

doi:10.3969/j.issn.1001-3539.2019.10.023

生物高分子多孔材料制备方法研究进展

史可, 苏婷婷, 王战勇

(辽宁石油化工大学化学化工与环境学部, 辽宁抚顺 113001)

摘要:介绍了生物高分子多孔材料的制备方法,综述了国内外生物高分子多孔材料制备的研究现状,分别从溶剂浇铸/颗粒浸出、相分离法、熔融成型法、气体发泡和选择性酶降解法进行总结;并对多孔材料制备方法的优缺点进行了比较,同时对生物高分子多孔材料制备中存在的问题进行了分析并对其在未来的研究方向及应用前景作出了总结与展望。

关键词:多孔材料;生物高分子材料;溶剂浇铸/颗粒浸出

中图分类号: TQ323.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3539(2019)10-0124-04

Progress in Preparation of Porous Biopolymer Materials

Shi Ke, Su Tingting, Wang Zhanyong

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Environmental Engineering, Liaoning Shihua University, Fushun 113001, China)

Abstract : The preparation methods of biopolymer porous materials were introduced. The research status of biopolymer porous materials preparation at home and abroad was summarized with respect to solvent casting / particle leaching, phase separation method, melt molding method, gas foaming and selective enzymatic degradation method. The advantages and disadvantages of the preparation methods of porous materials were compared. At the same time, the problems in the preparation of biopolymer porous materials were analyzed and their future research directions and application prospects were summarized and prospected.

Keywords : porous material ; biopolymer material ; solvent casting / particle leaching

近年来,多孔材料因其突出的表面特性而受到广泛的关注^[1]。多孔材料往往是以聚合物、金属、复合材料和陶瓷等为原料通过一系列工艺制备而成^[2-4]。生物高分子材料更是因为其具有可控制的降解速率、良好的力学性能及与天然组织结构的相似性^[5]成为制备多孔材料的重要原料。聚己内酯(PCL)、聚丁二酸丁二酯(PBS)、聚(3-氢丁酸-共聚-4-氢丁酸酯)[P(3HB-co-4HB)]、聚乳酸(PLA)、聚(3-羟基丁酸酯)(PHB)和聚(乙烯琥珀酸酯)(PES)等生物高分子材料均已用于多孔材料的制备^[6-8]。生物高分子材料适用于多孔材料制造的各种方法,如溶剂浇铸/颗粒浸出、选择性酶降解、热致相分离和气体发泡^[9-11]。通过这些技术获得的多孔材料的孔径、互连性和总孔隙率,一般取决于热加工参数以及所用的致孔剂和溶剂。笔者总结了各种用于制造生物高分子多孔材料的方法,同时详细阐述了最新的发展以及它们的优点和缺点,并对未来的发展前景进行展望。

1 生物高分子多孔材料的制备

1.1 溶剂浇铸/颗粒浸出

溶剂浇铸/颗粒浸出是从聚合物溶液中浸出固体颗粒。通常以 5%~20% 的浓度制备聚合物溶液^[12],加入指定直径的颗粒,再通过空气干燥、冷冻干燥或真空干燥进行溶剂蒸发后,颗粒嵌入整个聚合物基质中。加入水后盐颗粒被浸出,形成多孔结构,如图 1 所示。M. Choudhury 等^[13]使用 NaCl 作为致孔剂在 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(HFIP)、二氯甲烷(DCM)和氯仿(CF)三种不同溶剂中利用溶剂浇铸/颗粒浸出法制备了 PLA 多孔材料,与 PLA/HFIP 多孔材料(75%)相比,PLA/CF 多孔材料具有更高的孔隙率(93%)以及较强的吸水能力(220%),然而与 PLA/HFIP 和 PLA/CF 多孔材料相比,PLA/DCM 显示出更高的热稳定性。A. Arslan 等^[14]使用溶剂浇铸/颗粒浸出、溶剂蒸发、静电纺丝和熔融模塑-颗粒浸出方法来制造聚(己二酸丁二醇

基金项目: 国家自然科学基金项目(31570097),辽宁省兴辽英才计划项目(XLYC180734),辽宁省自然科学基金项目(20180550589)

通讯作者: 苏婷婷,副教授,主要研究方向为生物可降解塑料 E-mail: sutingting1978@126.com

收稿日期: 2019-07-16

引用格式: 史可,苏婷婷,王战勇. 生物高分子多孔材料制备方法研究进展[J]. 工程塑料应用,2019,47(10):124-127.

Shi Ke, Su Tingting, Wang Zhanyong. Progress in preparation of porous biopolymer materials[J]. Engineering Plastics Application, 2019, 47(10):124-127.

酯-共聚对苯二甲酸酯)(PBAT)多孔材料并探究其可加工性和生物相容性;研究表明制备方法对细胞反应存在一定影响,由溶剂浇铸/颗粒浸出和静电纺丝制备的PBAT多孔材料能够用于骨组织工程。Mao Daoyong等^[15]利用羟基磷灰石(HA)的高刚度、木质纤维素(LG)的可成型性、生物活性玻璃(BG)的生物活性和PLA的加工性通过溶剂浇铸/颗粒浸出和溶胶凝胶方法制备PLA基复合多孔材料,多孔材料显示出互连的多孔结构,孔径 $200 \sim 400 \mu\text{m}$ 且带有粗糙的孔壁;LG, HA和BG的添加改善了多孔材料的力学性能,BG的掺入显著增强了多孔材料的生物活性。Zhao Yingdi等^[16]采用溶剂浇铸/颗粒浸出法并利用石蜡微球作为致孔剂制备了不同孔径PCL多孔材料,孔径为 $200 \sim 300 \mu\text{m}$ 的PCL多孔材料最有利于间充质干细胞的生长;但是孔径为 $300 \sim 450 \mu\text{m}$ 的多孔材料所形成的软骨组织分化最大,表明3D多孔材料的表面化学和孔径可能对应用范围存在一定影响。Xie Yan等^[17]通过溶剂浇铸/盐浸出制备的高性能PLA多孔材料,研究表明大鼠的成纤维细胞可以通过孔渗透到PLA多孔材料中;多孔材料的耐水解性和力学性能均得到提高;可用于组织或器官的再生和恢复。R. Revati等^[18]使用溶剂浇铸和颗粒浸出法制备3D PLA/狼尾草复合多孔材料,其孔径为 $70 \sim 200 \mu\text{m}$,显示出互连的多孔结构;可用于促进软骨组织的生成。Huang Ran等^[19]使用稳定的盐颗粒并将PLA溶液扩散到改进的溶剂浇铸/颗粒浸出相以制备PLA多孔材料,PLA多孔材料的孔径约 $250 \mu\text{m}$,且比制备前具有较低的可结晶性。

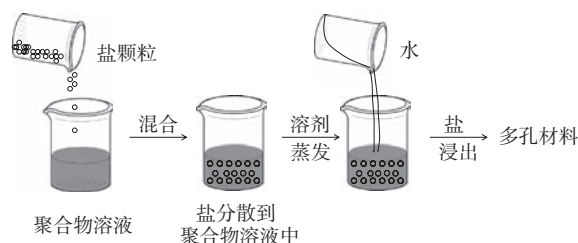


图1 使用溶剂浇铸/颗粒浸出技术制备多孔材料

1.2 相分离法

相分离法分为热致相分离法和非溶剂致相分离法。热致相分离法利用降温实现分相,非溶剂致相分离法则通过加入非溶剂实现分相^[20]。热致相分离法基于将聚合物溶液淬火至低于溶剂的凝固点(T_k)并诱导液-液分离,形成聚合物相和贫聚合物相。聚合物相固化,而贫聚合物相则结晶。除去形成的晶体,留下高度多孔的形貌(超过90%),如图2所示。T. Tsujimoto等^[21]利用热致相分离法制备聚(3-羟基丁酸酯-共-3-羟基己酸酯)(P3HB3HHx)多孔材料,在 85°C 下将P3HB3HHx溶解在二甲亚砜中并随后淬火来制备多孔材料,研究表明制备的多孔材料的力学性能,例如压

缩量量和应力均取决于P3HB3HHx的3-羟基己酸酯含量,此外P3HB3HHx多孔材料在植物油-水混合物中优先于吸收植物油。刘颖颖等^[22]通过热致相分离法制备了PLA/PCL多孔材料,其水、油接触角分别为 146° 和 0° ,多孔材料具备良好的疏水性和亲油性;饱和吸油量约为 16 g/g ,能够应用于油水分离工程。Wu Qingyun等^[23]使用热致相分离法制备聚(偏二氟乙烯)/聚丙烯腈多孔膜,孔径和孔隙率随着聚丙烯腈含量的增加而降低,聚丙烯腈的引入增强了拉伸强度并且提高了熔点,导致高力学性能和热稳定性。Shao Jundong等^[24]研究了PLA多孔材料在热诱导相分离的早期淬火过程中的结构演变以及相应的生物降解性和生物学性质,研究表明在早期淬火期间,结晶度、化学结构、表面性质和聚合物链填充模式等均发生疏水性演变,对于淬火 3 min 的多孔材料孔径为 $183 \pm 93 \text{ nm}$,对于淬火 5 min 多孔材料孔径为 $171 \pm 63 \text{ nm}$ 。Ö. C. Önder等^[25]通过热致相分离法进行溶剂交换和真空干燥来制备刚性PLA多孔材料,经过调整制造参数可以控制孔隙度和多孔形貌。

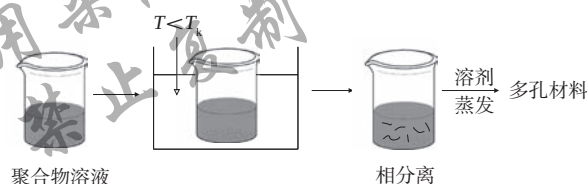


图2 使用热致相分离法制备多孔材料示意图

1.3 熔融成型

熔融成型通常用于制备多孔陶瓷和金属,但它也可以应用于生物高分子材料。填充有致孔剂化合物颗粒状或粉末状聚合物的模具在高压下加热到聚合物的玻璃化转变温度(T_g)以上,聚合物连接形成模具的外形,从模具中取出后,致孔剂被浸出,如图3所示为熔融成型法和溶剂浇铸/颗粒浸出相结合的示意图^[26]。D. A. Alves等^[27]通过熔融成型和盐浸出法制备不同孔隙率和孔径结构的壳聚糖-PBS多孔材料,研究表明多孔材料对细胞附着有着良好的亲和性,细胞定植于材料并且能够形成细胞外基质,具有随机形状的大孔改善了蛋白多糖和II型胶原蛋白的产生。Huang An等^[28]通过熔融成型和浸出技术利用PCL和水溶性聚(环氧乙烷)制备多孔材料,研究表明PCL多孔材料的压缩弹性模

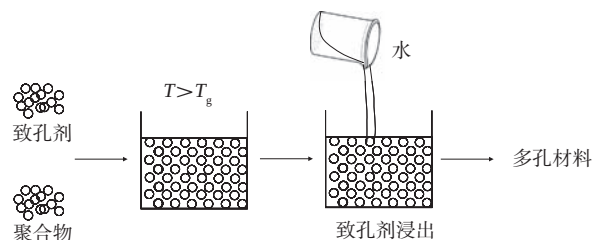


图3 通过熔融成型和溶剂浇铸/颗粒浸出技术制备多孔材料

量与纯 PCL 的 68.2 MPa 相比降低 46.7 MPa ;发现细胞在 50% PCL 多孔材料上增殖最好。

1.4 气体发泡

气体发泡是一种在工业上广泛用于制备多孔材料的方法,例如发泡聚苯乙烯、聚氯乙烯泡沫,但也可用于生物高分子多孔材料的制备^[29-31]。发泡可以通过使组分反应或释放气体来进行,孔形貌是气体发泡剂热降解的产物。气体发泡技术很难控制孔径,平均孔径太大而限制自身的应用^[32]。任杰等^[33]运用气体发泡与粒子致孔相结合的方法,以 PLA 及其共聚物为原料制备多孔材料,研究表明 PLA 多孔材料的孔隙率随气体发泡压力的升高而增加,孔隙率可达 85% 以上,孔和孔之间相互贯穿,孔分布较均匀。Xin Xin 等^[34]通过气体发泡法并以羟基磷灰石充当异相成核剂制备 PLA-羟基磷灰石共聚物多孔材料,研究表明多孔材料的孔径为 $(552 \pm 127) \mu\text{m}$,多孔材料的互连孔隙率范围为 52.53%~83.08%,并且压缩弹性模量满足骨组织工程的要求。Ji Chengdong 等^[35]使用气体发泡技术制备 PLA/聚乙二醇多孔材料,以改善材料的 3D 结构中的介质吸收和细胞增殖,研究表明通过气体发泡工艺实现的平均孔径为 15~150 μm ,平均孔隙率 84%;与无孔膜相比,多孔材料具有较低的弹性模量和较高的断裂伸长率;与纯 PLA 膜相比,制备 PLA/聚乙二醇多孔材料降解速率增加。气体发泡法优点是不需使用有机溶剂,缺点是难以控制孔的尺寸和互连性,在发泡过程中往往会在聚合物结构内部产生大的闭孔。

1.5 选择性酶降解法

选择性酶降解法是利用酶降解生物可降解高分子材料共混物中的一种组分,随后将形成的水溶性低聚物和单体洗脱到周围的水解介质中从而形成多孔材料,如图 4 所示。Guo Ziqi 等^[36]通过选择性酶降解法利用 P(3HB-co-4HB) 解聚酶制备 PLA 多孔材料,当 PLA/P(3HB-co-4HB) 共混物中的 P(3HB-co-4HB) 组分从 50% 变为 60% 时,多孔 PLA 的平均孔径从 64.15 μm 增加到 80.01 μm ;孔隙率从 68.45% 显著提高到 79.88%;压缩弹性模量从 9.34 MPa 降低到 6.94 MPa。Shi Ke 等^[37]将 PBS 和 PLA 以不同比例进行熔融共混并分别通过角质酶和蛋白酶 K 进行选择性降解,蛋白酶 K 在 28 d 降解 50/50,60/40,80/20 的 PBS/PLA 共混物所形成的孔径分别为 8.69 ± 1.06 , 8.27 ± 1.89 和 $6.53 \pm 1.25 \mu\text{m}$;蛋白酶 K 比角质酶形成的更均匀的多孔形貌。H. Tsuji 等^[38-39]通过溶剂蒸发法制备相分离的 PLA/PCL 薄膜,并利用蛋白酶 K 和根霉脂肪酶选择性降解 PLA 和 PCL 来制备多孔材料,脂肪酶在降解 12 d 后,可在共混物表面形成的最大孔径尺寸为 50 μm ;蛋白酶 K 降解后形成的孔径范围为 30~70 μm 。

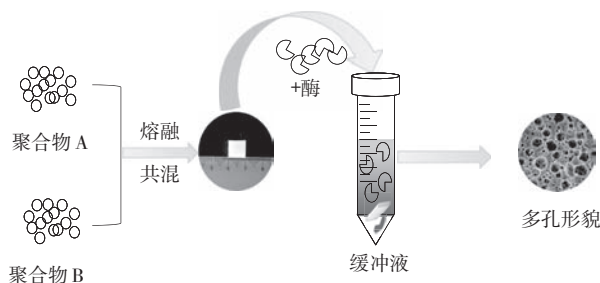


图4 选择性酶降解法制备生物高分子多孔材料

2 制备方法的比较

上述几种制备方法的比较见表 1。溶剂浇铸/颗粒浸出易于制造并且不需要专门的设备。但对于高孔隙率的材料也存在颗粒尺寸难以选择,并且很难保持良好的力学性能。另一方面,制备较厚或大容积的材料往往很难浸出颗粒,A. G. Mikos 等^[40]研究表明溶剂浇铸/颗粒浸出仅可以制备厚度为 3 mm 的薄材料。此外,残留的有机溶剂限制了多孔材料的应用。相分离法通常用于制备具有较小孔径范围的多孔材料,难以获得直径大于 200 μm 的孔,并且难以控制多孔材料的微观和宏观结构。目前,为了解决这个问题将相分离法和颗粒浸出相结合^[41],这种情况下,多孔结构是通过浸出固体颗粒或贫聚合物相所形成的。从工业角度来看,通过熔融成型制备多孔材料是最方便和经济的,因为它允许快速制造各种形状和尺寸的生物高分子多孔材料^[42],但是受到模具设计和构造的复杂性的限制也越大。与前面描述的方法相比,熔融成型、气体发泡法和选择性酶降解法不需要使用有机溶剂来制造多孔材料。选择性酶降解法的主要优点是易于制造,并且致孔剂酶为蛋白质,增加了多孔材料的应用性。但缺点是此类制备材料需要具有可降解性,并且所得的孔径不可控,很难形成大小一致、分布均匀的孔材料。由于上述制备方法各有其应用范围及优缺点,可以采用两种或两种以上的制备方法。Xin Xin 等^[43]结合气体发泡和颗粒浸出技术制备了具有双峰孔结构的聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)多孔材料,能够促进营养转移和细胞粘

表 1 生物高分子多孔材料制备方法的比较

制备方法	优点	缺点	应用
溶剂浇铸/ 颗粒浸出	易于制备	力学性能有限,残留溶剂和致孔剂材料具有较小的孔径,难以控制材料的微观和宏观结构	骨和软骨组织工程;油水分离
相分离法	具有高的孔隙率		心血管和骨组织工程
熔融成型	操作简单,可精确控制孔大小和形状	表面上存在无孔层,难以浸出致孔剂	骨支架
气体发泡	避免了有机溶剂的使用	孔结构多为闭孔且相互连通性较差	骨再生
选择性酶降解法	不需要使用有机溶剂	孔径不可控性,很难形成大小一致、分布均匀的孔形貌	骨和软骨组织工程

附且没有毒性;PLGA 支架的孔隙率范围为 68.4%~88.7%。Mao Daoyong 等^[44]利用高浓度溶剂浇铸/颗粒浸出和室温压缩成型技术来制备 PLA/乙基纤维素/羟基磷灰石多孔材料,材料孔隙率、接触角、压缩屈服强度和质量损失率分别为 $(84.28 \pm 7.04)\%$, $(45.13 \pm 2.40)^\circ$, (1.57 ± 0.09) MPa 和 $(4.77 \pm 0.32)\%$ 。Zhu Xiaomin 等^[45]通过溶液浇铸和热致相分离法制备亲水性 PLA 多孔材料,孔径为 200 μm ;与纯 PLA 相比多孔材料表现出优异的亲水性。

3 结语

基于各类生物高分子多孔材料制备的优劣势,往往可以根据应用以及获得的孔径和孔形状等特征选择合适的制备方法。然而,生物高分子多孔材料的制备还处在起步阶段,大部分研究停留在孔隙率、孔径以及多孔形貌等方面,对其实际运用尚不完全。尽管生物高分子多孔材料的制备取得了较多的研究成果,但仍存在以下问题亟待解决:(1)制备工艺尚不成熟,各种体制中存在着不可避免的劣势;(2)材料力学性能往往很难达到应用要求;(3)对于使用有机溶剂作为致孔剂很难保证无毒无害无污染;(4)微孔级材料的制备方法复杂,设备需求过高,仅限实验室研究。对于上述问题,生物高分子多孔材料的制备在未来应该集中在以下几个方面:(1)探寻更安全、新颖、合适的生物高分子多孔材料的制备工艺,使其方法不再单一,降低制备成本;(2)完善已有的生物高分子多孔材料的制备工艺;(3)探究生物高分子多孔材料更多的应用价值。因此,随着生物高分子多孔材料的制备不断完善,生物高分子多孔材料产业将迎来发展新契机。

参考文献

- [1] Sun Xin, et al. *Applied Surface Science*, 2018, 462:633–640.
- [2] Wang Chenhui, et al. *Nano Energy*, 2018, 44:240–247.
- [3] Nishihora R K, et al. *Journal of the European Ceramic Society*, 2018, 38(4):988–1 001.
- [4] Zuidema J M, et al. *Advanced Materials*, 2018, 30(12):1 706 785–1 706 794.
- [5] Janik H, et al. *Materials Science and Engineering:C*, 2015, 48:586–591.
- [6] Bai Zhenhui, et al. *Polymers*, 2018, 10(1):1–9.
- [7] Pan Wenjing, et al. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 111:1 040–1 046.
- [8] Muniyasamy S, et al. *Journal of Renewable Materials*, 2016, 4(2):133–145.
- [9] Scaffaro R, et al. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2016, 54:8–20.
- [10] Ju Dandan, et al. *RSC Advances*, 2015, 5(7):5 474–5 483.
- [11] Swain S K, et al. *Materials Science and Engineering:C*, 2011, 31(6):1 240–1 244.
- [12] Laschke M W, et al. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(6):2 020–2 027.
- [13] Choudhury M, et al. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 2015, 5(1):1–9.
- [14] Arslan A, et al. *Journal of Biomaterials Science:Polymer Edition*, 2016, 27(18):1 841–1 859.
- [15] Mao Daoyong, et al. *Materials and Design*, 2018, 142:1–10.
- [16] Zhao Yingdi, et al. *Materials Science and Engineering:C*, 2016, 59:193–202.
- [17] Xie Yan, et al. *Materials Science and Engineering:C*, 2018, 90:602–609.
- [18] Revati R, et al. *Materials Science and Engineering:C*, 2017, 75:752–759.
- [19] Huang Ran, et al. *Materials Letters*, 2014, 136:126–139.
- [20] Wang Xiaolong, et al. *Macromolecular Rapid Communications*, 2018, 39(23):1 800 635–1 800 641.
- [21] Tsujimoto T, et al. *Polymers*, 2016, 8(3):1–10.
- [22] 刘颖颖,等. *中国科技论文*, 2015, 10(18):2 191–2 195.
- [23] Liu Yingying, et al. *Chinese Scientific Papers*, 2015, 10(18):2 191–2 195.
- [24] Wu Qingyun, et al. *Polymer*, 2016, 107:54–60.
- [25] Shao Jundong, et al. *Polymer Degradation and Stability*, 2012, 97(6):955–963.
- [26] Önder Ö C, et al. *Polymer*, 2016, 107:240–248.
- [27] Nardo L D, et al. *Smart Materials and Structures*, 2011, 20(3):35–47.
- [28] Alves D A, et al. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(3):1 149–1 157.
- [29] Huang An, et al. *RSC Advances*, 2017, 7(69):43 432–43 444.
- [30] Calder J, et al. *Energy*, 2018, 149:204–212.
- [31] Li Xi, et al. *China Foundry*, 2018, 15(6):428–435.
- [32] Chuaponpat N, et al. *Materials Today:Proceedings*, 2018, 5(11):23 526–23 533.
- [33] Song Ping, et al. *Composites Part B:Engineering*, 2018, 152:151–159.
- [34] 任杰,等. *建筑材料学报*, 2005, 6:710–823.
- [35] Ren Jie, et al. *Journal of Building Materials*, 2005, 6:710–823.
- [36] Xin Xin, et al. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 2018, 26(1):207–212.
- [37] Ji Chengdong, et al. *Acta Biomaterialia*, 2012, 8(2):570–578.
- [38] Guo Ziqi, et al. *RSC Advances*, 2017, 7(54):34 063–34 070.
- [39] Shi Ke, et al. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 126:436–442.
- [40] Tsuji H, et al. *Macromolecular Bioscience*, 2001, 1(2):59–65.
- [41] Tsuji H, et al. *Biomacromolecules*, 2001, 2(2):597–604.
- [42] Mikos A G, et al. *Polymer*, 1994, 35(5):1 068–1 077.
- [43] Heijkants R G J C, et al. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2008, 87A(4):921–932.
- [44] Hou Qingpu, et al. *Biomaterials*, 2003, 24(11):1 937–1 947.
- [45] Xin Xin, et al. *Journal of Applied Polymer Science*, 2016, 133(27):43 644–43 653.
- [46] Mao Daoyong, et al. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 180:104–111.
- [47] Zhu Xiaomin, et al. *Journal of Biomaterials Science:Polymer Edition*, 2015, 26(17):1 286–1 296.