

专 论

生物降解高分子 —— 一类重要的生物材料

1. 脂肪族聚酯的自体改性

王身国*

(中国科学院化学研究所, 北京 100190)

摘要: 生物降解高分子作为一类重要的生物医用材料而被广泛关注; 脂肪族聚酯则因所具的许多优良性能而更已成为研究和应用最多的一类生物降解高分子。本文通过 78 篇参考文献, 回顾和小结为化学研究所为改进脂肪族均聚酯亲水性、降解速率、生物相容性等方面所存在的缺陷而开展的自体改性工作。文中报道了采用共聚和共混改性而形成的新脂肪族聚酯高分子, 以及改性后聚酯高分子所呈现的新性能和新功能。通过对脂肪族聚酯的自体改性, 既提高了脂肪族聚酯的性能, 又增加了脂肪族聚酯的品种, 可为不同生物医学应用的需要提供更多可被选择的生物降解高分子材料。

关键词: 生物材料; 生物降解高分子; 脂肪族聚酯; 自体改性; 降解速率

引言

中国科学院化学研究所建所至今已经整整五十五周年了, 从建所起就作为化学所主要研究方向的高分子研究在以王葆仁先生、钱人元先生等老一辈科学家的领导和全体科研人员的努力下, 已经发展为如今集高分子物理与化学的基础研究和应用基础研究, 其中包括杂环高分子、有机硅高分子、耐高温高分子、光电高分子、功能高分子、生物医用高分子等等几乎所有种类高分子的整个高分子领域的研究。

可以认为“生物医用高分子”是上世纪七、八十年代、随着高分子科学的发展而渐渐从“功能高分子”范畴中分离出来的新分枝, 而本人正好有幸亲历了我所生物医用高分子研究发展的全过程, 参与了从抗凝血高分子研究^[1~3]起, 到如今以生物降解高分子为主, 包括高分子合成与改性^[4~6]、高分子组成、结构同性能的关系^[7~9]、高分子的表面改性^[10~12]等研究, 并在医学研究单位的协作和配合下, 开展了将各种生物医用高分子应用于药物释放体系^[13~15]、器官与组织修复重建^[16~18], 以及皮肤^[19]、骨^[20]、软骨^[21]、角膜^[22]、周围神经^[23]、脊髓^[24]等组织工程的研究, 致使如今化学所成为国内主要的生物医用高分子研究单位之一, 并且通过与日本的早稻田大学^[25]、工学院大学和日本大学^[26], 加拿大的 Laval 大学^[27], 爱尔兰的爱尔兰国立高威大学^[28], 法国的国家科研中心^[29], 香港的中文大学^[30]等等境外大学和研究单位的合作研究, 以及参与国际学术组织和刊物的工作, 使化学所成为在国际上也具有一定知名度的生物医用高分子研究单位之一。所以, 本人深为能参予化学所生物医用高分子的研究并且有所作为而感到高兴和欣慰。

收稿: 2011-07-29;

基金项目: 科技部 973 计划项目(G1999054305, G1999054306, 2003CB615603, 2005CB522704); 科技部 863 计划项目(2002AA2Z3136, 2002AA205021, 2003DFB04808); 国家自然科学基金委项目(59573018, 59773022, 598550250310205095, 30370389, 00450210029, 0739011DZ1, 20574074, 20804049); 北京市科委重点课题(H060920050630)等;

作者简介: 王身国(1942—), 男, 博士, 研究员, 主要从事生物降解高分子合成、改性和结构性能关系, 以及组织工程和药物控释研究。生物材料科学与工程国际 Fellow (IFBSE)、日本纯粹和应用配位化学研究会名誉会员, 现任 Biomaterials 副主编、丹麦 Aalborg 大学医学院合作教授; 中国科学院研究生院教授、中国生物材料委员会委员、中国生物医学工程学会生物材料分会委员、组织工程分会委员等学会职务;

*通讯联系人; E-mail: wangsg@iccas.ac.cn.

作为一名 1964 年由国家统一分配来所工作的大学毕业生,有幸能在化学所亲耳聆听王葆仁先生、钱人元先生等老一辈科学家的讲课和报告,学习他们的学术观点和思想;本人更有幸还曾一度能与这两位大家同组共事,直接接受到他们的学术指导,所以对他们的渊博的学识、严谨的学风和一丝不苟的科研态度更是印象深刻、受益匪浅。值此化学所建所 55 周年之际撰写本文,回顾我所生物医用高分子研究的发展过程,既是对我国、我所高分子学科奠基人王葆仁先生、钱人元先生等老一辈科学家的纪念,同时也想以此对曾一起参与化学所生物医用高分子研究、并为之做出过贡献的所有同事和海内外同仁表示衷心的感谢。

1 生物医用材料、生物医用高分子和生物降解高分子

生物医用材料一般简称为“生物材料”,国际标准化组织(ISO)对生物材料所作的定义是“以医疗为目的、用于同活组织接触以形成功能的材料,包括具有生物相容性的或生物降解的材料”。由于生物材料是用于诊断、治疗、修复或替换人体损伤组织和器官的材料,它们在实际应用时都会直接或间接地与机体组织相接触,因此材料的生物安全性——即材料的生物相容性(包括组织相容性和血液相容性)是关系到该材料能否被认可为生物材料的关键;此外,材料的加工性能、耐灭菌性能,以及材料的生物可降解性能和力学性能等则会关系到该材料能否真正在生物医学领域得到应用。因此,生物材料的研究是一项跨学科、跨专业的研究,而且必须经过从实验室到扩大试验、应用开发试验,以及从体外试验到动物试验,再进一步进行临床试验这样漫长而严格的测试过程,在得到具有统计学意义的临床结果可以证明其安全性和有效性后,才能获得国家食品药品监督管理局(SFDA)颁发的允许临床试验的批件以及进一步的准予投产的批件,这样才算具备了可以合法生产和应用的资格。因此,生物材料从研究到生产是一个耗时极长、费用极高、要求极严的漫长过程。

生物材料的应用主要是作为制备医疗器械和药物制剂的原材料,根据它们具体的应用部位可以分为(1)体内(*in vivo*)应用:如人工心瓣、人工血管、人工皮肤、人工角膜、人工关节、人工骨等人工器官和组织工程支架,齿科修复矫正材料,吻合器和缝合线等修复用器械,以及药物的载体等等;(2)半体内(*ex vivo*)应用:即一般置于体外,但应用时会与体内呼吸系统、血液循环系统或体液相连接的应用,如人工胃、肺、导管、透析器、透析膜、接触眼镜等;(3)体外(*in vitro*)应用:如一般的医疗器械、酶、抗体、细胞、激素等的担体,分离材料,人工代谢器,生物传感器等等。对不同部位应用的生物材料所要求的性能规定是不相同的;由于体内的生理环境最为复杂,因此对体内应用的生物材料的性能规定也是最高、最苛刻的。鉴于生物材料是制备医疗器械和药物制剂不可缺少的材料,而每一种新的生物材料出现又可能会引发医疗器械和药物制剂的革新和革命,因此可以认为“生物材料是医疗器械和药物制剂革新的动力”。所以,一个国家只有生物材料的产业化得到了发展,它的医疗器械和药物制造产业才可能得到发展。由于生物材料的产业化又会伴随极为丰厚的经济效益,因此一些先进国家或城市都将生物材料产业作为该国或该市的主要产业和经济来源^[31]。

生物材料的种类繁多,包括天然材料和合成材料、金属材料和非金属材料、有机材料和无机材料、高分子材料和小分子材料等等不同性状的材料,有时它们也被分别称为生物医用金属材料、生物医用陶瓷材料、生物医用高分子材料和生物医用复合材料等等。所以说,生物医用高分子(Biomedical Polymer)只是生物材料中的一个大类,是用于诊断、治疗或替代人体组织、器官或增进其功能的高分子材料。根据生物医用高分子材料的来源,可分为天然生物医用高分子材料和合成生物医用高分子材料;而根据材料的组成,又可分为单一生物医用高分子材料和复合生物医用高分子材料,包括有机/无机复合生物医用高分子材料、金属复合生物医用高分子材料、天然高分子/合成高分子复合生物医用高分子材料等;根据材料对生物环境的稳定性,则又可分为生物惰性医用高分子材料和生物可降解医用高分子材料等等^[32]。

生物降解高分子材料是指在生理环境下,能自动断链、从大分子变成小分子、由不溶解变成可溶解,从而能逐渐被机体代谢或吸收的高分子所组成的材料。目前研究和应用较多天然生物降解高分子有甲壳素、壳聚糖、海藻酸盐、胶原蛋白、葡聚糖、透明质酸、明胶、琼脂等;合成生物降解高分子有脂肪族聚酯、聚酸酐、聚磷酸酯、聚原酯等。由于生物降解高分子在体内可以降解、而后可被机体代谢或吸收,不会在体

内残留,因此可以不需再手术取出而避免异物反应的发生;将它们用作药物载体时还可望实现药物的恒速释放,因此成为颇受材料学家、药物学家和临床医学家青睐的一种生物医用材料。

脂肪族聚酯,如聚丙交酯(简称 PLA,亦称聚乳酸或聚羟丙酸)、聚乙交酯(简称 PGA,亦称聚羟乙酸)和聚己内酯(简称 PCL)以及它们间的共聚物是一类最重要的合成生物降解高分子^[33],它们兼具可调的生物降解性能、良好的生物相容性能、优良的加工性能和可灭菌性能。与天然高分子材料相比,它们具有较好的力学性能、优良的质量重现性和较为低廉的价格。由于它们分子主链中含有的大量酯键,能在体内的体液作用下发生水解,使高分子链断裂、降解。而生成的低分子量降解产物无毒,可以被吞噬细胞吞灭、或进一步降解为单体乳酸、乙醇酸或 6-羟基己酸后,进一步参与体内的三羧酸循环或柠檬酸循环被代谢成水和二氧化碳吸收或排出体外,从而可以完全从体内消除^[34],因此 PLA、PGA、PCL 等已被包括我国在内的许多国家的食品和药物管理局(FDA)批准为允许植入体内的生物材料,从而使脂肪族聚酯成为国际上最受关注的合成类生物降解高分子,也成为我们的研究对象。

2 脂肪族聚酯本体改性的必要

PLA、PGA 等脂肪族聚酯虽然具有诸多优点,而且已经成为临床实际应用最多、也是重要的合成类生物医用高分子,但是由于它们的酸性降解产物可能会导致无菌性炎症、以及由于降解太慢,它们的残片可能会导致异物反应等生物不相容性反应,以至于有些非高分子专业人员将此作为拒绝和排斥在医学领域使用脂肪族聚酯的理由。因此,要在医学领域使用脂肪族聚酯,必须很好地分析和回答:(1)既然脂肪族聚酯的生物相容性存在这样的问题,为什么还能够获得我国及许多国家 FDA 的批准而允许作为植入体内的生物材料?(2)这些生物不相容性的反应究竟是什么原因引起的?答案很简单:(1)如果使用合适的脂肪族聚酯是不会发生生物不相容反应的,所以可以允许作为植入体内的生物材料;(2)如果使用了不合适的脂肪族聚酯,就可能由于酸性降解产物的积聚而导致无菌性炎症,或者由于形成了降解缓慢的残片而导致异物反应。

问题的关键就在于对脂肪族聚酯的选择。

首先,什么是“合适的”脂肪族聚酯?从脂肪族聚酯的降解机理可知:PLA 与 PGA 的最终降解产物分别是乳酸和乙醇酸,而它们都是人体中本来就存在的物质;人体每天都在产生这些物质,而后又不断地在代谢这些物质。只是在通常的情况下,由于它们在体内的产生速率与代谢速率相平衡、不在体内发生积聚,因此人们没有任何不适的感觉;但是如果人们突然进行了一次激烈的运动,例如突然跑一次长跑,肌肉和关节部位由于高活动量就会产生大量的乳酸,造成乳酸的产生速率高于乳酸的代谢速率,使多余的乳酸在肌肉和关节部位积聚,导致该局部微环境 pH 值下降,从而引起肌肉和关节部位的疼痛感等生物不相容的反应;严重时还会导致免疫力的抑制和损害,使健康受到危害。因此,为了避免由于运动过度而引起肌肉与关节疼痛的生物不相容反应,就应该注意运动量的适度;从学术意义上讲,就是保证乳酸的产生速率与代谢速率间的平衡不被破坏。

同样,由于医用目的植入体内的脂肪族聚酯所引发的无菌性炎症和异物反应也是由于所选用的脂肪族聚酯不合适、使其在体内的降解速率与代谢速率不能平衡所引起的。当脂肪族聚酯降解速率过快时,就会由于酸性降解物质的积聚、体内局部 pH 值下降而引起无菌性炎症;而当脂肪族聚酯分子量太大、结晶度过高时,最终就会形成降解速率极慢的高结晶度残片,从而成为异物而导致异物反应。因此为了避免因为植入不合适的脂肪族聚酯而引起无菌性炎症或异物反应等生物不相容反应,就必须选用合适的脂肪族聚酯,即选用降解速率和其它性能都符合应用要求的脂肪族聚酯;一定不能存在“他人能用的材料我亦能用”、以及“A 场合能用的材料 B 场合也一定能用”的误解。为此,对于非高分子专业的使用者,就应加强与高分子专业人员的交流和讨论、增加对脂肪族聚酯的了解,以期可以少走弯路、正确选材。而对于高分子专业人员,如何利用专业知识起好参谋作用,则应该是义不容辞的责任;除此之外,对于高分子专业人员而言,更重要的责任应该是解决如何提供更多、更好具有不同降解速率和其它性能的脂肪族聚酯等生物医用高分子材料供使用者选择的问题。

实践表明,不同应用目的和使用环境的医用产品对材料的性能要求是很不相同的,就以医用缝合线、骨钉、组织工程的细胞支架和植入药物载体为例,有的要求脂肪族聚酯的降解速率快、有的要求降解速率慢,有的要求材料的力学强度高、有的要求力学强度低(见表 1)等等。实际上,由于每一种高分子材料的降解速率和力学强度等性能基本上是由它的组成、结构和分子量等所决定的,所以每一种具体的高分子材料的性能基本上是一定的、调节范围非常有限。不存在、也不可能存在某种可以适用于所有医用目的和环境的生物医用高分子材料。因此,如何利用高分子知识去制备、改进、创造具有不同降解速率、不同力学性能和其它性能的生物医用高分子材料,以满足不同生物医学应用的需要,就成为高分子专业人员的主要职责。这可能也就是为什么生物医学领域是一门跨学科、跨专业的研究领域,必须在不同学科、不同专业人员的相互合作和密切配合下才能取得成功的原因吧!

表 1 不同医学应用生物降解高分子的性能要求

Table 1 The different performance requirements of biodegradable polymer depended on different medical applications

Applications	Performance requirements	
	Mechanical strength	Degradation rate
Sutures	High	Fast
Bone screw	High	Slow
Cell scaffold	Low	Fast
Drug carry	Low	Slow

脂肪族聚酯作为一种生物降解高分子,最重要的性能就是降解性能,具体指标就是降解速率。根据脂肪族聚酯高分子是由于分子主链中的酯键水解、导致高分子链断裂的降解机理,影响脂肪族聚酯降解的关键因素就是高分子中亲水性基团的种类、含量,以及高分子的分子量和聚集态结构。我们的研究表明:结晶度程度高的脂肪族聚酯因为分子排列规整、结构紧密,水分子难以进入,所以降解速率低;而无定形和结晶度程度低的脂肪族聚酯则由于分子间呈无规排列、结构疏松,水分子容易进入,所以降解速率大大提高。对于一般的部分结晶脂肪族聚酯,由于其中无定形和结晶程度低的部分降解快,致使残存高分子的结晶程度逐渐升高,而降解速率则越来越慢^[39]。正是由于这一原因,有的 PLA 才形成了这样难降解的残片而导致发生异物反应。原则上,要调控脂肪族聚酯降解速率,可通过改变脂肪族聚酯的分子量,以及分子中亲水性基团的种类、含量以及高分子和聚集态结构达到目的。但是,由于改变分子量对脂肪族聚酯降解速率的影响有限,所以通过调节分子量来调控脂肪族聚酯降解速率的范围也有限。因此,采用本体改性的方法,即通过改变脂肪族聚酯亲水性基团种类、含量以及高分子分子结构与聚集态结构的方法来调控脂肪族聚酯的降解速率,成为调控脂肪族聚酯降解速率的主要方法。具体地讲,就是在高分子设计的指导下,采用不同内酯单体间的共聚、或内酯单体同亲水性链段或天然高分子间的共聚,合成具有不同组成、不同(呈无规、两嵌段、三嵌段、星型或树枝状等)分子结构的共聚酯,或者通过将不同脂肪族聚酯、或将脂肪族聚酯同无机材料、天然高分子等进行共混的方法对脂肪族聚酯进行本体改性^[33, 36],以期得到兼具各聚酯原有优点、又克服了各自原有的缺陷,并且还增加了新的性能与功能新型生物降解高分子材料。

3 经由不同内酯单体共聚合的脂肪族聚酯本体改性

(丙交酯-乙交酯)共聚物(简称 PLGA)是丙交酯与乙交酯的共聚物,通过调节丙交酯与乙交酯的比例,可以得到一系列不同的 PLGA。由于各 PLGA 都在一定程度上既具 PLA 力学性能好及 PGA 降解快的优点,又在一定程度上克服了 PLA 降解慢及 PGA 力学性能差的缺陷,而且可以通过调节两者的组成比例来调节降解速率,因此已被包括我国在内的许多国家批准为允许植入体内的生物材料,成为当前研究最多、应用最广的脂肪族共聚酯。可以认为,它是通过内酯单体共聚方法进行脂肪族聚酯本体改性的最成功例子。

我们的研究表明:随着 PLGA 的降解,共聚酯的组成也在不断发生变化,即随着降解,共聚酯中

乙交酯成分的含量在不断减少,而丙交酯成分的含量相应地不断增加(见表 2)。由此说明,PLGA 共聚酯的降解优先发生在亲水性相对较高的 PGA 链段,由于链段中 GA—GA 和 GA—LA 相接的酯键优先断链,导致随着降解的进行,残留的共聚酯中乙交酯成分的含量很快地下降^[37]。

表 2 PLGA(50/50)和 PLGA(70/30)在 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、pH 7.4 PBS 中随降解过程的组成变化^[37]

Table 2 The composition change of PLGA(50/50) and PLGA(70/30) with degradation in pH7.4 PBS at $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ ^[37]

Degradation time (weeks)	[lactyl]/[glycolyl]	
	PLGA(50/50)	PLGA(70/30)
0	46 2/53 8	66 2/33 8
1	47 3/52 7	66 7/33 3
3	56 5/43 5	71 9/28 1
6	73 9/26 1	81 7/18 3
12		84 5/15 5
20		86 2/13 8

研究结果还表明:PLGA 的降解机理主要是水解,其很少受体内酶促的影响,因此 PLGA 的体内外降解速率是十分相似的^[37]。但是,微生物的作用会促进 PLGA 的降解,而且不同微生物对 PLGA 降解的促进程度也不相同。同时,微生物的这种促进作用只能发生在低分子量 PLGA 降解产物上,对高分子量的 PLGA 则不发生作用,高分子量的 PLGA 只能水解降解。结果导致 PLGA 的降解速率会随着降解的进行而大大加速,而残留的 PLGA 分子量下降、分子量分布变窄,逐渐形成多孔结构^[38]。这一发现启示我们,PLGA 不仅是一类重要的生物医用材料,而且还将是一类潜在的环境友好材料。

鉴于增加脂肪族聚酯分子链的柔软性、降低高分子的结晶性,都更有利于水分的进入而加快脂肪族聚酯的降解速率,我们采取了将有较长碳链的己内酯(CL)组分引入 PLGA 的方法来提高脂肪族聚酯分子链的柔软性,由此发明了聚(乙交酯/丙交酯/己内酯)三元共聚物(简称 PGLC)^[39]。通过调节 PGLC 三元共聚酯分子中乙交酯/丙交酯/己内酯(glycolyl/lactyl/caproyl)三组分的比例、分子结构(无规共聚物/嵌段共聚物)和链段长度等多种途径,达到调节 PGLC 的结晶性和降解速率的目的,从而得到了物态上从粘胶状到蜡状再到坚韧的固体、玻璃化转变温度从约 -60°C 到体温再到约 $+45^{\circ}\text{C}$ 、降解半衰期(即随着降解,失重达到 50%所需的时间)从数周到数月再到一年以上^[5,39~41],在亲水性、力学性能及综合性能等方面都有很大不同的一系列 PGLC 三元共聚物(见表 3 和表 4)。

表 3 不同 PGLC 三元共聚物的性能^[5]

Table 3 Characteristics of various PGLC tri-component copolymers^[5]

Sample		PG LC63/ 27/ 10	PGLC45/ 45/ 10	PGLC27/ 63/ 10	PG LC25/ 25/ 50	PGLC10/ 10/ 80	PGLA50/ 50
Molar ratio/ %	Feed	63/ 27/ 10	45/ 45/ 10	27/ 63/ 10	25/ 25/ 50	10/ 10/ 80	50/ 50/ 0
(glycolyl/ lactyl/ caproyl)	Product ^a	65/ 25/ 10	47/ 43/ 10	29/ 61/ 10	25/ 22/ 53	9/ 8/ 83	54/ 46/ 0
$[\eta]$ (dl g ⁻¹) ^b		0.63	0.80	1.19	1.21	1.70	0.67
M_w ($\times 10^{-4}$)		5.87	7.32	8.82	6.87	11.9	5.93
M_w/M_n		1.56	1.49	1.61	1.62	1.68	1.68
L _{CL}		1.16	1.20	1.21	2.21	6.05	
T_g ($^{\circ}\text{C}$)		7.6	17.0	21.7	-41.4	-57.8	45.6
Contact angle(deg)		58.5	61.5	68.0	— ^c	75.0	60.6
Water absorption ratio(%)		10.4	5.5	5.8	— ^c	3.0	10.3
Tensile strength(MPa)		19.7	24.8	25.6	— ^c	31.5	20.9
Elongation(%)		674	608	570	— ^c	1536	364

^aDetermined by ¹H-NMR.

^bMeasured in chloroform at 30°C and calculated by one point method.

^cPG LC25/ 25/ 50 was syrup like at room temperature so these data was absent.

表 4 不同 PGLC 三元共聚物的降解速率

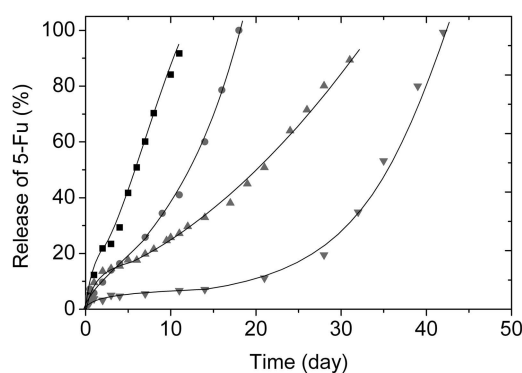
Table 4 Degradation rate of various PGLC tri-component copolymers

T_{50}^a (weeks)	Kind of PGLC ^b	$[\eta]$ (dl/g)	State at room temperature
> 60	r-PGLC(10/ 10/ 80)	2.14	Waxy Solid
~ 11	b-PGLC(35/ 35/ 30)	0.51	Solid
10~ 11	b-PGLC(27/ 63/ 10)	0.81	Solid
~ 9	r-PGLC(27/ 63/ 10)	1.53	Tacky & rubbery
8~ 9	r-PGLC(27.9/ 65.1/ 7)	1.08	Solid
~ 8	r-PGLC(28.8/ 67.2/ 4)	1.00	Solid
5~ 6	b-PGLC(40/ 40/ 20)	0.59	Solid
~ 5	r-PGLC(45/ 45/ 10)	1.12	Tacky & rubbery
4~ 5	b-PGLC(45/ 45/ 10)	0.61	Solid

^a Half-life(T_{50}) was the period for the polymer lost 50% of weight during degradation *in vitro*.

^b Where the r-PGLC was random PGLC tri-component copolymers and the b-PGLC was block PGLC tri-component copolymers.

采用不同内酯单体共聚的方法, 可以提高生成的共聚酯分子链柔性、减弱高分子的结晶性, 结果不仅大大扩大了共聚酯降解速率的可调节范围, 而且也在很大程度上改善了共聚酯的药物释放性能。例如, 由于 PLA 和 PLGA 的分子链都较僵硬、高分子的结晶性较强, 因此在它们作为药物释放体系载体时都存在着无法克服的药物爆释及药物延迟释放的缺陷。如果在它们分子中增加较长碳链的 CL 组分, 药物释放行为就有很大的改善。实际上, PGLC 三元共聚酯就是添加了 CL 组分的 PLGA, 由于增加了 CL 组分, 高分子链的柔性得到了提高、结晶性被相应地减弱, 使 PLGA 所存在的药物爆释和药物延迟释放缺陷得到了克服, 而且调节 PGLC 的组成到一定比例时, 可以实现对药物的“零级”释放(见图 1)^[42]。

图 1 在 pH 为 7.4 和 37±1 °C 条件下 5-Fu 从 PLGA 和 r-PGLC 载体中的体外释放比较^[42]

(■) r-PGLC(45/ 45/ 10) (●) PLGA(50/ 50) (▲) r-PGLC(27/ 63/ 10) (▼) PLGA(70/ 30)

Figure 1 Comparison of release of from PLGA and r-PGLC matrixes *in vitro* under pH 7.4 at 37±1 °C^[42]

(■) r-PGLC(45/ 45/ 10) (●) PLGA(50/ 50) (▲) r-PGLC(27/ 63/ 10) (▼) PLGA(70/ 30)

我们将 PGLC 作为抗免疫排斥药物环孢素 A (简称 CsA) 的载体, 制成了眼内植入的环孢素缓释片 CsA-DDS。将此 CsA-DDS 植入角膜移植手术的鼠眼前房后, 观察结果表明: 虽然 CsA-DDS 中的 CsA 量只是一般 CsA 口服量的 1/18000, 但一经植入眼内就可长期(3~6 月)释放保持药效, 从而避免一般滴眼药液都存在的会被泪液稀释而降低药效的缺陷, 而且载体 PGLC 又可自行在体内降解代谢而不需再二次手术取出, 降解产物对眼和全身也无毒副作用, 因此成为可以有效地抑制角膜移植后免疫排斥反应发生、保证移植角膜的透明清澈和存活(见图 2)的植入型抗免疫排斥制剂^[14, 43]。该眼内植入环孢素缓释片通过了国家食品药品监督管理局(SFDA)规定的安全性和有效性审查, 获得了允许进行药物临床试验的批件(批件号: 2006L02840), 成为具有我国自主知识产权^[44]的新型眼内植入抗免疫排斥缓释制剂。而 PGLC 三元共聚酯也因其所具有的优良生物降解性能、药物释放性能和力学性能而获得了 SFDA 允许作

为植入药物载体进行药物临床试验的批件(批件号: 2007L04133), 成为我国为数不多、具有自主知识产权^[39]的高分子药物载体。

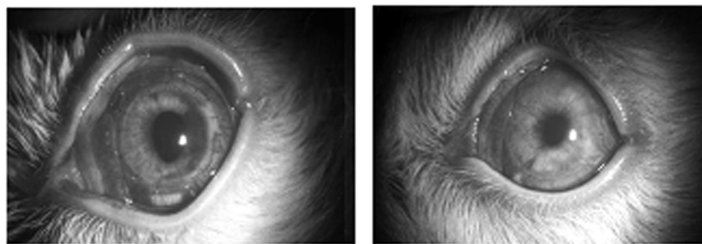


图 2 眼内植入环孢素-PGLC 药物释放体系(2mg/粒)
角膜移植术后 28 天(左)和 90 天(右)

Figure 2 Eye-implantable cyclosporine-PGLC DDS (2mg/pellet)
After cornea transplantation for 28 (Left) and 90 days (Right)

我们的研究还表明: 采用将不同内酯单体进行共聚的方法, 还可以制得与一般聚内酯有很大区别的新型高分子——形状记忆高分子。例如: 将聚 L-丙交酯(PLLA)低聚物同聚(乙交酯/己内酯)低聚物(PGC)这两种预聚物在偶联剂 1, 6-六亚甲基二异氰酸酯(HDI)作用下进行偶联反应, 可以得到 PLLA-*b*-PGC 多嵌段共聚物(简称 PLAGC)。由于该共聚酯中 PLLA 嵌段的链段僵硬与结晶性强, 起到了硬嵌段作用; 而 PGC 嵌段的链段柔性好、结晶性弱起到了软嵌段作用, 从而可以赋予 PLAGC 以形状记忆功能。当将采用热加工方法制成一定形状的 PLAGC(例如图 3 中 0s 时的螺旋状)放在低于该共聚酯的形状转变温度(对图 3 的共聚酯是 43 °C)时, 该形状可以长期得到保持; 一旦该共聚酯被加热到形状转变温度以上(如图 3 的 45 °C)时, 它将很快恢复为热加工前的原始形状(如图 3 中 12s 时的平膜状)。这样的热致形状记忆效应不会受热加工次数的影响而可反复实现, 所以 PLAGC 是一类新型的生物可降解形状记忆高分子。该 PLAGC 多嵌段共聚物具有受热形变的形变保持能力强、再加热后回复到形变前形状的形变回复率高, 形状记忆功能的重复性强, 形状转变温度的可调性好、形变大(> 200%), 生物相容性好, 综合性能可通过调节各组分(预聚体)的比例和分子量进行调节等特点^[45, 46]。

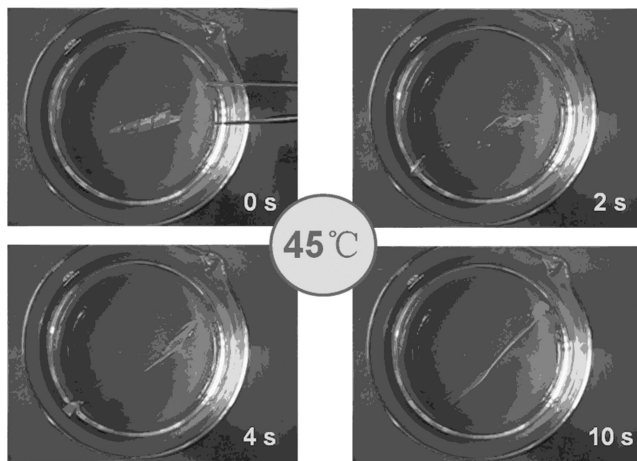


图 3 PLLA-PGC 多嵌段共聚物在 45 °C 的形状记忆行为^[45]

Figure 3 Shape-memory behavior of PLLA-PGC multi-block copolymer at 45 °C^[45]

与目前临床通用的形状记忆金属相比, PLAGC 具有可生物降解、降解速率可调、在体内使用后可自行降解代谢消失而不需再手术取出、形变范围更大、与机体的力学性能差小、不易导致机体组织坏死、不会对核磁共振、X-光、CT 等医疗检查产生干扰等优点, 因此有望作为一类生物可降解的形状记忆材料, 在血管吻合、矫形外科(如牙齿矫正、口腔正畸、脊柱矫形等)、体内管腔状组织和器官疾病的诊治等医用领域得到应用。

4 经由内酯单体同亲水性高分子共聚合的脂肪族聚酯本体改性

由前所述,采用不同内酯单体共聚的方法,可对调节脂肪族共聚酯分子链柔性、扩大脂肪族共聚酯降解速率调控范围有十分明显的效果;但同时也可发现:由于这些内酯均聚物的亲水性都不强,因此改性得到的脂肪族共聚酯的亲水性没有明显改善。为了进一步提高脂肪族共聚酯的亲水性、扩大脂肪族共聚酯在生物医学领域的应用,就必须在脂肪族共聚酯中引入亲水性好、但又不会对生物相容性产生不良影响的成分,制成内酯单体同亲水性分子的共聚酯。鉴于聚乙二醇(PEG)既具优良的亲水性、又具有良好的生物相容性,分子中又带有反应性的双端羟基,因此成为与内酯单体进行共聚的理想亲水性高分子单体。

我们采用 PEG 同 GA、LA 和 CL 等不同内酯单体共聚的方法合成了(聚己内酯-聚乙二醇-聚己内酯)三嵌段共聚物(PCL-*b*-PEO-PCL, 简称 PCE)^[4, 47]、聚(己内酯-聚乙二醇-丙交酯)三元共聚物(简称 PCEL)^[48, 49]、(聚丙交酯-聚乙二醇)多嵌段共聚物^[29, 50]、聚(乙交酯/丙交酯)-聚(乙二醇)-聚(乙交酯/丙交酯)三嵌段共聚物(PLGA-PEO-PLGA, 简称 PLGE)^[51]等在组成、结构等方面各不相同的一系列 PEO 改性脂肪族共聚酯。测试结果表明,这些共聚物在亲水性、降解速率、药物透过性、力学性能和生物相容性等等方

(1)这些共聚酯都由于分子中引入了亲水性的 PEO 组分而使亲水性而得到提高,且亲水性都是随着 PEO 含量的增加而提高^[4, 48, 51, 53](见表 5);

表 5 PCEL 微球的形态对 PEO 组分的依赖^[53]

Table 5 Dependence of morphology of PCEL microparticles on PEO component^[53]

Sample	[EO]/[LA]/[CL]	Length of PEO (M_n)	$M_w^a \times 10^{-4}$	Water sorption %(wt)	Contact angle (degree)	Microspheres morphology
PCEL-a	15/7/78	6000	11.7	12	60	Small pores
PCEL-b	14/13/73	10000	15.2	8	60	Large pores
PCEL-c	32/18/50	6000	6.1	36	56	Irregular

^aMeasured by GPC technique.

(2)这些共聚酯的降解都主要归因于酯键被水解,因此随着共聚酯的降解、PEO 的溶出,残留共聚酯中的 PEO 含量都逐渐减少、亲水性也逐渐降低^[4, 49];

(3)由于这些共聚酯分子中都含有带有醚键的 PEO 组分,所以可以通过紫外线的辐照而降解,且降解速率随着紫外线的辐照时间和 PEO 含量的增加而提高;因此可望通过调节 PEO 的含量而成为一类新的光生物双降解高分子材料^[7, 52];

(4)这些含有 PEO 组分的共聚酯可以同 PLA、PLGA 等不含 PEO 组分的脂肪族聚酯一样采用水包油(O/W)乳液-溶剂挥发技术制备高分子微粒体;微粒体的大小仍然可以通过调节油相/水相比比例、温度、搅拌速度、搅拌时间等微球的制备工艺条件而调控。但是,含有亲水性 PEO 组分的共聚酯在微球成型过程中会由于(如图 4 所示)亲水/亲油基团分别向水相和油相取向而形成具有多孔结构的微粒体;

(5)这种多孔结构微粒体的孔结构同共聚酯中的 PEO 组分有很强的依赖关系,即微粒体的孔隙率随 PEO 含量的增加而增大、而微粒体的微孔孔径随 PEO 链段的增大而增大。因此,采用含有 PEO 组分的共聚酯,就可以在不使用致孔剂的条件下制得(因不受致孔剂污染)纯度高、粒径和结构可控的一系列生物可降解多孔高分子微粒体(见图 5);

(6)这些含有 PEO 组分的共聚酯可同 PLA、PLGA 等不含 PEO 组分的脂肪族聚酯一样采用双乳液-溶剂挥发技术形成高分子微包囊(微泡);可以利用共聚酯微囊外壳起到的对药物的控释作用,以及对超声波的反射作用,从而制得共聚酯药物微包囊和共聚酯微囊超声显影剂,从而成为具有缓释功能的新型微包囊药物释放体系^[13, 54]和具有较长显影时间的超声显影剂^[55~58]——一类新型的固泡型超声显影剂,用于超声心血管检查^[59](见图 6);

(7)这些含有 PEO 组分的共聚酯也可以同 PCL^[60]、PGLC^[15]等不含 PEO 组分的脂肪族聚酯一样采

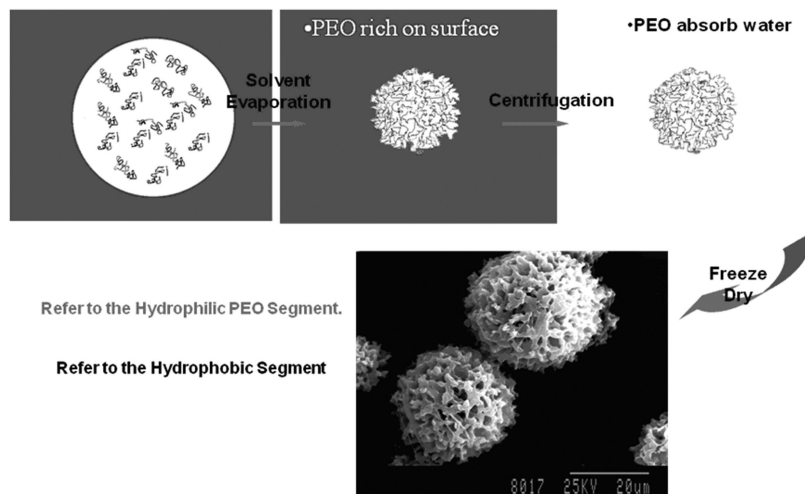
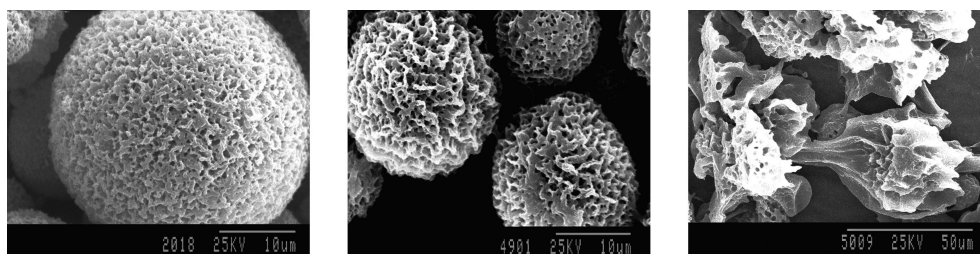


图 4 微多孔结构的 PEO/脂肪族聚酯共聚物微粒体的形成

Figure 4 Formation of porous microparticles of PEO/Aliphatic polyester copolymer

图 5 PEO 链段的长度和含量对 PCEL 微球形态的影响^[53]

(a) PEO(6000), [EO] = 15%; (b) PEO(10000), [EO] = 14%; (c) PEO(6000), [EO] = 32%

Figure 5 Effect of length and content of PEO segment on morphology of PCEL microspheres^[53]

(a) PEO(6000), [EO] = 15%; (b) PEO(10000), [EO] = 14%; (c) PEO(6000), [EO] = 32%

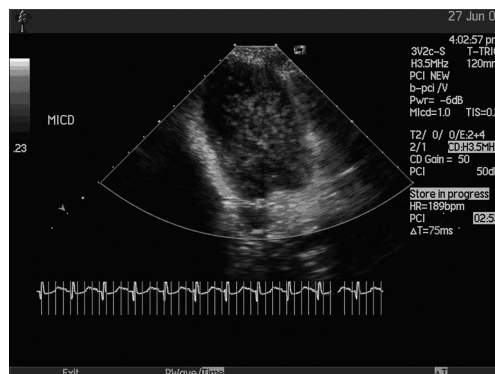


图 6 PLGA 微泡在犬左心室显影情况

Figure 6 Imaging with high intensity in left ventricle under power contrast imaging (PCI) mode

用沉淀/溶剂挥发技术,即通过共聚酯在与水可混溶有机溶剂中的溶解、溶液滴加入水体系、共聚酯分子的自组装^[61, 62]等过程而形成纳米粒的分散液,再经分离和干燥而得到生物可降解的高分子纳米粒子^[62, 63]。由于这些共聚酯纳米粒具有的生物可降解性、加上纳米粒所具有的高比表面利于实现高药物释放速率^[15],因此有望用以作为载体制备兼具高效和长效释药功能的新型可注射药物制剂;

(8)由于含 PEO 组分的共聚酯分子在形成纳米粒的过程中各成分分别呈亲油性聚酯链段向油相取向、亲水性 PEO 链段向水相取向的自组装,从而会导致最终形成的纳米粒向非圆球形态的变化。例如,PLGE 纳米粒的形态随共聚酯中 PEO 含量的增加,渐渐地呈圆形——椭圆形——短棒形——线形变化(见图 7)。

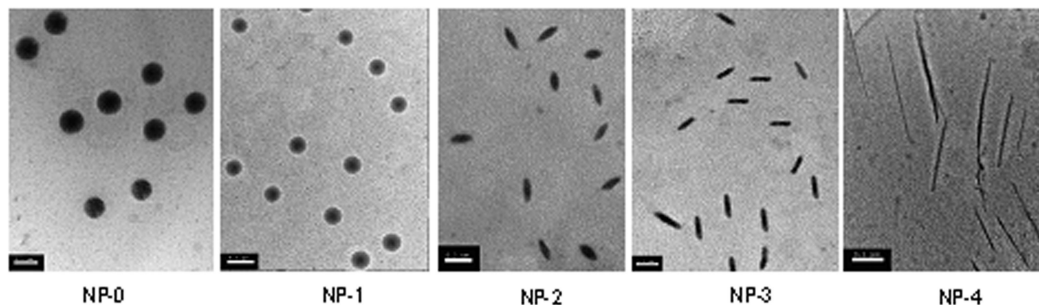


图 7 PEO10000 与不同 PEO/PLGA 链段比(w/w)组成的 PLGE 纳米粒的透射电镜照片($\times 100k$)^[62]

* NP-0~ NP-4 的 PEO 含量分别为 0, 12.9, 42.2, 54.9 和 71.4%(w)

Figure 7 TEM photographs of various NPs made of PLGEs composed of similar PEO10000 but different segment ratio of PEO/PLGA (w/w) ($\times 100k$)^[62]

* The PEO content of the NP-0~ NP-4 was 0, 12.9, 42.2, 54.9 and 71.4 wt%, respectively

对这些纳米粒形态参数的测定表明, PLGE 共聚酯纳米粒的形态随着 PLGE 共聚酯中 PLGA/PEO 链段的重量比(w/w)的增大逐渐从圆形向椭圆形、短棒形和线形变化(见表 6), 成为一类多形态的生物可降解高分子纳米粒^[62]。

表 6 具有不同 PEO/PLGA 链段重量比纳米粒的大小与长径比^[62]

Table 6 Size and slenderness ratio of NPs composed of different molecular weight ratio of PEO/ PLGA segments^[62]

Sample	Copolymer	Molecular weight ratio PEO/PLGA segments	D (nm)	L (nm)	L/D *
NP0	PLGA	0	140	140	1
NP1	PLGE-1	0.39	105	105	1
NP2	PLGE-2	0.90	40	120	3
NP3	PLGE-3	1.67	20	160	8
NP4	PLGE-4	4.00	10	500	50

* L/D (the slenderness ratio): the ratio of length (L) and diameter (D) of the NP

已经知道: 不同组成的高分子材料会由于对药物的透过性不同而导致不同的药物释放行为, 而不同形貌的纳米粒则会因为粒子的比表面大小不同而导致不同的药物释放行为; 因此对于像 PLGE 那样多形态的纳米粒子就会由于纳米粒材料的组成与形貌双重原因而使药物释放行为具有更大差异^[62] (见图 8)。另一方面, 众所周知的纳米粒子尺寸效应导致 PLGE 共聚酯纳米粒具有很强的穿透力, 所以不同大小的 PLGE 纳米粒可以进入体内的不同器官。由此, 如果采用 PLGE 纳米粒作为药物载体, 有望实现通过控制纳米粒的形貌来实现对体内的靶向给药, 同时由于非球形纳米粒所存在的各向异性, 可以增加药物与病灶部位的接触面积, 从而有利于药物的高效传递和提高药物利用率, 因此可望在医疗领域具有特殊的应用^[64]。由于呈棒状、线状、多边状及膜状等非球形纳米粒子的纳米器件已经问世, 因此, 如 PLGE 那样可呈多种形态的生物可降解高分子纳米粒有望在细胞传感器、临床医学以及药物释放体系等领域发挥自己的作用。

在改善脂肪族聚酯亲水性的本体改性方面, 我们除了采用将合成高分子聚乙二醇同内酯单体共聚的方法, 还采用了将天然高分子葡聚糖同内酯单体共聚的方法, 通过将葡聚糖同丙交酯共聚的方法合成了聚乳酸接枝葡聚糖共聚物^[65, 66]; 此外, 我们也通过将天然成分引入脂肪族聚酯的方法来提高脂肪族聚酯的亲水性, 例如通过将苹果酸同丙交酯共聚的方法合成了共聚(丙交酯- β -苹果酸)^[6, 67]。结果表明, 当脂肪族聚酯中引入了天然成分后, 不仅共聚酯的亲水性会有明显的提高, 而且共聚酯的细胞亲和性等生物学性能也可以有明显的改善。

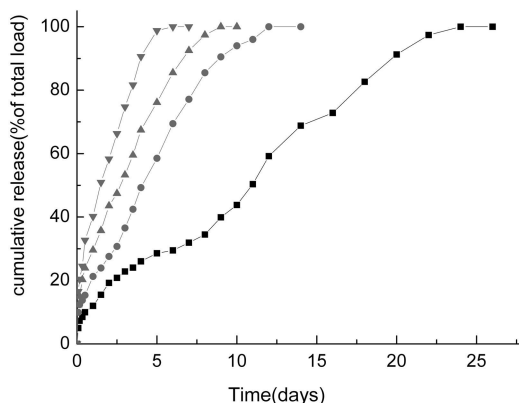


图 8 不同 CsA-PLGE 纳米粒的 CsA 体外释放行为^[62]

Figure 8 CsA release behavior of various CsA-loaded PLGE-NPs *in vitro*^[62]

- ▲ — : NP4 (nano-thread) ($M_{n(\text{PEO})} / M_{n(\text{PLGA})} = 10000 / 2500$)
- ▼ — : NP3 (nano-rod) ($M_{n(\text{PEO})} / M_{n(\text{PLGA})} = 10000 / 6000$)
- ● — : NP2 (nano-elliptic sphere) ($M_{n(\text{PEO})} / M_{n(\text{PLGA})} = 10000 / 11000$)
- ■ — : NP1 (nano-sphere) ($M_{n(\text{PEO})} / M_{n(\text{PLGA})} = 10000 / 26000$)

5 经由脂肪族聚酯同其它材料共混的本体改性

将不同材料进行共混, 是高分子本体改性的又一通用方法。为了避免脂肪族聚酯在临床应用中发生由于酸性降解产物引起无菌性炎症等生物不相容反应, 高分子专业人员除了应合成尽可能多的生物降解高分子供使用者选择, 以及帮助使用者选择降解速率尽可能同使用要求相符的“合适”材料外, 如何通过脂肪族聚酯中共混有一定碱性的其它材料、通过中和的方法来降低聚酯降解产物的酸性, 是对脂肪族聚酯本体改性的又一重要途径。为此, 我们研究了将脂肪族聚酯同呈一定碱性的天然高分子(甲壳质)和无机材料磷酸三钙(TCP)和羟基磷灰石(HA))的共混, 以及共混物的性能, 结果表明: 脂肪族聚酯同甲壳质^[37]、磷酸三钙或羟基磷灰石^[68]共混后都可有效地中和 PLGA 等降解产物的酸性, 起到减小微环境 pH 值变化的效果; 此外, 共混结果不仅使共混物的力学性能得到了一定的提高, 而且使共混物的生物相容性得到明显的改善。

研究还发现, 脂肪族聚酯与同样量的无机材料 TCP 和 HA 共混后, 由于 TCP 的分子小、降解(溶解)速率快, 因此在改善共混物亲水性的效果及减小对环境 pH 值变化的效果上都优于同 HA 的共混物^[68]。正是由于 PLGA/TCP 共混物呈现了最佳的生物相容性, 因此在用作牙齿组织工程支架材料时呈现出了最佳的修复重建效果^[69]。此外还发现, 对于羟基磷灰石而言, 虽然一般都冠以同一名称, 但是实际上它们间的组成与结晶程度等并非一致, 导致它们在性能上产生差异, 因此在将它们作为共混组分与同一脂肪族聚酯共混时, 所形成的共混物的生物相容性等性能也不相同。我们的研究表明: 低结晶程度 HA 同 PLGA 的共混物比高结晶程度 HA 同 PLGA 的共混物有更好的生物相容性, 所以骨修复重建效果也更好^[70]。由此启示我们, 一定要在对某材料的使用前对该材料的组成、性能能有所研究和了解, 一定不能存在“他人能用的材料我亦能用”、“A 场合能用的材料 B 场合也一定能用”的误解。

另一方面, 鉴于不同脂肪族聚酯都有自己的特点, 例如有的降解速率快、有的降解速率慢, 有的玻璃化温度高、有的玻璃化温度低, 有的结晶程度高、有的结晶程度低, 有的亲水性好、有的亲水性差, 有的药物透过性好、有的药物透过性差, 等等。因此通过将不同脂肪族聚酯进行共混, 也可以得到具有不同降解速率、不同药物释放行为等性能的脂肪族聚酯共混物, 有望在作为药物载体方法得到应用^[71]。

脂肪族聚酯不但可以通过相互间的共混、或通过添加其它不同性质物质的共混得到本体改性, 而且其本身也可作为添加物用以对其它材料进行共混改性。例如我们通过将前述的 PCE 为添加物同生物惰

性的聚乙烯(PE)共混后,所得到的 PE-PCE 共混物就具有一定的生物降解性,并且其降解速率随着 PCE 含量的增加而增加,成为一类可以由于光-生物双降解而导致生物崩解的新型高分子材料^[7, 52, 72]。相对于一般采用添加淀粉而形成的生物崩解高分子材料,这样的 PE-PCE 共混物不仅可以生物降解,而且还可以由于紫外光的辐照而降解;同时由于 PCE 同 PE 间可达到分子分散,所以其加工不会受淀粉颗粒大小的限制,可以被吹塑成极薄的薄膜或纺成极细的纤维,所以可望具有潜在的应用前景。

6 结语

本人从事生物医用高分子研究至今已四十余年,最大的体会是一个字:“难”。此外也深刻体会到虽然讲“材料”是一切生物医学应用之根本,但是实际上一种生物材料能不能真正在生物医学领域得到应用除了材料本身的性能外,还决定于能不能在不影响该材料性能的基础上将此材料加工成符合应用要求的形貌结构、决定于被加工成型的产物是否具有适于应用要求的表面性能和生物学功能,最后还决定于能不能将此已具要求形貌结构与表面功能的加工产物成功地应用于临床使用;所以这是一个系统工程,涉及许多学科和专业,整个过程又是非常漫长、复杂、而艰巨,所以必须是在不同学科、不同专业专家的合作与密切配合下、通过长期的努力才可能获得成功的。在这漫长过程中,我们高分子专业人员只可能在很有限的研究阶段和个别场合下是“专家”、可能在唱主角,而在更多的研究阶段和场合下则完全是“外行”、只能唱配角。因此必须有虚心学习、真心诚意地同不同学科、不同专业人员合作与配合的态度,必须认真听取不同学科专家的意见,认真对材料进行改进,只有这样,所研究的材料才有可能真正在临床得到应用并且发挥作用。

鉴于文章的篇幅,本文就只能就我们在脂肪族聚酯本体改性方面的研究工作作一回顾和简单地汇总,至于我们如何将上述的高分子加工成符合医用目的要求形状大小和具有仿生形态结构的加工产物^[7-9]、如何赋予这些加工产物以符合使用要求的仿生表面和生物学功能^[10-12, 73-76],以及我们如何在医学研究单位的合作与配合下将这些脂肪族聚酯加工产物应用在药物控制释放^[13-15]、神经修复^[23],以及皮肤^[19]、骨^[20]、软骨^[21]、角膜^[22]、椎间盘^[77]、齿^[69]、脊髓^[24, 78]等组织工程医学领域,以及所取得的结果,只能另行撰文报道。

参考文献:

- [1] 李学芬,柯毓才,王身国,陈传福,李执芬.生物医学工程学杂志,1988,5:17
- [2] 王身国,李学芬,陈传福,李执芬,顾汉卿.高分子学报,1990,2:221~227
- [3] Wang S G, Li X F, Ke Y C, Chen C F, Li Z F. Artificial Organs, 1990, 14(3): 134~138
- [4] Wang S G, Qiu B. Polym Adv Technol, 1993, 4: 363~366
- [5] Cai Q, Bei J Z, Wang S G. J Biomater Sci Polym Ed, 2000, 3: 273~288
- [6] B H, J Z, Bei S G, Wang. Polymers, 2003, 44(4): 989~994
- [7] Bei J Z, Wu X Z, Ma Z M, Wang S G. Chin Chem Lett, 1999, 10(4): 327~330
- [8] Li G M, Cai Q, Bei J Z, Wang S G. Polym Adv Technol, 2002, 13: 636~643
- [9] Wang Z X, Wang S G, Guidoin R, Marois Y, Zhang Z. J Biomed Mater Res, Part A, 2006, 79: 6~15
- [10] Yang J, Wan Y Q, Yang J L, Bei J Z, Wang S G. J Biomed Mater Res, 2003, 67A: 1139~1147
- [11] Wan Y Q, Qu X, Lu J, Zhu C F, Wan L J, Yang J L, Bei J Z, Wang S G. Biomaterials, 2004, 25: 4777~4873
- [12] Qu X H, Wu Q, Liang J, Qu X, Wang S G, Chen G Q. Biomaterials, 2005, 26: 6991~7001
- [13] 马学毅,潘国敏,吕泽,胡景胜,贝建中,贾军宏,王身国.中国药学杂志,2000,35(2):99~102
- [14] 史伟云,谢立信,王身国.中华眼科杂志,2002,38(8):502~505
- [15] Zhang H W, Cui W J, Bei J Z, Wang S G. J Appl Polym Sci, 2007, 106: 3757~3767
- [16] Wang S G, Hou J W, Bei J Z, Zhao Y Q. Sci in China(Series B), 2001, 44(4): 419~426
- [17] Wang S G, Cai Q, Hou J W, Bei J Z, Zhang T, Yang J, Wan Y Q. J Biomed Mater Res, 2003, 66A: 522~531
- [18] Lin L Q, Wu X Y, Yang Y M, Pang K P, Wang S G, Li M C. Ophthalmic Res, 2008, 40: 282~290
- [19] 石桂欣,王身国,贝建中,夏照帆,肖仕初,刘旺.北京生物医学工程,2002,21(3):222~226
- [20] 金丹,裴国献,王珂,王身国,胡罢生,魏宽海,陈滨,覃昱,任高宏.骨与关节损伤杂志,2003,18(5):319~321

- [21] 周勇刚, 卢世璧, 王继芳, 王岩, 王身国, 贝建中. 中国临床康复, 2002, 6(12): 1742~1743
- [22] 余克明, 王智崇, 葛坚, 刘炳乾, 刘敬波, 王身国. 眼科研究, 2005, 23(1): 1~3.
- [23] 王身国, 侯建伟, 贝建中, 董天华. 中国科学 B 辑, 2000, 31(2): 109~114
- [24] 陈刚, 万虹, 杨飞, 历俊华, 屈雪, 王身国, 王忠诚. 中华神经外科杂志, 2009, 25(1): 83~86
- [25] Wang S G, Nishide H, Tsuchida E. Polym Adv Technol, 1999, 10: 282~286.
- [26] Mochizuki C, Sasaki Y, Hara H, Sato M, Hayakawa T, Yang F, Hu X X, Shen H, Wang S G. J Biomed Mater Res, Part B: Appl Biomater, 2009, 90B: 290~301
- [27] Wang Z X, Wang S G, Marois Y, Guidoin R, Zhang Z. Biomaterials, 2005, 26: 7387~7401
- [28] Yao L, Wang S G, Cui W J, Sherlock R, O'Connell C, Damodaran G, Gorman A, Windebank A, Pandit A. ACTA-Biomaterialia, 2009, 5: 580~588
- [29] Luo W J, Li S M, Bei J Z, Wang S G. Polym Adv Technol, 2002, 13: 233~238
- [30] Zhao Y, Chen W N, Cai Q, Wang S G, Bo J, Wu C. Macromol Biosci, 2004, 4: 308~313
- [31] 王身国. 新材料产业, 2010, 7: 10~12
- [32] 王身国. 化学通报, 1997, 2: 45~47
- [33] 崔文瑾, 贝建中, 王身国. 高分子通报, 2005, 5: 16~23
- [34] 王身国, 杨健, 蔡晴, 石桂欣, 贝建中. 中华整形外科杂志, 2000, 16(6): 328~330
- [35] 陈戴蕊, 贝建中, 王身国. 高分子学报, 1999, 5: 620~622
- [36] Wang S G, Cui W J, Bei J Z. Anal Bioanal Chem, 2005, 381(3): 547~556
- [37] 蔡晴, 贝建中, 王身国, 王常勇, 范明, 刘爽, 赵强. 功能高分子学报, 2000, 13(3): 249~254
- [38] Cai Q, Bei J Z, Luo A Q, Wang S G. Polym Degrad Stab, 2001, 71: 243~251
- [39] 王身国, 蔡晴, 贝建中. 中国发明专利, ZL 99 1 05984 0
- [40] 蔡晴, 贝建中, 王身国. 高分子学报, 1999, 6: 761~764
- [41] Cai Q, Bei J Z, Wang S G. Polym Adv Technol, 2000, 11: 156~166
- [42] Cai Q, Bei J Z, Wang S G. Polym Adv Technol, 2002, 13(2): 105~111
- [43] Xie L X, Shi W Y, Wang Z Y, Bei J Z, Wang S G. Cornea, 2001, 20(7): 748~752
- [44] 王身国, 谢立信, 贝建中, 史伟云. 中国发明专利, ZL 00122863 3
- [45] Min C C, Cui W J, Bei J Z, Wang S G. Polym Adv Technol, 2005, 16: 608~615.
- [46] 王身国, 闵长春, 贝建中. 中国发明专利, ZL 200410043386 0
- [47] 王身国, 邱波, 高家武, 段跃新. 高分子学报, 1995, 5: 560~565
- [48] Lang M D, Bei J Z, Wang S G. J Biomater Sci Polym Ed, 1999, 4: 501~512
- [49] Chen H L, Bei J Z, Wang S G. Polym Adv Technol, 2000, 11: 180~184.
- [50] Chen W N, Luo W J, Wang S G, Bei J Z. Polym Adv Technol, 2003, 14: 245~253
- [51] Cai Q, Bei J Z, Wang S G. Polymer, 2002, 43: 3585~3591
- [52] Bei J Z, He W S, Hu X Z, Wang S G. Polym Degrad Stab, 2000, 67: 375~380
- [53] Chen D R, Chen H L, Bei J Z, Wang S G. Polym Int, 2000, 49: 269~276
- [54] 吕泽, 王身国. 功能高分子学报, 1997, 3: 429~435
- [55] 王身国, 崔文瑾, 李光明, 蔡晴, 智光, 赵玉英, 杨波, 徐勇. 中国科学(B), 33(2): 134~140(2003).
- [56] Cui W J, Bei J Z, Wang S G, Zhi G, Zhao Y Y, Zhou X S, Zhang H W, Xu Y. J Biomed Mater Res, Part B: Appl Biomater, 2005, 73B: 171~178
- [57] 智光, 赵玉英, 徐勇, 王身国, 崔文瑾, 贝建中, 周小蜀. 中华医学超声杂志(电子版), 2004, 1(3): 114~116
- [58] 赵玉英, 智光, 徐勇, 王身国, 崔文瑾, 贝建中, 周小蜀. 中国超声医学杂志, 2004, 20(2): 84~87
- [59] 王身国. 心血管病防治知识, 2009, (4): 64
- [60] Wu C, Jin T F, Gan Z, Zhao Y, Wang S G. Polymer, 2000, 41: 3593~3597
- [61] Zhao Y, Lian H J, Wang S G, Wu C. J Phys Chem, 2001, 105 (4): 848~851.
- [62] Zhang H W, Bei J Z, Wang S G. Biomaterials, 2009, 30: 100~107.
- [63] Zhao Y, Hu T J, Lu Z, Wang S G, Wu C. J Polym Sci B: Polym Phys, 1999, 37: 3288~3293
- [64] 王身国, 张汉威, 贝建中. 中国发明专利, 200710118028 5
- [65] Cai Q, Wan Y Q, Bei J Z, Wang S G. Biomaterials, 2003, 24: 3555~3562
- [66] 蔡晴, 贝建中, 王身国. 高分子学报, 2004, 5: 719~725
- [67] He B, Bei J Z, Wang S G. Polym Adv Technol, 2003, 14: 645~652
- [68] Yang F, Cui W J, Xiong Z, Liu L, Bei J Z, Wang S G. Polym Degrad Stab, 2006, 91: 3065~3073
- [69] Zheng L Q, Yang F, Shen H, Hu X F, Mochizuki C, Sato M, Wang S G, Zhang Y D. Biomaterials, 2011, 32: 7053~7059

- [70] Hayakawa T, Mochizuki C, Hara H, Fukushima T, Yang F, Shen H, Wang S G, Sato M. J Hard Tissue Biology, 2009, 18 (1): 7~12
- [71] 王身国, 蔡晴, 贝建中. 中国发明专利, ZL 01120011. 1
- [72] 柯毓才, 贝建中, 李泽, 王文昌, 王身国. 高分子学报, 2001, 1: 73~78
- [73] Qu X, Wan Y Q, Zhang H W, Cui W J, Bei J Z, Wang S G. Biomaterials, 2006, 27: 216~225
- [74] Shen H, Hu X X, Yang F, Bei J Z, Wang S G. Biomaterials, 2007, 28: 4219~4230
- [75] Shen H, Hu X X, Bei J Z, Wang S G. Biomaterials, 2008, 29: 2388~2399
- [76] Shen H, Hu X X, Yang F, Bei J Z, Wang S G. Biomaterials, 2009, 30: 3150~3157
- [77] 张超, 阮狄克, 张荣风, 王身国, 杨飞. 中国修复重建外科杂志, 2007, 21 (5): 478~481
- [78] 李继业, 万虹, 杨飞, 历俊华. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13 (12): 2245~2248

Biodegradable Polymer——A Kind Important Biomaterial

1. Bulk Modification of Aliphatic Polyesters

WANG Shen-guo *

(*Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China*)

Abstract: Biodegradable polymer has been widely paid attentions based on it became an important bio-medical material. And aliphatic polyester has become greatly studied and widely applied biodegradable polymer because of its fine properties. Based on consulting of 78 references, the research works in Institute of Chemistry, CAS on bulk modification of aliphatic homo-polyesters, which aimed to improve disadvantages of the polymers on hydrophilicity, degradation rate and bio-compatibility etc were summarized and reviewed. In the paper some new aliphatic polyesters, which produced by copolymerization modification and blending modification, and some new characters and performances of the modified aliphatic polyesters were reported. Therefore, after aliphatic polyester undergone bulk modification not only performances of the aliphatic polyester have enhanced, but also the number of aliphatic polyesters has increased. It is benefit to supply more biodegradable polymers for selection of various biomedical applications.

Key words: Biomaterial; Biodegradable polymer; Aliphatic polyester; Bulk modification; Degradation rate