

doi:10.3969/j.issn.1001-3539.2012.10.004

f-CTBN / PEG 聚氨酯的合成及与血液相容性研究^{*}

张常虎

(西安文理学院化学与化学工程学院, 西安 710065)

摘要:以功能化丁腈橡胶(*f*-CTBN)与不同的聚乙二醇(PEG)为原料,采用逐步聚合法得到一系列高支化嵌段聚氨酯(PUR)。通过材料亲水性测试、与健康人血的溶血实验和医学凝血实验研究了该PUR材料的血液相容性。结果表明,随*f*-CTBN含量的增大,该PUR材料的亲水性变差,不同固化剂对其亲水性影响不大;*f*-CTBN含量的增大只改变材料自身性质,而其溶血性、动态凝血时间及凝血酶原时间、部分凝血活酶时间和再钙化时间都在医学允许范围之内,说明其血液相容性好。该材料在介入诊疗和医用薄膜方面具有应用潜力。

关键词:高支化聚氨酯;溶血性;凝血性;血液相容性

中图分类号:TQ323.8 文献标识码:A 文章编号:1001-3539(2012)10-0015-06

Study on Preparation of *f*-CTBN/PEG Polyurethanes and Performance of its Hemocompatibility

Zhang Changhu

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Xi'an University of Arts and Science, Xi'an 710065)

Abstract: A series of hyperbranched block polyurethane (PUR) materials were prepared on the basis of functional carboxyl-terminated poly(butadiene-co-acrylonitrile) (*f*-CTBN) and various poly(ethylene glycol) (PEG) by step-by-step polymerization. The hemocompatibility of bicomponent *f*-CTBN/PEG PUR materials was studied through the hydrophilicity, blood compatibility and coagulation experiment. The results showed that hydrophilicity of materials decreased with enhancing of *f*-CTBN content, but different curing agents had little effect on material's hydrophilicity. The enhancement of component ratios of *f*-CTBN to PEG had important influence on properties of material, but hemolytic activity, dynamic coagulation time and prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (APTT), recalcification time (PRT) were completely in medical allowable range. So the PUR material's hemocompatibility was good. The PUR materials would have application potentials in the intervention clinics and medical film products.

Keywords: hyperbranched polyurethanes; hemolysis; coagulation; hemocompatibility

人工合成的传统聚氨酯(PUR)高分子材料,其微相分离结构使其具有优异的生物相容性、耐疲劳性、耐磨性、高弹性和能耐体内大多数水解酶,其中许多血液相容性较好的生物材料已被应用于医疗器械,如输血管、人造血管、血管支架等^[1]。但是作为医用薄膜产品,就显得过脆或过硬,需要对其增韧改性。另外,传统PUR采用芳香族4,4'-二异氰酸酯(MDI)作为其硬段结构甚多, Szycher等^[2]发现MDI在高温或强碱作用下会产生致癌物质。笔者采用具有较好韧性的液态线型端羧基聚丁二烯丙烯腈橡胶(CTBN),为利于高支化反应将其改性为端位双羟基预聚物(*f*-CTBN),与具有提高生物材料血液相容性的聚乙二醇(PEG)^[3],在脂肪族1,6-亚己基二异氰酸酯(HDI)和4,4'-二异氰酸酯(H₁₂MDI)作为固化剂条件下,将

f-CTBN / PEG按不同配比合成高支化嵌段PUR高分子材料,以提高其表面亲水性及血液相容性,确定*f*-CTBN / PEG合理的质量比。

1 实验部分

1.1 原材料

CTBN:工业级,淄博齐龙化工有限公司;

PEG:分析纯, $M_n=1\ 000, 4\ 000, 10\ 000, 20\ 000$, 中国医药公司天津采购供应站化学部;

H₁₂MDI和HDI:化学纯,阿拉丁(上海)有限公司;

CaCl₂注射液:20 mL, 0.6 g, 西药, 西南药业股

^{*} 陕西省分析化学重点学科基金资助项目、西安文理学院中青年科研基金项目(kyc201014)

联系人:张常虎,硕士,主要从事功能高分子材料研究

收稿日期:2012-08-16

份有限公司;

肝素钠:西药,山东博士伦福瑞达制药公司;

枸橼酸钠:西药,湖南华日制药有限公司。

1.2 设备及仪器

视频接触角测定仪:OCA-20型,德国Dataphysics公司;

721分光光度计:上海精密科学仪器有限公司;

临界点干燥器:Hitachi HCP-2型,日本日立公司;

高真空镀膜机:Hitachi HU S-5GB型,日本日立公司;

扫描电子显微镜(SEM):Quanta200型,荷兰Philips-FEI公司。

1.3 实验步骤

(1) *f*-CTBN的合成

取15 g CTBN和45 mL的三乙醇胺,在150 mL圆底烧瓶中充分混合,磁力搅拌下加热到110℃,再加入15 mol/L的H₂SO₄ 5 mL,在110℃反应24 h,得到粘稠液体预聚物。趁热倒入烧杯中,用蒸馏水多次洗涤,洗到pH=7左右,在80℃的鼓风干燥箱放置48 h,再移入真空,在100℃下干燥7 d,得灰色的改性黏胶体(*f*-CTBN)。

(2) 高支化PUR的合成

用50 mL试管取一定质量的*f*-CTBN(带有羟基)胶,在无水甲苯中超声完全溶解,加入计算量的HDI或H₁₂MDI(依据 $r=1.1$, r 为 $n\text{NCO}/n\text{OH}$)及催化剂二月硅酸二丁基锡2滴,氮气保护下,60℃水浴中加热反应2 h;接着加入相对分子质量 $M_n=1\,000, 4\,000, 10\,000, 20\,000$ 的PEG及2滴二月硅酸二丁基锡,升温80℃再反应4 h,得到一系列不同质量比(*mf*-CTBN/*m*PEG分别为3:7, 5:5, 7:3)的PUR黏性体。

(3) 固化成型

把上述热的粘稠样品,倒入用玻璃制的6.0 cm×5.0 cm×0.25 cm模具中,放入40~60℃干燥箱,缓慢蒸发掉溶剂,就得到一系列片状产物。

(4) 亲水性测试

①吸水率测定

将剪好的PUR膜称重后,浸泡于蒸馏水中,每隔一定时间将其取出并快速拭干称重,其吸水率根据以下公式计算:

$$Q = \frac{(M_n - M_0)}{M_0} \times 100\% \quad (1)$$

式中: Q 为吸水率,%; M_n 为吸水后样品质量,g; M_0 为吸水前样品质量,g。

②静态水接触角

采用视频接触角测定仪测接触角。在常温条件下,用2 μL的水测定静态角,每块样品取相互距离5 mm的3个点进行测量,共测6次读数,取平均值。

(5) 血液试验

新鲜人血在1000 r/min速度下离心15 min后,取上层清液得到富血小板血浆(PRP);将新鲜人血在3000 r/min速度下离心15 min后,取上层清液得到贫血小板血浆(PPP)。

①溶血率(HR)的测量

采健康人血10 mL立即注入滴加有0.1 mL浓度为20 g/L肝素钾钠抗凝剂的试管中,慢慢转动使其混合均匀。从试管取8 mL血液,加入含10 mL生理盐水的试管中,制得新鲜抗凝稀释人血。称取相同质量的PUR材料,置入已量取10 mL生理盐水的试管中,将试管浸入37℃水浴内30 min,每管加稀释血液0.1 mL,轻轻转动后置于37℃水浴再保温60 min。另外,还有阳性对照组(10 mL蒸馏水+0.2 mL稀释血液)和阴性对照组(10 mL生理盐水+0.2 mL稀释血液)。对各管内液体离心15 min(≥ 1000 r/min),吸取上清液,用分光光度计在545 nm处测定吸光度(OD)。实验组和对照组都取3管平均值(阴性对照应不大于0.03,阳性对照应为 0.8 ± 0.3)。按下面公式计算HR^[4]。

$$HR = (\text{OD}_{\text{样品}} - \text{OD}_{\text{阴性}}) / (\text{OD}_{\text{阳性}} - \text{OD}_{\text{阴性}})$$

②血小板粘附

以健康人采血,加入3.8%的肝素钠(与血液的体积比为1:9,作抗凝剂)。在硅化试管中以1000 r/min离心15 min后,用硅化吸管吸取上层清液(PRP)置于硅化试管中,放入37℃恒温水浴中保温3 min。取条形试样经酒精浸泡2 min,然后用大量蒸馏水冲洗,再用生理盐水冲洗后,在生理盐水中浸泡24 h。将试样放入新鲜的PRP中,于37℃水浴中孵化1 h后取出,用PBS(NaCl、NaH₂PO₄和Na₂HPO₄的缓冲溶液,溶液离子强度 $I=0.2$,pH=7.4)轻轻洗涤样品,然后用2.0%的戊二醛固定蛋白质(常温,4 h)。固定后,用50%-75%-95%-100%梯度的乙醇相继脱水各10~15 min后,再用50%-75%-95%-100%梯度的乙酸异戊酯(第二

组分为乙醇)脱水各 10~15 min; 然后进行 CO₂ 临界点干燥、镀金膜, 在 SEM 上观察粘附的血小板及其形态变化。

(6) 凝血试验

① 动态凝血实验

取抗凝全血 0.25 mL 滴入盛有 50 mL 蒸馏水的烧杯中, 离心取上层清液, 用分光光度计在 540 nm 波长测定上层清液的吸光度, 作为该样品的全血吸光度对照值。将剪好的薄膜试样置于其它干净的小烧杯底部, 稳定在 37℃ 恒温水浴下保持 5 min 后, 用微量进样器向薄膜中心注入 0.25 mL ACD 全血(用枸橼酸-枸橼酸钠-葡萄糖溶液抗凝的全血), 恒温 10 min 后, 向血液注入 0.02 mol/L CaCl₂ 的水溶液 0.2 mL, 开始计时, 摇晃小烧杯 1 min, 使血液与 CaCl₂ 混合均匀, 盖好烧杯, 在 5, 15, 30, 45 min 后, 分别取出烧杯, 向各个烧杯中慢慢加入 50 mL 蒸馏水, 摇晃小烧杯 10 min, 取上层清液, 用分光光度计测量血水在 540 nm 波长处的吸光度, 各组实验重复 3 次, 取平均值^[2]。

② 再钙化时间(PRT)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)测定

PRT: 在投放了 PUR 试样 0.025 g 的塑料试管中加入人的 PRP 0.10 mL, 在 (37±0.1)℃ 水浴中恒温 3 min 后加入 0.025 mol/L 浓度的 CaCl₂ 水溶液 0.10 mL, 以此作为开始时间($t=0$), 不断振荡, 使试管内物料均匀接触, 记录出现白色纤维状絮状物时的时间, 此时间间隔即为再钙化时间。

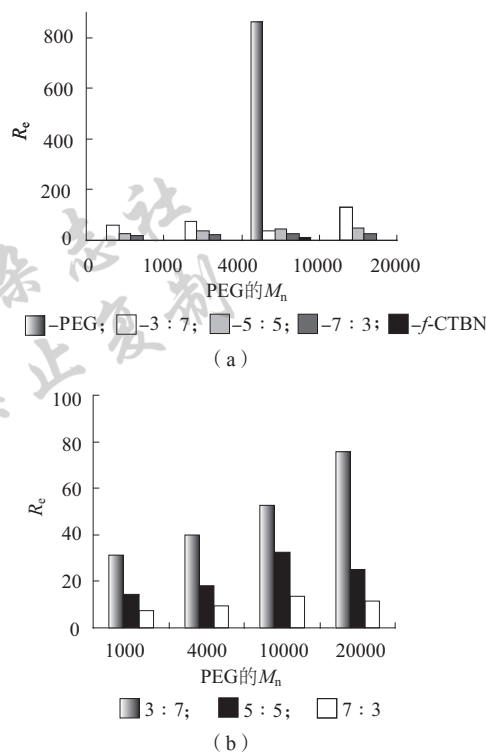
PT, APTT: 抽三人的新鲜血液, 分别处理得到新的血浆(PPP), 将 0.6 mL PPP 分别注入多个装有大约 25 mg PUR 样品的小试管中, 其中一个小试管不加样品, 将所有盛有 PPP 的小试管全部浸在 37℃ 水浴中温浴 10 min, 以不加样品的小试管中的血浆作为对照样, 其它为样品血浆, 然后在全自动凝血分析仪上测出不同 PUR 材料的 PT 和, 取 3 次平行测定的平均值。检测 PT 和 APTT 时, 分别向凝血仪试剂瓶里注入 100 μL STA-Neoplastine CL[®] 和 50 μL STA-C.K.Prest[®] 试剂。

2 结果与讨论

2.1 平衡溶胀率(R_e)

由于血液是一系列的水溶液, 当 PUR 材料与血液直接接触, 可能会表现不同的溶胀性, 因而测定材料的溶胀性非常必要。图 1 为室温下采用不同固化剂时 PUR 材料的 R_e , 图中比例(3:7, 5:5, 7:3)均

为质量配比(mf -CTBN/ m PEG)。如图 1 所示, 图 1a 与图 1b 的 R_e 基本都在 0~100% 之内, 说明不同的固化剂对材料溶胀性影响不大。但是物料的组成比影响非常明显, 都是由于 mf -CTBN/ m PEG 减小, 即亲水性(PEG)含量增大, 材料的溶胀性增强, 特别是图 1a 中纯 PEG, $M_n=10000$ 时 R_e 达 800%, 而单纯的疏水性 f -CTBN PUR 的溶胀性极差(R_e 为 1%~2%)。对于 mf -CTBN/ m PEG 相同的 PUR, 随 PEG 相对分子质量增大, PUR 溶胀性增强, 原因是聚合反应不彻底, 亲水性基团—OH 剩余增多导致。



a—HDI 为固化剂; b—H₁₂MDI 为固化剂

图 1 室温下采用不同固化剂时 PUR 材料的 R_e

2.2 材料表面的亲水性

生物材料的亲水性好坏对其生物相容性十分重要。PUR 表面亲水性能通过水接触角试验测定, 水接触角越小, 亲水性越好^[5]。表 1 和表 2 分别为采用不同固化剂(HDI 和 H₁₂MDI)时, PUR 材料的水接触角。

对照表 1 与表 2, 在材料组成比例一致的情况下, PEG 分子量影响的接触角变化趋势是一致的, 再次说明不同固化剂对材料亲水性方面影响不明显。不同 mf -CTBN/ m PEG 的 PUR 水接触角都不大(小于 80°), 说明他们的亲水性较好。纯 f -CTBN 材料水接触角最高, 为 84.8°, 其亲水性最差, 纯 PEG 材料水接触角最低, 为 48°, 其表面亲水性最好。可

见,随着软段 PEG 含量的增加,水接触角越小,材料的亲水性也越好,与前面的溶胀性结论达到一致。

表 1 采用固化剂 HDI 时 PUR 材料水接触角

PEG 的 M_n	水接触角 / °		
	3 : 7 ¹⁾	5 : 5 ²⁾	7 : 3 ³⁾
1 000	62.1	59.975	65
4 000	59.65	67.25	72
10 000	56.7	63.75	73
20 000	54.685	49.015	61.5

表 2 采用固化剂 H₁₂MDI 时 PUR 材料水接触角

PEG 的 M_n	水接触角 / °		
	3 : 7 ¹⁾	5 : 5 ²⁾	7 : 3 ³⁾
1 000	63.57	65	71.85
4 000	56.5	64	72.5
10 000	68	70	78
20 000	62	66.83	76.65

注:1),2),3)均为 mf -CTBN / m PEG。

2.3 血液相容性的研究及评价

(1) 溶血性能

HR 代表了血液与材料样品接触一定时间后,血液中红细胞的破坏程度。通过对材料与血红细胞在体外接触过程中所致红细胞溶解和血红蛋白游离程度的测定,对材料的血液相容性进行评价。该实验能敏感地反映试样对红细胞的影响,是特别有意义的材料筛选实验。表 3 示出采用 HDI 固化剂, mf -CTBN / m PEG 不同时 PUR 的 HR。表 4 示出在 mf -CTBN / m PEG 为 3 : 7 时,分别采用 HDI 和 H₁₂MDI 为固化剂时 PUR 的 HR。

表 3 不同 mf -CTBN / m PEG 时 PUR 的 HR

mf -CTBN / m PEG	HR / %
纯 PEG	0.622 9
3 : 7	0.747 2
5 : 5	0.834 8
7 : 3	0.857 9
纯 f -CTBN	1.684 5

表 4 采用 HDI 和 H₁₂MDI 作固化剂时 PUR 的 HR

PEG 的 M_n	HR / %	
	HDI	H ₁₂ MDI
1 000	1.792 1	0.855 5
4 000	0.561 6	1.042 1
10 000	0.463 9	0.747 2
20 000	0.777 5	0.762 7

由表 3 和表 4 可见,所有 PUR 材料的 HR 均小于 5%,说明材料对红细胞的破坏程度较小,材料符合生物材料的溶血性要求^[6]。

(2) 体外静态血小板粘附

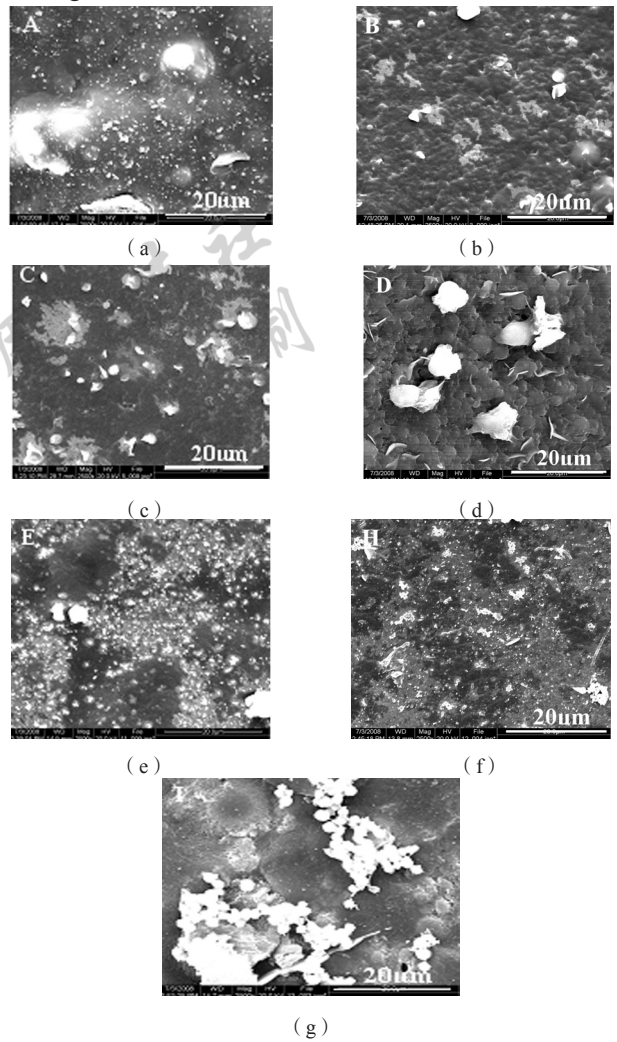
血小板在材料表面的粘附和活化会诱发凝血反应,同时还会释放出加快凝血反应的物质。因此,观测血小板的粘附和形态变化是评价材料抗凝血性能的重要方法。根据文献^[7],粘附血小板大致可分

为五种类型,见表 5 所示。

表 5 血小板在材料表面粘附的五种形态

类型	形态描述
I	圆盘状,没有伪足
II	有伪足伸出,但血小板尚未变扁平
III	有更多伪足伸出,并且伪足开始变扁平,但胞基质没有在伪足之间扩展
IV	血小板变扁平,胞基质已经在伪足之间扩展
V	血小板的胞基质已完全扩展,看不出明显的伪足形状,血小板呈扁平状紧贴材料表面

图 2 为不同 PUR 的血小板粘附 SEM 图,从图 2a~2g 可以看出血小板具体聚集状态。



a—纯 PEG ; b,c— mf -CTBN / m PEG=3:7,7:3 ; d—纯 f -CTBN ; e—H₁₂MDI 为固化剂 ; f,g—PEG 的 M_n =1 000,4 000

图 2 不同 PUR 的血小板粘附 SEM 图

图 2a~2d 为采用固化剂 HDI 和 PEG 的 M_n 为 10 000 时,纯 PEG、 mf -CTBN / m PEG 分别为 3 : 7,7 : 3 的 PUR 和纯 f -CTBN 的血小板粘附 SEM 图。图 2e 为采用固化剂 H₁₂MDI 和 PEG 的 M_n 为 10 000、 mf -CTBN / m PEG 为 3 : 7 时 PUR 的血小板粘附图。图 2f~2g 为采用固化剂 HDI, mf -CTBN /

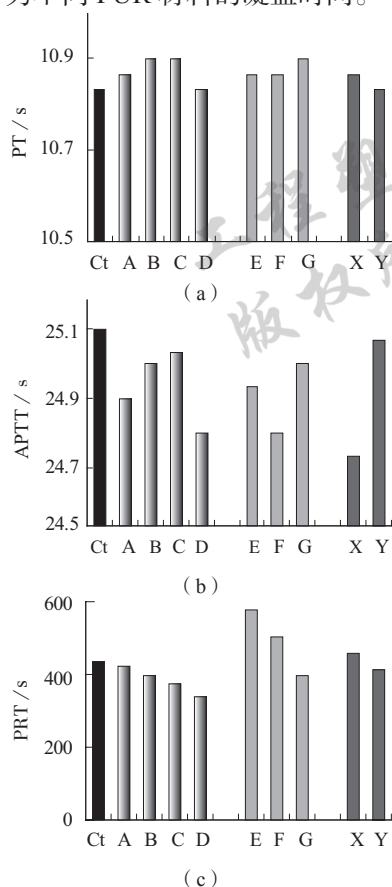
m PEG 为 3:7, PEG 的 M_n 分别为 1000 和 4000 时 PUR 的血小板粘附 SEM 图。

由图 2 可知,随图 2a~2d 中 mf -CTBN / m PEG 不同,图 2a 中基本无血小板的聚集和形状,在图 2b 和 2c 中,部分血小板有典型的激活形态,部分血小板伸出了伪足,以表 5 中的 III 类型为主。图 2d 中血小板聚集的形状大都为圆盘状,且数量增多,说明 f -CTBN 含量越大,材料的抗凝效果越差。

对照图 2b 与 2e,固化剂不同(2e 为 H_{12} MDI),PUR 吸附血小板粘附量相差较大,图 2e 中几乎看不见单个血小板,表明血小板已经被严重激活,导致了血栓,以表 5 中的 IV 类型为主。对照图 2b,2f 与 2g, PUR 吸附血小板粘附量变化不大,说明材料中 PEG 的 M_n 变化对血小板的聚集和形状影响不大。

(3) 抗凝血性

图 3 为不同 PUR 材料的凝血时间。



Ct—对照组(无 PUR 材料); A—纯 PEG;
B, C—HDI 为固化剂时 mf -CTBN / m PEG=3:7, 7:3; D—纯 f -CTBN;
E, F, G—PEG 的 M_n =1000, 4000, 10000;
X, Y— H_{12} MDI 为固化剂时 mf -CTBN / m PEG=3:7, 7:3
a—PUR 的 PT; b—PUR 的 APTT; c—PUR 的 PRT

图 3 不同 PUR 材料的凝血时间

图 3 中 A~D 表示采用 HDI 为固化剂, PEG 的

M_n =10000, mf -CTBN / m PEG 不同时 PUR 材料的凝血时间(PT、APTT、PRT); E~G 表示采用 HDI 为固化剂, mf -CTBN / m PEG 为 3:7, PEG 的 M_n 不同时 PUR 材料的凝血时间; X~Y 表示采用 H_{12} MDI 为固化剂, PEG 的 M_n =10000, mf -CTBN / m PEG 不同时 PUR 材料的凝血时间。

PT 试验估价外源性的和共同性的血凝通路。该试验测定血液标本中加入组织因子和钙作用后,判断 PUR 材料对凝血酶原因子的激活所致的凝血时间的影响,参照时间范围为 10.5~13 s^[8]。PT 的延长可表示血浆中的凝血因子第 I, II 或第 V, VII, X 因子(即纤维蛋白元、凝血酶元或易变因子、稳定因子、斯图尔特氏因子)的不足。从图 3 可知,该系列 PUR 的 PT 值没有多大变化(与对照样和参考值),说明材料在外源性凝血途径的抗凝血性能较好。

APTT 试验估价内源性的和共同性的血凝通路。它测定 PUR 材料的血液标本中加入一种活性物质钙和磷脂后形成纤维蛋白凝块所需要的时间。每个实验室有自己的正常值,一般时间范围为 24~43 s。延长时间可表示内源性通路第 VIII, II, III 或 XII 凝血因子(即抗血友病球蛋白、凝血酶原、组织凝血活酶或接触因子)不足或共同通路的第 II, V 或 X 凝血因子(凝血酶原、易变因子或斯图尔特氏因子)不足。根据 APTT 图,数值都接近对照样的值,并且在参考值范围内,说明它们在内源性凝血途径的抗凝血性能较好。

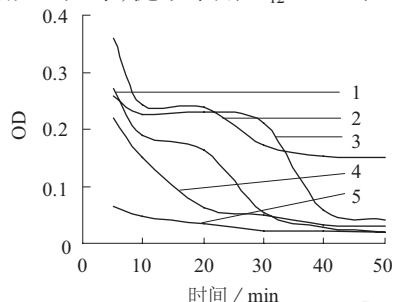
PUR 材料的 PRT 接近对照样的时间,说明抗凝血性能较好。

(4) 动态凝血实验

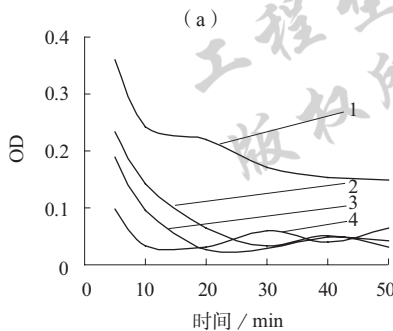
体外动态凝血时间试验可检测内源性凝血因子被激活的程度,以观察材料对凝血时间的影响。根据 OD 的大小表征血液与材料表面相互作用特定时间后,溶液中自由红细胞的相对浓度。OD 值越大,表明未凝固的红细胞越多,抗凝血性越好。

图 4 表示不同 PUR 材料的动态凝血时间。图 4a 表示采用固化剂 HDI, PEG 的 M_n 为 10000, mf -CTBN / m PEG 不同时 PUR 材料的动态凝血时间;图 4b 表示采用固化剂 HDI, mf -CTBN / m PEG 为 3:7, PEG 的 M_n 不同时 PUR 材料的动态凝血时间;图 4c 表示采用固化剂 H_{12} MDI, mf -CTBN / m PEG 为 3:7, PEG 的 M_n 不同时 PUR 材料的动态凝血时间。由图 4 可知,随时间延长,OD 值减小,凝血程

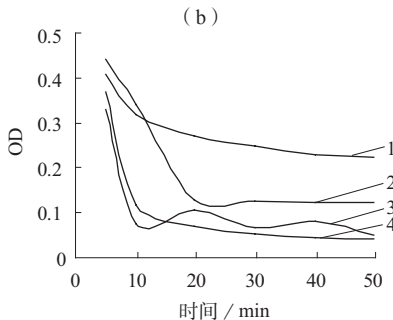
度加剧。由图4a可知, mf -CTBN/ m PEG为3:7时,PUR材料具有最高的OD值,曲线呈缓慢向下倾斜,然后依次为 mf -CTBN/ m PEG(5:5)、纯PEG、 mf -CTBN/ m PEG(7:3)、纯 f -CTBN。从整体看, f -CTBN含量越大,材料的抗凝效果越差,与前血小板粘附所得结论一致。由图4b可知,PEG的 M_n 为1000,4000,20000的PUR材料,OD曲线呈急剧下滑, M_n 为10000时PUR材料具有最高的OD值,OD降低缓慢,说明抗凝能力较强。对照图4b与4c,图4c曲线呈急剧下滑,红细胞凝聚较快,说明与血液相容性差,因而说明采用固化剂HDI时PUR材料的抗凝血性好,优于采用 H_{12} MDI的PUR材料。



1—纯PEG; 2—3:7; 3—5:5; 4—7:3; 5—纯 f -CTBN



1— $M_n=10000$; 2— $M_n=4000$; 3— $M_n=1000$; 4— $M_n=20000$



1— $M_n=10000$; 2— $M_n=1000$; 3— $M_n=20000$; 4— $M_n=4000$

(c)

a— mf -CTBN/ m PEG不同; b—采用固化剂HDI,PEG的 M_n 不同;

c—采用固化剂 H_{12} MDI,PEG的 M_n 不同

图4 不同PUR材料的动态凝血时间

3 结论

改性CTBN为 f -CTBN,与脂肪族的固化剂

HDI或 H_{12} MDI反应,得到PUR材料。并分析了采用 f -CTBN/PEG不同配比、PEG不同 M_n 时各种PUR材料的血液相容性。

(1)根据水接触角试验结果, mf -CTBN/ m PEG越小,水接触角越小,材料的亲水性也越好。

(2)根据溶血试验结果,PUR材料的HR都低于5%,说明PUR材料对红细胞的破坏程度较小,材料符合生物材料的溶血性要求。

(3)通过SEM观察,以血小板的粘附形态、数量作为指标,随 f -CTBN/PEG组成比增大,材料血液相容性变差。

(4)通过PT、APTT和PRT测定,得出各种PUR材料的抗凝血性均在正常值范围之内。

(5)通过动态凝血试验,OD值越大,表明未凝固的红细胞越多,抗凝血性越好,得出采用固化剂HDI时抗凝血性较好。

(6)采用HDI为固化剂,PEG的 M_n 为10000, mf -CTBN/ m PEG为3:7时PUR材料具有较好的吸水性和血液相容性,是一种在介入治疗和医用薄膜方面有着潜在应用前景的生物医用材料。

参考文献

- [1] 张宝元,赵梨,张娟,等.聚对苯二甲酸乙二醇酯表面接枝改性及其血液相容性的研究进展[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(25):4658-4660.
- [2] 钟银屏,杜民慧,李建树.生物医用脂肪族聚氨酯的合成、表征及血液相容性研究[J].生物医学工程学杂志,2003,20(2):273-276.
- [3] 罗建斌,钟银屏,王鹏,等.以聚乙二醇为软段的聚氨酯的合成及表征[J].生物医学工程学杂志,2006;23(1):125-128.
- [4] Amarnath L P, Srinivas A, Ramamurthi A. In vitro hemocompatibility testing of UV-modified hyaluronan hydrogels [J]. Biomaterials, 2006, 27: 1416-1424.
- [5] Kim J, Conway A, Chauhan A. Extended delivery of ophthalmic drugs by silicone hydrogel contact lenses [J]. Biomaterials, 2008, 29: 2259-2269.
- [6] Thomas V, Kumari T V, Jayabalan M. In vitro studies on the effect of physical cross-linking on the biological performance of aliphatic poly (urethane urea) for blood contact applications [J]. Biomacromolecules, 2001, 2: 588-596.
- [7] Man K, Che L J, Stuart C, et al. Surface characterization and platelet adhesion studies of plasma sulphonated polyethylene [J]. Biomaterials, 1993, 14(9): 657-664.
- [8] Guo H, Jiang T, Jiang D B. Comparison of six thromboplastin reagents in detection of prothrombin time [J]. Chongqing Med, 2005, 34: 580-581.