

聚-4-羟基丁酸的微生物合成及医学应用^{*}

张岩峰¹ 田立² 宋水山¹

(1. 河北省科学院生物研究所, 石家庄 050051; 2. 河北医科大学第一附属医院, 石家庄 050031)

摘要 聚-4-羟基丁酸[P(4HB)]是由微生物在非平衡生长条件下胞内积累的高分子聚酯,具有高柔韧性、生物相容性、生物可降解性、热塑性等特点。P(4HB)作为可吸收材料可用于制备医用可植入器件,如制备补片、心脏瓣膜和人造血管等治疗心血管疾病;制备手术缝合线;制备软组织修复材料;用于药物缓释体系。研究表明,生物发酵合成的P(4HB)是一种优良的医用生物材料。

关键词 聚-4-羟基丁酸 微生物合成 组织工程

聚羟基脂肪酸酯(PHA)是一类由许多原核生物在非平衡生长(如缺氮、磷、氧、铁等)条件下在胞内积累的碳源和能源贮存物质,其在自然界中可被微生物和酯酶、脂肪酶降解为二氧化碳和水,并且具有热可塑性、生物相容性、光学活性和压电特性等特点。随着化学合成塑料大量废弃造成的环境污染日益严重,PHA被认为是替代常规塑料的理想材料^[1]。同时,PHA作为一种新型生物工程材料,在医学、药学、精细化工中也极具应用前景。聚-4-羟基丁酸[P(4HB)]因具有独特优异的物理、力学、生物相容和生物可吸收性能,可以作为新型医用生物材料开发为高附加值的医用产品而备受关注^[2]。近年来,国内外对P(4HB)的微生物合成及其作为医用生物材料的应用研究比较活跃,笔者介绍了这方面的研究情况。

1 P(4HB)的生物合成

S. Nakamura等^[3]首次将-4-羟基丁酸(4HB)单体引入聚-3-羟基丁酸[P(3HB)]中。P(3HB)是PHA家族中最常见的一种,包括真氧产碱杆菌、广泛产碱菌、拜氏固氮菌、不动杆菌属、哈氏弧菌等在内的许多细菌均可以在体内合成P(3HB),其生物合成途径也最清楚^[4]。糖类底物经糖酵解产生乙酰-CoA,乙酰-CoA经由三步反应合成P(3HB)。第一步,由 β -酮基脂酰CoA硫解酶(由phaA编码)催化两个乙酰-CoA分子缩合产生乙酰乙酰CoA;第二步,由依赖于NADPH的乙酰乙酰CoA还原酶(由phaB编码)催化立体选择性反应,将乙酰乙酰CoA转化为(R)-3-羟基丁酸CoA;第三步,依赖PHA聚合酶(由phaC编码)将(R)-3-羟基丁酸CoA单体聚合产生P(3HB),同时释放一个分子的游离CoA^[5]。存在于这些细菌中的PHA聚合酶还能利用4HB、3-羟基戊酸和5-羟基戊酸作底物合成含相应单体组

分的PHA。之后,许多研究者在培养基中添加4HB或相关化合物(如 γ -丁内酯、1,4-丁二醇、 γ -氨基丁酸等),利用不同微生物代谢能力产生4HB-CoA,获得不同比例4HB单体的P(3HB-co-4HB)共聚物或纯合的P(4HB),但是野生细菌体内合成的P(4HB)的分子量小于 5×10^5 g/mol。研究发现^[6-7],将PHA合成基因导入大肠杆菌,重组大肠杆菌体内积累的PHA,其分子量较野生型细菌体内PHA有显著的提高,含4HB的P(3HB-co-4HB)的分子量可达 4×10^6 g/mol。这可能是由于大肠杆菌中不存在降解PHA系统的缘故。

H. E. Valentin等^[7]将谷氨酸脱羧酶,谷氨酸琥珀酸半缩醛转氨基酶、-4-羟基丁酸脱氢酶、乙酰CoA、-4-羟基丁酸CoA转移酶构建到一个重组质粒上,与含有phaA、phaB、phaC的重组质粒共转化大肠杆菌。重组大肠杆菌可以利用 γ -氨基丁酸或谷氨酸合成P(3HB-co-4HB)。为了利用类黄色产氢噬菌体合成不含3HB组分的纯合P(4HB),M. H. Choi等^[8]开发设计出三阶段培养法。第一阶段,用丰富培养基促进细胞生长获得最大细胞生物量,细胞内仅合成少量的P(3HB);第二阶段,在限氮合成培养基中添加 γ -丁内酯为底物,菌体只合成P(4HB);第三阶段,在含 γ -丁内酯的氮足量合成培养基中继续培养,菌体内少量的P(3HB)被胞内PHA解聚酶降解,而P(4HB)被完整保留,因此获得纯合的P(4HB)。携带克氏梭菌中编码4HB-CoA转移酶的基因orfZ和真氧产碱杆菌H16中phaC的重组大肠杆菌XL-Blue在含葡萄糖和4-HB两种底物的培养基中培养时,菌体内可以合成纯合的

^{*} 国家自然科学基金项目(30970030)

收稿日期:2010-10-13

P(4HB),其占菌体干重的比例可达到40.8%。Song Shuishan 等^[1-2]在20 L规模的发酵罐中批量生产了P(4HB)。但由于微生物合成P(4HB)所需的前体化合物,尤其是4HB,价格昂贵,造成P(4HB)的生产成本过高。宋水山等^[9]构建了含从TCA中间代谢物到4HB-CoA代谢途径的有关基因和PHA聚合酶基因的重组质粒,其转化大肠杆菌,该重组大肠杆菌可以利用葡萄糖为唯一碳源合成纯合的P(4HB),培养基中不需要添加4HB或其相关化合物,大大降低了P(4HB)的生产成本。

在酿酒酵母细胞膜上发现存在PHB,但其合成途径尚未完全阐明。早期研究显示^[10],在酿酒酵母中表达上述细菌的PHB合成酶系,可由乙酰CoA产生3HB单体,进而聚合生成P(3HB)。近来发现,在酿酒酵母中也存在P(3HB-co-4HB)的合成途径。3HB来源于乙酰CoA,4HB来源于 γ -氨基丁酸(GABA)。GABA可由两个途径获得:第一,在培养基中添加外源GABA;第二,三羧酸循环中的 α -酮戊二酸经谷氨酸脱氢酶催化生成谷氨酸,再经谷氨酸脱羧酶催化生成GABA。P(3HB-co-4HB)的合成经三步完成:第一步,GABA由 γ -氨基丁酸转氨酶催化生成丁二酸半醛;第二步,丁二酸半醛由 γ -羟基丁酸脱氢酶催化还原反应生成4HB;第三步,4HB单体和3HB单体由P(3HB-co-4HB)合成酶催化聚合反应,生成P(3HB-co-4HB)共聚物。添加外源GABA和失活丁二酸半醛脱氢酶(阻断丁二酸半醛向丁二酸的转化通路)可提高共聚物中4HB的比例。因此可研究利用酿酒酵母技术平台生产PHB^[11-12]。

2 P(4HB)的特性

2.1 力学性能

P(4HB)的柔韧性非常强,其拉伸强度和弹性接近于超高分子量聚乙烯,是聚羟基乙酸(PGA)、聚-L-乳酸(PLLA)等目前医用可吸收材料的100多倍^[13-14]。

2.2 加工性能

P(4HB)的熔点为60℃,玻璃化转变温度为-51℃,表明其具有较宽的加工窗口,即使加工温度达到200℃时,P(4HB)仍很稳定^[13]。P(4HB)作为一种热塑性工程塑料,可以通过重复的加热和冷却过程,使之软化和硬化。

P(4HB)易溶于丙酮或其它极性溶剂中,可以较容易地用包被涂层、相分离技术等手段制作多孔

器材和微球^[14]。P(4HB)制备成型产品后,其强度、硬度、延展性仍保持不变,特别是保持了极好的生物相容性。以该材料制备的医用产品的可吸收性可从几周持续到一年。

P(4HB)对大气中或制品中残留的水分不敏感,不易发生自然水解,因此具有比目前人工合成易被水解的PGA、PLA制品更长的货架期^[14]。

2.3 生物相容性

P(4HB)在体内降解产生4HB,而4HB本身是一种人体内天然代谢产物,存在于大脑、心脏、肺、肝脏、肾脏及肌肉中。因此,在体内可被迅速代谢。此外,4HB的pKa值低,极易内酯化,因此其产生的酸性比 α -羟基酸类的PGA和PLLA所产生的酸性小。P(4HB)在体内降解产生4HB是一个渐进的过程,而不像其它人工合成的可吸收材料那样发生突然的变化。其在体内能够保持稳定的力学性能^[14]。

3 P(4HB)在医学上的应用

3.1 补片材料

心血管疾病(包括儿童先天性心脏病)是目前世界范围内发病率和死亡率都较高的疾病之一。补片修复缺陷等外科手术是其有效的治疗手段之一。理想的补片材料应具有较强的耐用性、抗感染、合适的降解速率、无毒、无免疫原、易于制备、良好的柔韧性^[13]。目前手术中常用的补片材料主要是人工合成的聚四氟乙烯(PTFE),此类材料缺乏生物活性。而利用活体组织或组织支架作为外科补片材料对治疗更为有利^[16]。

D. P. Martin 等^[14]成功地利用P(4HB)作为支架材料,制备自体心脏组织。以P(4HB)为原料,通过结合盐浸和溶剂蒸发共同作用,制备出了孔隙率大于95%、孔径为180~240 μm 的P(4HB)补片。在绵羊模型中,这些支架先被接种于自体内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞,之后植入绵羊体内。在为期24周的研究中,支架上逐渐生成新组织,形成血管,并且新血管中未发现血栓,也没有出现变狭窄或者扩张现象。20周时,未接种细胞的对照补片有轻微的膨胀,再生组织较少^[16]。

K. Mendelson 等^[15]以包被P(4HB)的PGA多孔材料为支架,接种来自绵羊自体的内皮前体细胞和间质干细胞,在层流条件下体外培养5天后,植入到羊的肺动脉壁上。植入2周后,在正在降解的聚合物周围可检测到肉芽组织、早期血管翳及微血管的形成。植入4周后,补片中含有氨基葡聚糖、胶

原,其多孔表面覆盖有衍生自宿主动脉的血管翳[其中包含了 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)阳性细胞和层状弹性蛋白]。聚合物支架几乎完全降解,代之以含有活细胞的纤维组织。研究结果显示,接种细胞的补片植入到羊肺动脉中,形成了分层的有活力的组织,并很好地整合到天然动脉壁上。

P(4HB)作为补片材料还有另外一个优点,即缝合PTFE补片后,缝合处经常出现流血,而P(4HB)可有效减少补片植入的邻近区域的血液渗漏。扫描电子显微镜(SEM)观察发现,缝合线穿过两种材料后,在PTFE补片缝合线处留下了一个孔洞,使血液渗漏;而P(4HB)补片可以自动封闭,阻止了血液的渗漏。P(4HB)的这个特性使之具有更广泛的应用范围。研究结果表明^[14],将P(4HB)组织支架用作心血管补片材料具有较好的可行性。

3.2 心脏瓣膜

采用各种瓣膜替代物置换自体心脏瓣膜是治疗心脏瓣膜病的重要手段。但目前临床应用的瓣膜替代物均有一定缺陷:如机械瓣膜术后需终身抗凝,且易引起各种并发症;异种生物瓣膜抗疲劳能力差,易钙化;同种生物瓣膜来源有限。基于此,组织工程心脏瓣膜日益受到关注^[17]。其中PHA类聚合物,特别是P(4HB),获得了引人注目的成果^[18]。

在绵羊心脏瓣膜组织重构研究中,S. P. Hoerstrup等^[18]利用多孔支架材料P(4HB)/PGA构建了心脏三尖瓣瓣膜模型。体外环境中,P(4HB)/PGA支架比单纯的PGA支架具有更好的稳定性,更长的组织成熟时间,脉动流条件下培养,可形成适合植入条件的组织工程心脏瓣膜结构。植入后,可行使正常的生理功能。超声心动图证明,植入物未使管腔变窄,也未形成任何血栓或动脉瘤。植入幼龄绵羊8周后,支架复合物完全降解;20周后,支架被新形成的瓣膜替代,并且与天然瓣膜非常相似。该瓣膜的抗拉特性与天然瓣膜没有差别;小叶结构的组织学分析显示新结构形成了3个分离的组织层:胶原纤维层,富含氨基葡聚糖(GAGs)的松散组织层,弹性蛋白层(天然瓣膜小叶中的特征性结构);随着羔羊的生长,瓣膜从植入时的19 mm增加至23 mm(20周后)。这也表明为正在发育中的儿童植入瓣膜将成为可能,并且不需更换。

A. Balguid等^[19]将P(4HB)/PGA复合支架接种人的隐静脉肌成纤维细胞,在低氧(含氧量7%)及/或含有胰岛素的条件下培养。其氨基葡聚糖的

含量接近天然瓣膜,存在弹性蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白。这说明,细胞在培养前后未发生表型改变。组织强度仍与天然主动脉瓣相当,而模量甚至高于天然瓣膜小叶。培养4周时,可达到与天然成人主动脉瓣相同的力学性能。

P(4HB)也可用于制备杂种瓣膜。去细胞的细胞外基质作为支架植入体内会造成瓣膜小叶物理和生化特性的损伤。研究者将猪主动脉瓣膜去除细胞,通过电纺丝技术包被成纤维细胞生长因子/壳聚糖/P(4HB),接种鼠间质干细胞。培养14 d后,细胞数目、4-羟脯氨酸含量、胶原含量及力学强度明显优于对照物。这是第一次利用间质干细胞结合缓释技术和电纺丝技术制备杂种心脏瓣膜^[20-21]。人骨髓干细胞也可接种于PGA/P(4HB)支架上。3~4周后细胞遍布于瓣膜支架各层,取代支架,并形成沿血流方向走向的成纤维样细胞层,其力学性能与自体瓣叶相仿^[22-23]。

3.3 人造血管

血管移植是一种常见的临床手术,用于修复或替代老化的血管。大直径血管典型的替代品是人工合成的聚酯纤维等。小直径血管通常从患者身上采集,既给患者带来痛苦,又易老化。开发组织工程血管材料是解决小直径血管移植限制的有效方法。与心脏瓣膜研究相似,P(4HB)和PGA复合物也开始用于血管移植支架的研究。这种复合物被制作成管状支架,之后接种成肌纤维细胞、内皮细胞等进行培养制备^[16]。

R. A. Pullens等^[24]在PGA/P(4HB)支架上接种肌成纤维细胞,培养3~4周后,再接种上皮细胞,然后在EGM-2培养基中共培养1~2周,可形成融合的上皮细胞层。虽然胶原含量较少,结构较薄,但仍具有良好的力学性能。另有研究表明,静止培养4 d后转入到脉动流体条件下培养,可形成有组织的片层结构,其表面光滑,细胞沿流体流动方向定向排列。至21 d时,细胞团块和胶原组分均持续增加,其耐破强度在28 d时超过300 mmHg。M. Stekelenburg等^[25]将接种绵羊血管平滑肌细胞的P(4HB)支架分为两组。一组放入模拟血管搏动、血液流动环境的生物反应器中培养,并逐渐增加压力;另外一组在静态条件下培养。2周后观察发现在生物反应器中培养的人造血管具有连续的完全疏水的分层组织,其细胞外基质、DNA和蛋白质含量比静态培养组显著增加。F. Opitz等^[26]利用包被P(4HB)的

PGA 支架接种病人隐静脉肌成纤维细胞。动态强度条件下,体外培养 28 d 后,其爆破压力达到(903 + / - 123) mmHg。细胞与材料的动态共培养有利于形成有功能的组织工程血管。

血管支架的安全应用要求支架能够快速扩张,使局部缺血的风险最小化。金属支架具有高扩张速度,但缺乏粘弹性。研究表明^[27], PLLA 和 P(4HB) 管状支架复合物可快速充气扩张,显示了足够的力学性能,适于组织工程血管应用。包括电纺丝在内的新技术和表面修饰方法的应用,将进一步改进支架的力学性能,拓展其在心血管组织工程中的应用^[13]。

3.4 缝合线

P(4HB) 可以拉伸至其原始长度的 10 倍,拉伸过程中,聚酯链变成定向,形成特别强的纤维。其强度大于聚丙烯缝合线(410 ~ 460 MPa),与商业化可吸收缝合线相当,如 MaxonTM (540 ~ 610 MPa) 和 PDS IITM (450 ~ 560 MPa)^[14]。在人体内,该纤维可长时间保持高强度和高柔韧性。P(4HB) 缝合线纤维具有较低的拉伸弹性模量(670 MPa),明显低于其它单纤丝缝合线,如 MaxonTM (2 930 MPa), PDS IITM (1 380 MPa)、BiosynTM (1 000 MPa)^[14]。美国 FDA 批准的第一个用于临床的 PHA 类产品,是 P(4HB) 制备的可吸收缝合线,商品名是 TephafLEX,于 2007 年上市。

3.5 药物缓释与软组织修复

P(4HB) 在药物缓释、软组织修复方面有一定的应用潜力。Wu Qiong 等^[13] 证明 P(4HB) 在药物缓释中具有非常有利的力学性能、生物相容性,而且具有适当的降解速率。

P(4HB) 等可吸收材料,可用作培养角质细胞的组织工程支架,进而用于替代受损伤的皮肤。G. Peschel 等^[28] 用 P(4HB)、P(3HB) 及结合少量多糖的复合物,如透明质酸(HA)、壳聚糖(CH)、果胶和海藻酸,制备而成的多孔薄膜显示了良好的力学性能。实验表明,P(4HB)-多糖薄膜保持了 P(4HB) 的高柔韧性,然而 P(3HB) 及其多糖薄膜显示出硬而脆的性质。人类皮肤角质形成细胞的体外增值实验表明,融合 HA 或 CH 的 P(4HB) 和 P(3HB) 多孔薄膜表面可明显促进角质细胞的生长。生成细胞数目依次为 P(4HB)/HA > P(4HB)/CH > P(3HB)/HA > P(3HB)/CH > P(3HB)/果胶 > P(3HB)/海藻酸。SEM 和激光共聚焦 SEM 观察发

现,细胞生长存在差异。在 P(3HB) 及其复合物薄膜上,细胞呈簇状生长;而 P(4HB) 及其复合物上,细胞形成融合的细胞层。角质细胞仅在 P(4HB) 薄膜上大量形成丝状,这表明 P(4HB) 具有极好的生物相容性。对于非多孔的 PHB 薄膜来说,细胞的增值率随着疏水性的降低而增加,依次为: P(4HB) > P(3HB)/P(4HB) 复合物 > P(3HB)。

4 结论

P(4HB) 具有良好的生物相容性、力学性能、适当的体内降解速率等特性使之在医学材料领域具有广泛的应用范围。P(4HB) 作为新型可吸收生物材料,比现有材料具有更好的柔韧性,可伸长至原始长度的数倍,可开发出诸多新产品。与 PGA 等其它生物材料形成的复合物进一步拓展了其应用范围。FDA 批准 P(4HB) 医用缝合线的上市标志着 P(4HB) 作为医用材料应用于临床的开始,随着研究的深入,以 P(4HB) 为基础的更多医用材料将进入临床应用。

参考文献

- [1] Song Shuishan, Hein S, Steinbüchel A. Production of poly(4-hydroxybutyric acid) by fed-batch cultures of recombinant strains of *Escherichia coli* [J]. *Biotechnol Lett*, 1999, 21(3): 193 - 197.
- [2] 宋水山. 利用重组大肠杆菌产聚-4-羟基丁酸的研究[J]. *微生物学通报*, 2002, 29(1): 10 - 14.
- [3] Nakamura S, Doi Y, Scandola M. Microbial synthesis and characterization of poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) [J]. *J Am Chem Soc*, 1992, 25: 4237 - 4241.
- [4] 陈国强, 张广, 赵锴, 等. 聚羟基脂肪酸酯的微生物合成、性质和应用[J]. *无锡轻工大学学报*, 2002, 21(2): 197 - 208.
- [5] Anderson A J, Dawes E A. Occurrence, metabolism, metabolic role and industrial uses of bacterial polyhydroxyalkanoates [J]. *Microbiol Rev*, 1990, 54(4): 450 - 472.
- [6] Rahayu A, Zaleha Z, Yahya A, et al. Production of copolymer poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) through a one-step cultivation process [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2008, 24(11): 2403 - 2409.
- [7] Valentin H E, Reiser S, Gruys K J. Poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) formation from α -aminobutyrate and glutamate [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2000, 67(3): 291 - 299.
- [8] Choi M H, Yoon S C, Lenz R W. Production of poly(3-hydroxybutyric acid-co-4-hydroxybutyric acid) and poly(4-hydroxybutyric acid) without subsequent degradation by *Hydrogenophaga pseudoflava* [J]. *Appl Env Microbiol*, 1999, 65(4): 1570 - 1577.
- [9] 宋水山, 马宏, 高振贤, 等. 以葡萄糖为唯一碳源合成聚-4-羟基丁酸的重组大肠杆菌的构建[J]. *微生物学报*, 2005, 45(3): 382 - 386.
- [10] Leaf T A, Peterson M S, Stoup S K, et al. *Saccharomyces cerevisiae* expressing bacterial polyhydroxybutyrate synthase produces po-

- ly-3-hydroxybutyrate [J] . Microbiol, 1996, 142 (5) : 1 169 - 1 180 .
- [11] Bach B, Meudec E, Lepoutre J P, et al. New insights into γ -aminobutyric acid catabolism: evidence for γ -hydroxybutyric acid and polyhydroxybutyrate synthesis in *Saccharomyces cerevisiae* [J] . Appl Env Microbiol, 2009, 75 (13) : 4 231 - 4 239 .
- [12] Carlson R, Srien F. Effects of recombinant precursor pathway variations on poly((R) -3-hydroxybutyrate) synthesis in *Saccharomyces cerevisiae* [J] . J Biotechnol, 2006, 124 (3) : 561 - 573 .
- [13] Wu Qiong, Wang Yang, Chen Guoqiang. Medical Application of Microbial Biopolyesters Polyhydroxyalkanoates [J] . Artif Cells Blood Substitutes Biotechnol, 2009, 37 (1) : 1 - 12 .
- [14] Mendelson K, Aikawa E, Mettler B A, et al. Healing and remodeling of bioengineered pulmonary artery patches implanted in sheep [J] . Cardiovasc Pathol, 2007, 16 (5) : 277 - 282 .
- [15] Stock U A, Sakamoto T, Hatsuoka S, et al. Patch augmentation of the pulmonary artery with bioabsorbable polymers and autologous cell seeding [J] . J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 120 (6) : 1 158 - 1 167 .
- [16] Martin D P, Williams S F. Medical application of poly-4-hydroxybutyrate: a strong flexible absorbable biomaterial [J] . Biochem Eng J, 2003, 16 (2) : 97 - 105 .
- [17] 赵衡柱, 杨青芳, 艾莉. 聚 β -羟基丁酸酯 (PHB) 在医学领域中的应用研究 [J] . 材料导报, 2004, 18 (5) : 55 - 58 .
- [18] Hoerstrup S P, Sodian R, Daebritz S, et al. Functional living trileaflet heart valves grown in vitro [J] . Circulation, 2000, 102 (19) : 44 - 49 .
- [19] Balgud A, Mol A, Vlimmeren M A, et al. Hypoxia induces near-native mechanical properties in engineered heart valve tissue [J] . Circulation, 2009, 119 : 290 - 297 .
- [20] Hong Hao, Dong Nianguo, Shi Jiawei, et al. Fabrication of a novel hybrid heart valve leaflet for tissue engineering: an in vitro study [J] . Artificial Organs, 2009, 33 (7) : 554 - 558 .
- [21] Hong Hao, Dong Nianguo, Shi Jiawei, et al. Fabrication of biomatrix/polymer hybrid scaffold for heart valve tissue engineering in vitro [J] . ASAIO J, 2008, 54 (6) : 627 - 632 .
- [22] Simon P H, Alexander K, Serguei M, et al. Tissue engineering of functional trileaflet heart valves from human marrow stroma cells [J] . Circulation, 2002, 106 (suppl 1) : 143 - 150 .
- [23] Tjoruve E P, Sunjay K, Fraser W H S, et al. Bone marrow as a cell source for tissue engineering heart valve [J] . Ann Thorac Surg, 2003, 75 : 761 - 767 .
- [24] Pullens R A, Stekelenburg M, Baaijens F P, et al. The influence of endothelial cells on the ECM composition of 3D engineered cardiovascular constructs [J] . J Tissue Eng Regen Med, 2009, 3 (1) : 11 - 18 .
- [25] Stekelenburg M, Rutten M C, Snoeckx L H, et al. Dynamic straining combined with fibrin gel cell seeding improves strength of tissue-engineered small-diameter vascular grafts [J] . Tissue Eng Part A, 2009, 15 (5) : 1 081 - 1 089 .
- [26] Opitz F, Schenke-Layland K, Richter W, et al. Tissue engineering of ovine aortic blood vessel substitutes using applied shear stress and enzymatically derived vascular smooth muscle cells [J] . Ann Biomed Eng, 2004, 32 (2) : 212 - 222 .
- [27] Grabow N, Nger C M, Schultze C, et al. A biodegradable slotted tube stent based on poly(L-lactide) and poly(4-hydroxybutyrate) for rapid balloon-expansion [J] . Ann Biomed Eng, 2007, 35 (12) : 2 031 - 2 038 .
- [28] Peschel G, Dahse H M, Konrad A, et al. Growth of keratinocytes on porous films of poly(3-hydroxybutyrate) and poly(4-hydroxybutyrate) blended with hyaluronic acid and chitosan [J] . J Biomed Mater Res A, 2008, 85 (4) : 1 072 - 1 081 .

MICROBIAL SYNTHESIS AND MEDICAL APPLICATION OF POLY-4-HYDROXYBUTYRATE

Zhang Yanfeng¹, Tian Li², Song Shuishan¹

(1. Biology Institute, Hebei Academy of Sciences, Shijiazhuang 050051, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT Poly-4-hydroxybutyrate [P(4HB)] was synthesized as a polyester intracellularly by microorganisms under unbalanced growth conditions. It was characterized by flexibility, biocompatibility, biodegradability, thermoplastic, etc. As a absorbable material, P(4HB) could be used to prepare the implantable medical devices, such as patch, heart valves, vascular grafts for cardiovascular disease etc., suture for surgical operation, agents for soft tissue repair and drug release. P(4HB) from microbial production was an excellent material for biomedical application.

KEYWORDS poly-4-hydroxybutyrate, microbial synthesis, tissue engineering

英国研究人员开发出回收利用塑料的新技术

英国沃里克大学近日研发出一种新技术,可以分解绝大多数种类的塑料,以供循环利用,而且经济效益比较高。

由于技术和经济成本等方面的限制,目前只有约12%的塑料垃圾被真正循环利用,其它的不是被填埋就是被焚烧。而新技术通过在缺氧状态下对塑料垃圾进行高温分解,

可对家庭塑料垃圾进行循环利用。

研究人员已建成一个小型回收装置,将放入的各种塑料垃圾分解后可获得多种有用材料,例如可用于生产润滑剂的蜡、可用于生产某些塑料制品的对苯二酸,以及可用作活性吸附剂的碳等。这项技术不仅有助于环保,而且经济效益比较高。

(中聚网)