takayanagi M, Macknight W J. *Polymer*, 1985, 26(7): 978.
- [11] Takahara A, Tashita J, Kajiyama T, Takayanagi M, Macknight W J. *Polymer*, 1985, 26(7): 987.
- [12] Nakajima A. *Kunming International Symposium on Polymeric Biomaterial. Preprint*, 1988, 4.
- [13] Chen J H, Wei J, Chang C Y, Laiw R F, Lee Y D. *J Biomed Mater Res*, 1998, 41(4): 633.
- [14] Jahangir R, McCloskey C B, Mc Clung W G, et al. *Biomaterials*, 2003, 24(1): 121.
- [15] Zhao Q H, Casasbejar J, Urbanski P, Stokes K. *J Biomed Mater Res*, 1995, 29(4): 467.
- [16] Labow R S, Meek E, Santerre J P. *Biomaterials*, 2001, 22(22): 3025.
- [17] Tang Y W, Labow R S, Santerre J P. *J Biomed Mater Res*, 2001, 56(4): 516.
- [18] Tang Y W, Labow R S, Santerre J P. *Biomaterials*, 2003, 24(17): 2805.
- [19] Tang Y W, Labow R S, Santerre J P. *Biomaterials*, 2003, 24(12): 2003.
- [20] Labow R S, Sa D, Matheson L A. *Biomaterials*, 2005, 26(35): 7357.
- [21] Gunatillake P A, Martin D J, Meijs G F, McCarthy S J, Adhikari R. *Aust J Chem*, 2003, 56(6): 545.
- [22] Seifalian A M, Kannan R Y, Salacinski H J, Odlyha M, Butler P E. *Biomaterials*, 2006, 27(9): 1971.
- [23] Cordes D B, Lickiss P D, Rataboul F. *Chem Rev*, 2010, 110(4): 2081.
- [24] Lin Y H, Chou N K, Chen K F, Ho G H, Chang C H, Wang S S, Chu S H, Hsieh K H. *Polym Int*, 2007, 56(11): 1415.
- [25] Choi T, Weksler J, Padsalgikar A, Runt J. *Polymer*, 2010, 51(19): 4375.
- [26] Choi T, Weksler J, Padsalgikar A, Hernandez R, Runt J. *Aust J Chem*, 2009, 62(8): 794.
- [27] Adhikari R, Gunatillake P A, McCarthy S J, Meijs C F. *J Appl Polym Sci*, 2000, 78(5): 1071.
- [28] Simmons A, Hyvarinen J, Odell R A, Martin D J, Gunatillake P A, Noble K R, Poole-Warren L A. *Biomaterials*, 2004, 25(20): 4887.
- [29] Wiggins M J, MacEwan M, Anderson J M, Hiltner A. *J Biomed Mater Res A*, 2004, 68A(4): 668.
- [30] Dabagh M, Abdekhodaie M J, Khorasani M T. *J Appl Polym Sci*, 2005, 98(2): 758.

- [31] 王婧, 蒋天莹, 连彦青, 虞新林. 高分子学报, 2010, 1: 15.
- [32] Shourgashti Z, Khorasani M T, Khosroshahi S M. Radiat Phys Chem, 2010, 79(9): 947.
- [33] Wang J, Xia W J, Liu K, Tuo X L. J Appl Polym Sci, in press.
- [34] Wu J A, Ge Q, Mather P T. Macromolecules, 2010, 43(18): 7637.
- [35] Knight P T, Kirk J T, Anderson J M, et al. J Biomed Mater Res A, 2010, 94A(2): 333.
- [36] Madbouly S A, Otaigbe J U. Prog Polym Sci, 2009, 34(12): 1283.
- [37] Nanda A K, Wicks D A, Madbouly S A, Otaigbe J U. Macromolecules, 2006, 39(20): 7037.
- [38] Madbouly S A, Otaigbe J U, Nanda A K, Wicks D A. Macromolecules, 2007, 40(14): 4982.
- [39] Kannan R Y, Salacinski H K, De Groot J, Clatworthy I, Bozec L, Horton M, Butler P E, Seifalian A M. Biomacromolecules, 2006, 7(1): 215.
- [40] 高长有, 马列. 医用高分子材料, 北京: 化学工业出版社, 2006, 122.
- [41] Freij-Larsson C, Jannasch P, Wesslen B. Biomaterials, 2000, 21(3): 307.
- [42] Lee J H, Ju Y M, Lee W K, Park K D, Kim Y H. J Biomed Mater Res, 1998, 40(2): 314.
- [43] Massa T M, Yang M L, Ho J Y C, Brash J L, Santerre J P. Biomaterials, 2005, 26(35): 7367.
- [44] Lü Q, Cao C B, Zhu H S. Biomaterials, 2003, 24(22): 3915.
- [45] Hsu S H, Tang C M, Tseng H J. Acta Biomater, 2008, 4(6): 1797.
- [46] Hsu S H, Tseng H J, Lin Y C. Biomaterials, 2010, 31(26): 6796.
- [47] Jiang G C, Tuo X L, Wang D R, Liu J P. React Funct Polym, 2010, 70(3): 175.
- [48] Andrade J D, Nagaoka S, Cooper S, Okano T, Kim S W. ASAIO Trans, 1987, 33(2): 75.
- [49] Archambault J G, Brash J L. Colloid Surface B, 2004, 39(1~2): 9.
- [50] Choi H S, Kim Y S, Zhang Y, Tang S, Myung S W, Shin B C. Surf Coat Tech, 2004, 182(1): 55.
- [51] Ebert M, Ward B, Anderson J, McVenes R, Stokes K. J Biomed Mater Res, 2005, 75A(1): 175.
- [52] Jiang G C, Tuo X L, Wang D R, Li Q. J Polym Sci Pol Chem, 2009, 47(13): 3248.
- [53] Stachelek S J, Alferiev I, Choi H, Kronsteiner A, Uttayarat P, Gooch K J, Composto R J, Chen I W, Hebbel R P, Levy R J. J Biomed Mater Res, 2005, 72 A(2): 200.
- [54] Ueda M, Alferiev I S, Simons S B, Hebbel R P, Levy R J, Stachelek S J. biomaterials, 2010, 31(25): 6394.
- [55] Lü Q, Cao C B, Zhu H S. J Mater Sci, 2004, 15(5): 607.
- [56] Lin W C, Yu D G, Yang M C. Colloid Surface B, 2005, 44(2~3): 82.
- [57] Jin Z L, Feng W, Zhu S P, Sheardown H, Brash J L. J Biomat Sci-Polym E, 2010, 21(10): 1331.
- [58] 计剑, 邱永兴, 俞小洁, 封麟先. 功能高分子学报, 1995, 8(2): 225.
- [59] 孟舒献, 温晓娜, 冯亚青, 顾汉卿. 生物医学工程学杂志, 2004, 21(4): 597.
- [60] 许乾慰, 肖世英. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(13): 2415.
- [61] Lin W C, Tseng C H, Yang M C. Macromol Biosci, 2005, 5(10): 1013.
- [62] De Nardo L, Fare S, Di Matteo V, Cipolla E, Saino E, Visai L, Speziale P, Tanzi M C. J Mater Sci-Mater M, 2007, 18(11): 2109.
- [63] Bezuidenhout D, Davies N, Black M, Schmidt C, Oosthuysen A, Zilla P. J Biomater Appl, 2010, 24(5): 401.
- [64] Lee I, Kobayashi K, Sun H Y, Takatani S, Zhong L G. J Biomed Mater Res A, 2007, 82A(2): 316.
- [65] Li Y H, Huang Y D. J Appl Polym Sci, 2006, 99(4): 1832.
- [66] Zhu Y B, Gao C Y, He T, Shen J C. Biomaterials, 2004, 25(3): 423.
- [67] Kim J H, Kim S C. J Appl Polym Sci, 2002, 84(2): 379.
- [68] Kim J H, Kim S C. Biomaterials, 2002, 23(9): 2015.
- [69] Stachelek S J, Alferiev I, Fulmer J, Ischiropoulos H, Levy R J. J Biomed Mater Res A, 2007, 82A(4): 1004.
- [70] Reddy T T, Kano A, Maruyama A, Hadano M, Takahara A. J Biomed Mater Res B, 2009, 88B(1): 32.

Research Progress in Improving Biological Stability and Compatibility of Polyurethane

XIA Wei-juan, ZHANG Zhi-hua, TUO Xin-lin

(School of Materials Science and Engineering, Department of Chemical Engineering,
Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract: Polyurethane is the most widely studied and applied biomaterial for its excellent mechanical properties, good stability and reasonable biocompatibility at present. But its unsatisfactory biostability and biocompatibility result in limitation of application in the biomaterial fields. Because the biocompatibility of materials is positively correlated with its surface properties, the modification of the surface of polyurethane has been as an important research direction in the area. This paper introduces the structure characteristics and the development of synthesis of polyurethane as biomaterials. All kinds of them were analyzed in details. Then the modification methods of enhancing biostability and biocompatibility of polyurethane biomaterials were discussed.

Key words: Polyurethane; Biomaterials; Modification; Biocompatibility