

doi:10.3969/j.issn.1001-3539.2019.09.029

形状记忆聚合物在生物医学领域中的应用

卢天恒¹, 尹玉霞^{1,2}, 彦秉运¹, 王鲁宁², 曹明昆¹, 张海军¹

(1. 生物医用材料改性技术国家地方联合工程实验室, 山东德州 251100; 2. 北京科技大学材料科学与工程学院, 北京 100083)

摘要: 介绍了形状记忆聚合物 (SMP) 的记忆机理、分类以及在手术缝合线、食道支架、血管支架及移植植物、组织工程支架、创面敷料、栓塞线圈、膀胱内给药装置、微创骨修复方面的研究进展, 并且展望了其在生物医学领域的研究方向。

关键词: 生物医用; 形状记忆聚合物; 形状记忆效应

中图分类号: TB381 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3539(2019)09-0153-05

Shape-Memory Polymers for Biomedical Engineering Applications

Lu Tianheng¹, Yin Yuxia^{1,2}, Yan Bingyun¹, Wang Luning², Cao Mingkun¹, Zhang Haijun¹

(1. National United Engineering Laboratory for Biomedical Material Modification, Shandong, Dezhou 251100, China; 2. School of Materials Science and Engineering, University of Science and Technology, Beijing 100083, China)

Abstract: The Progress research of memory mechanism, classification, and research on surgical sutures, esophageal stents, vascular stents and grafts, tissue engineering scaffolds, wound dressings, embolization coils, intravesical drug delivery devices of shape memory polymer were described, and minimally invasive bone repair was introduced. Its research direction in the field of biomedicine was looked forward.

Keywords: biomedicine; shape-memory polymer; shape memory effect

作为一种相对便宜的智能材料, 形状记忆聚合物 (SMP) 可以根据聚合物的特性固定成临时形状, 然后在外部刺激下恢复到原始形态。刺激包括热、电、磁、光、化学等^[1-4]。SMP 在生物医学领域有着广泛应用, 例如手术缝合线^[5]、血管支架^[6]和组织工程支架^[7-8]。笔者介绍了 SMP 形状记忆效应的原理和分类, 描述了其在生物医学领域的最新进展, 并预测了形状记忆聚合物的研究方向。

1 形状记忆机理

聚合物材料通常具有形状记忆特性^[9-10], 现阶段学者们认为聚合物如果具有形状记忆功能, 那么聚合物内部必然存在着两相结构: 固定相和可逆相。固定相是决定着聚合物宏观形状的网络点, 可逆相是决定分子开关的分子链。当受到外部刺激时, 聚合物温度高于其玻璃化转变温度 (T_g) 或者熔点以上, 此时对聚合物施加外力, 固定相不变, 可逆相发生软化, 材料在外力作用下改变了原有形状, 随后人为的使聚合物温度迅速降至 T_g 或熔点以下, 此时聚合物形状保持不变,

内部的应力也被冻结起来。当受到外界刺激, 聚合物温度再次升高时, 可逆相重复软化过程, 释放原本冻结的应力, 聚合物逐渐变成原来的形状^[11]。图 1 为 SMP 的总体架构图^[12]。

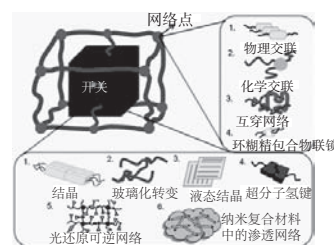


图 1 SMP 的总体架构

2 SMP 的分类

SMP 按照受到的刺激方式不同可以分成 4 种类型, 热致型 SMP, 电 / 磁致型 SMP, 光致型 SMP 以及化学感应致型 SMP。

2.1 热致型 SMP

热致型 SMP 目前吸引着研究者的兴趣。固定相物理

基金项目: 十三五国家重点研发计划项目 (2016YFC1102500)

通讯作者: 张海军, 教授, 主要从事生物医用材料改性 E-mail: zhanghaijun@tongji.edu.cn

收稿日期: 2019-06-25

引用格式: 卢天恒, 尹玉霞, 彦秉运, 等. 形状记忆聚合物在生物医学领域中的应用 [J]. 工程塑料应用, 2019, 47(9): 153-157.

Lu Tianheng, Yin Yuxia, Yan Bingyun, et al. Shape-memory polymers for biomedical engineering applications[J]. Engineering Plastics Application, 2019, 47(9): 153-157.

交联的聚合物为热塑性聚合物,固定相化学交联为热固性聚合物。这类形状记忆聚合物在聚合物 T_g 以上施加外力变形并在室温固定形变,当聚合物温度达到或者高于 T_g 时, SMP 能够快速恢复到最初的状态。Zhang Jinlong 等^[13]利用瞬时负压技术制备了具有形状记忆性能的两亲性亚努斯粒子,在 60°C 下两亲性的亚努斯粒子又能恢复到最初的球形,展现出优异的形状记忆效应。图 2 为热致型 SMP 热诱导原理示意图^[14]。

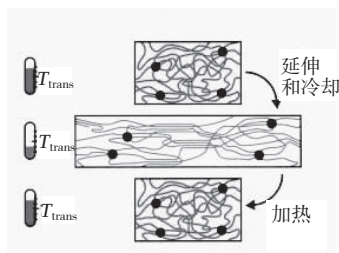


图 2 热致型 SMP 热诱导原理示意图

2.2 电 / 磁致型 SMP

电 / 磁诱导 SMP 属于一种间接热诱导 SMP。电流的通过材料致使材料温度升高,当材料温度达到临界状态时,材料恢复原始形态^[15]。任天宁等^[16]用双酚 A 型氰酸酯 (BACE) / 聚丁二烯环氧树脂 (PBEP) 为 SMP 基体加入超导炭黑 (CB) 增强其性能,制备出的电致型 SMP 形状固定率为原来的一倍,当加入的超导炭黑质量分数达到 2.4% 时,聚合物材料在 180 V 的电压下,通过电流,可以做到形状完全恢复。

在交流磁场的作用下,磁性 SMP 中的磁性颗粒产生热量从而引起 SMP 形状恢复。李金绒等^[17]以交联的聚己内酯 (c-PCL) 作为复合电纺纤维的基体材料,纳米四氧化三铁 (Fe_3O_4) 为填料,静电纺丝成纳米电纺纤维。在交变磁场中,当温度达到 53°C 时,开始恢复为原来的形状。图 3 为磁致 SMP 的形状记忆效应演示图^[18]。

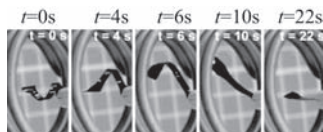


图 3 磁致 SMP 的形状记忆效应演示图

2.3 光致型 SMP

光致型 SMP 具有非接触性、瞬时性、定点性和清洁性的特点。它主要有两种,光化学反应型和光热效应型。光化学反应型 SMP 利用以光线参与为必要条件的化学反应实现材料的形状记忆功能。王永坤等^[19]把苯乙烯-丁二烯嵌段共聚物 (SBS) 热塑性弹性体和低密度聚乙烯 (PE-LD) 为主要原料制成的共混物,在 γ 射线辐照下交联,聚合物形变恢复超过 95%。

光热效应型 SMP 是添加到聚合物中的光热转换物质,

可以增强聚合物的光能吸收和热传导,从而实现材料的形状记忆功能。张志兴^[20]采用溶液共混和熔融相结合的方法制作聚氨酯 / 聚己内酯 / 石墨烯纳米片复合材料,其中当石墨烯纳米片的质量分数达到 0.5% 时,在红外光照射下,试样可在 36 s 内实现形状的完全恢复。图 4 为接枝型光致型 SMP 的记忆机理^[21]。其中空心三角形代表肉桂酸基团单体分子,实心菱形代表肉桂酸基团二聚体;实心圆代表永久交联点。

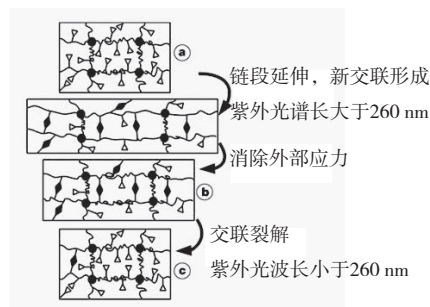


图 4 接枝型光致型 SMP 记忆机理

2.4 化学响应型 SMP

化学响应型形状 SMP 的恢复方式可以分为四种,分别是塑化恢复、溶胀恢复、转变相溶解恢复以及 pH 恢复^[22]。

塑化恢复指的是当将 SMP 浸泡到溶剂中的时候,溶剂与聚合物之间相互渗透,达到了增塑的效果。增塑作用使 SMP 分子链间相互作用力降低,运动性提高,直接导致 SMP 的模量和 T_g 降低,从而达到形变恢复的效果。

当溶剂扩散到聚合物中时,聚合物的内部自由体积增加,并且分子链移动能力增加,分子链的相互作用力降低, T_g 降低,内聚能降低,应力的释放使 SMP 恢复为初始形态,这个过程是溶胀的结果。

转变相溶解恢复是具有临时形状的形状 SMP 浸入到溶剂里面之后,聚合物中的转变相发生溶解,材料中的应力释放, SMP 实现形状恢复。

pH 恢复是通过改变 pH 的方式,使材料中去质子化的特定基团,再次质子化,重新激活基团链段柔性,使得存储的应力释放,从而恢复初始状态^[23]。

羊惠燕等^[24]研究发现金刚烷基聚己内酯 -b- 聚甲基丙烯酸二乙氨基乙酯 -b- 聚甲基丙烯酸单甲氧基聚乙二醇酯制备的胶束粒径在 pH 从 8 到 4 的过程中,粒径随着 pH 降低而升高,当 pH 降低到 4 以下时,胶束粒径随着 pH 降低而变小。图 5 为 pH 诱导示意图^[25]。

3 在生物医学领域的应用

SMP 在生物医学和植入式医疗设备领域受到越来越多的关注。形状记忆聚合物为微创治疗和结构支持提供了新的选择。到目前为止,形状记忆聚合物在手术缝合线、食道支架、血管支架及移植物、组织工程支架、创面敷料、栓塞线

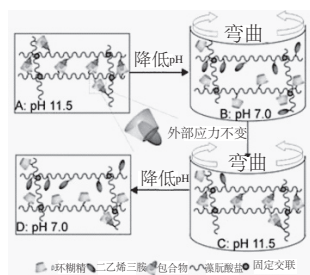


图5 H诱导示意图

圈、膀胱内给药装置、微创骨修复等方面已经有了一些新的应用。

3.1 手术缝合线

人们将 SMP 的形状记忆性能应用到手术缝合线上面,制备出了具有形状记忆功能的“智能”缝合线。Jing Xin 等^[26]制备的热诱导热塑性聚氨酯(PUR-T)/聚己内酯(PCL)共混物临时形状可以在室温下实现,并且可以在 60℃热水浴下打结,具有优异的手术缝合线的应用潜力。A.Toncheva 等^[27]将银纳米粒子(AgNPs)和纤维素纳米晶(CNCs)结合制成的 SMP,在红外辐射下可以快速恢复形状,做到自紧缝合,图 6 为缝合线快速自紧缝合过程演示^[27]。

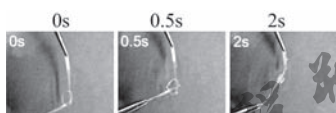


图6 缝合线快速自紧缝合过程演示

3.2 食道支架

食道肿瘤可以阻塞食道并影响患者进食,通常需要使用植入支架的手段保持食道的畅通。目前常用的食道支架由镍钛记忆合金制成,但是这种支架的使用和取出过程会给病人带来持续性的痛苦。Yu Xiongjun 等^[28]制作了一种形状记忆聚合物支架,支架以聚(ϵ -己内酯-co-dl-丙交酯)(PCLA)共聚物为原材料,植入后可在体内缓慢降解。体外试验显示,变形支架在 37℃左右的温水中,可以很快地恢复原来的形状(约 37 s)。将支架植入狗模型之后可以观察到支架在狗食道温度的刺激下达到了很好的形状恢复效果。

3.3 血管支架及移植术

血管支架的作用是支撑血管狭窄区域,确保血液在血管中运行通畅。现有的支架通常为合金支架,如镍钛合金支架,钴铬合金支架等。这些支架很难达到较高的生物相容度,并且还存在着支架植入后病变部位再次狭窄,甚至栓塞的危险。Xie Yangfen 等^[29]以聚(富马酸-co-1,7-辛二烯二氧基对苯二甲酸)(PFOT)为原料,经环氧化开环聚合一步合成的多孔可降解支架,能促进心肌细胞 H_9C_2 的粘附、扩散、增殖和功能性。具有良好的水反应性形状记忆效果,固定度和恢复率 >97%,形状恢复过程为几分钟,适用于手术。图 7 为 PFOT 支架水敏形状记忆效应。

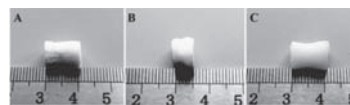


图7 PFOT 支架水敏形状记忆效应

支架表面图案化不仅可促进细胞粘附,还可促使内皮细胞等各种类型的细胞对齐。T. Govindarajan 等^[30]利用 3D 打印技术,在丙烯酸酯的 SMP 表面雕刻图案,研究了丙烯酸酯聚合物的内皮细胞附着程度。研究证明,微图案增强了材料表面的天然疏水性,有助于促进内皮细胞的附着和沿着凹槽排列。O. Castillo-Cruz 等^[31]合成基于 PCL,4,4(甲炔-双-环己基)异氰酸酯和 L-赖氨酸的嵌段聚氨酯(PUR),制成血管移植术并对其进行表征。在力学性能方面,新合成的 PUR 薄膜显示出比 Tecoflex TM SG 80A 更低的正割模量。当作为移植术测试时,显示出 L-赖氨酸基聚氨酯较低的纵向破坏载荷,3620 mmHg(482.6 kPa)的破裂强度和 0.16%/mmHg 的顺应性。用 NIH/3T3 成纤维细胞粘附实验证明其适用于大直径血管移植术。图 8 为血管移植术的记忆行为。

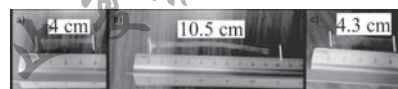


图8 血管移植术的记忆行为

3.4 组织工程支架

基于形状记忆的组织支架可以通过微创手术技术植入,能够支持细胞粘附和增殖^[32-33]。Liu Xian 等^[34]利用 PCL 和羟基磷灰石制备了多孔智能纳米复合支架,具有形状记忆效应,细胞相容性好,兔下颌骨缺损骨再生明显。J. L. Ryszkowska 等^[35]利用 PUR 和生物活性玻璃®通过聚合物凝结与盐颗粒结合制备多孔结构不同类型的多孔支架,制造的支架显示孔隙率 >70%,开孔为在 100~400 μm 之间,孔壁包含许多小于 10 μm 的微孔,完全达到了骨组织工程应用的需求。

3.5 创面敷料

理想的创面敷料应具有足够的粘附强度,以确保与创面紧密接触,并可轻易取出,而不会对病人脆弱的皮肤造成局部创伤。Li Guo 等^[36]以硼酸为交联剂,将甲基丙烯酸磺甜菜碱(SBMA)与 2,3-二羟丙基甲基丙烯酸丁酯(DHMA)共聚,加入低分子量的无机盐进行调节制成的创面敷料,具有室温自愈能力和再加工能力,敷料的使用可以在伤口处维持一个局部的无菌环境,拆卸方便,敷料的形状恢复迅速,从而缩短了手术时间。这款敷料的出现很好地拓宽了形状记忆聚合物的应用范围,为创面敷料的设计开辟新的道路。图 9 为敷料的热活化形状记忆行为。

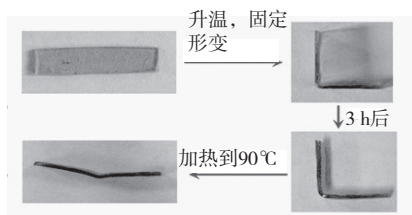
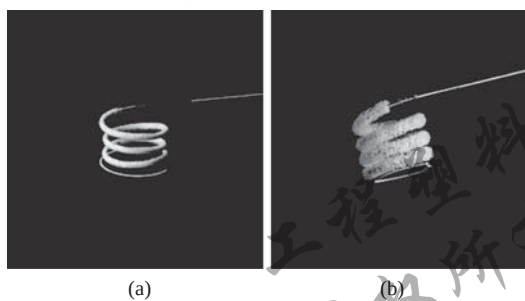


图9 敷料的热活化形状记忆行为

3.6 栓塞线圈

目前血管瘤的治疗,通常需要手术方法或者通过金属线圈来封堵血管内的动脉。形状记忆聚合物泡沫涂层线圈(SMP FCCs)的使用具有改善闭塞和降低线圈风险的潜力。S. M. Herting 等^[37]进行了慢性动脉瘤愈合对照动物试验。研究结果证明,和普通金属线圈相比, SMP FCCs 可促进瘤颈新生内膜的形成,并可能导致瘤颈及穹顶的更彻底愈合。图10为 SMP 涂覆线圈。植入前将 0.750 mm 直径形状记忆聚合物泡沫涂层压缩至 0.381 mm 直径(图 10a),植入后暴露于血液后膨胀(图 10b)。



a—植入前; b—植入后

图10 SMP 涂覆线圈

A. D. Easley 等^[38]利用二乙醇胺(DEA)对 SMP 泡沫进行化学改性,减少了泡沫吹制过程中的变形,形成各向同性孔隙。增加了泡沫的韧性,改善了 SMP 泡沫塑料的力学性能和加工性能,具有更强的力学强度,降低了泡沫孔隙坍塌,孔壁断裂及植入期间颗粒释放的风险,提升了产品的实用性。S. M. Herting 等^[37]通过在泡沫化学中加入异霍龙二异氰酸酯(IPDI),进一步提高 SMP 泡沫的疏水性和玻璃化转变温度,从而提高 SMP 泡沫的驱动速率,将工作时间延长至 20 min 以上,可以在临床应用中为临床医生带来更多的操作时间。Wang Jintang 等^[39]采用糖模板法制备了具有可控开孔结构的碳纳米管增强 SMP。具有良好的形状恢复能力,在电阻加热机制的作用下,在两分钟内从 50% 的压缩应变恢复到原来的形状。

3.7 膀胱内给药装置

膀胱疾病的药物治疗包括以口服为主的全身给药和不同活性成分的原位经尿道灌注。给药要求患者将溶液保留在膀胱内尽可能长时间,然而即使避免液体摄入,药物在膀胱内的最大停留时间也不超过 2 h。因此,为了抵消药物冲

洗,需要反复灌注,而这可能会导致其它并发症,例如感染等。A. Melocchi 等^[40]结合 4D 打印技术,药物级聚乙烯醇的热加工性、在不同分子量下的可用性以及初步的水诱导形状记忆行为研制膀胱内给药装置,可以通过导管以程序设定或临时形状给药,通过恢复原形状保留在膀胱内,并在溶解/侵蚀后随尿液排出,载药装置的使用使药物成分能够长时间停留在膀胱内。

3.8 微创骨修复

骨缺损因其致残性和致病性高,已成为公共卫生领域最受关注的问题之一。SMP 在微创外科领域大有可为。Zhang Yuanchi^[41]将羟基磷灰石(HA)/还原氧化石墨烯(rGO)纳米膜加入形状记忆聚合物中,再用精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)对其进行修饰,得到了高达 97% 以上的形状固定率和形状恢复率的 SMP,力学性能显著提高,干细胞的黏附性好,可以通过微创手术植入骨缺损。Zhang Yuanchi 等^[42]发明了一种基于复合材料制备过程中氧化石墨烯修饰序列的新型“蹦床”聚氨酯纳米复合材料,它可以调节层间间距,并显著改善记忆和力学性能。通过微创骨修复的例子和有限元分析显示了对于骨组织再生至关重要的骨再生支撑性能。

4 展望

综上所述, SMP 在生物医学领域有着广阔的前景,但是同样,尚不能满足对形状恢复温度的不同要求,形状恢复精度低、重复记忆效果不够理想、力学强度和耐化学腐蚀性不够好等等因素也制约了它在生物医学领域应用。基于以上原因,生物医用 SMP 可以在以下方面展开更加深入的研究:

- (1) 持续改善聚合物材料的性能,同时降低 SMP 的制造成本。
- (2) 提高 SMP 的综合性能,将 T_g 调整至体温的 37℃ 附近,更好地应用于人体。
- (3) 在双向甚至多重可逆性 SMP 材料在生物医学应用方面进行重点突破。

参考文献

- [1] Chen Hongmei, et al. Chinese Journal of Polymer Science, 2018, 36(8):1-13.
- [2] Zhang Xing, et al. Materials Science and Engineering:C, 2018, 92:1 061-1 074.
- [3] Zhu Yunqing, et al. Macromolecules, 2018, 51(7):2 466-2 475.
- [4] Chen Hairong, et al. Composites Science and Technology, 2018, 163:123-132.
- [5] Jing Xin, et al. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2016, 64:94-103.
- [6] Lendlein A, et al. Expert Review of Medical Devices, 2010, 7(3):357-379.

- [7] Bao Min, et al. ACS Applied Materials & Interfaces, 2014, 6(4):2611–2621.
- [8] Yu Juhong, et al. Journal of Materials Science, 2018, 53(7):4734–4744.
- [9] Luo Hongsheng, et al. Pigment & Resin Technology, 2018, 47(1):1–6.
- [10] Baker R M, et al. Biomaterials, 2016, 76:388–398.
- [11] Jung Y, et al. Carbon, 2010, 48(5):1598–1603.
- [12] Hu Jinlian, et al. Journal of Materials Chemistry, 2010, 20(17):3346–3355.
- [13] Zhang Jinlong, et al. ACS Macro Letters, 2016, 5(12):1317–1321.
- [14] Lendlein A, et al. Angewandte Chemie International Edition, 2002, 41(12):2034–2057.
- [15] 魏堃, 等. 材料导报, 2011, 25(7):9–12.
Wei Kun, et al. Materials Reports, 2011, 25(7):9–12.
- [16] 任天宁, 等. 航空材料学报, 2018, 38(6):61–67.
Ren Tianning, et al. Journal of Aeronautical Materials, 2018, 38(6):61–67.
- [17] 李金绒, 等. 化工新型材料, 2014, 42(7):169–171.
Li Jinrong, et al. New Chemical Materials, 2014, 42(7):169–171.
- [18] Mohr R, et al. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006, 103(10):3540–3545.
- [19] 王永坤, 等. 辐射研究与辐射工艺学报, 2013, 31(6):38–41.
Wang Yongkun, et al. Journal Radiat Res Radiat Process, 2013, 31(6):38–41.
- [20] 张志兴. 基于共混物的形状记忆材料制备及其结构性能关系[D]. 成都: 西南交通大学, 2017.
Zhang Zhixing. The Preparation of polymer blends-based shape memory materials and the structure-performance relationship[D]. Chengdu: Southwest Jiaotong University, 2017.
- [21] Lendlein A, et al. Nature, 2005, 434(7035):879–884.
- [22] Lu Haibao, et al. Pigment & Resin Technology, 2013, 42(4):237–246.
- [23] Lendlein A, et al. Angewandte Chemie International Edition, 2002, 41(12):2034–2057.
- [24] 羊惠燕, 等. 广东工业大学学报, 2019, 36(1):85–90.
Yang Huiyan, et al. Journal of Guangdong University of Technology, 2019, 36(1):85–90.
- [25] Han Xiaojuan, et al. Macromolecular Rapid Communications, 2012, 33(12):1055–1060.
- [26] Jing Xin, et al. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2016, 64:94–103.
- [27] Toncheva A, et al. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10(35):29933–29942.
- [28] Yu Xiongjun, et al. Journal of Materials Science:Materials in Medicine, 2012, 23(2):581–589.
- [29] Xie Yangfen, et al. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2019, 5(4):1668–1676.
- [30] Govindarajan T, et al. ACS Applied Bio Materials, 2019, 2(5):1897–1906.
- [31] Castillo-Cruz O, et al. Materials Science and Engineering:C, 2019, 102:887–895.
- [32] Migneco F, et al. Biomaterials, 2009, 30(33):6479–6484.
- [33] Yang Xiaowei, et al. Acta Biomaterialia, 2013, 9(9):8232–8244.
- [34] Liu Xian, et al. Biomacromolecules, 2014, 15(3):1019–1030.
- [35] Ryszkowska J L, et al. Composites Science & Technology, 2010, 70(13):1894–1908.
- [36] Li Guo, et al. Macromolecular Materials and Engineering, 2019, 304(3).doi:org/10.1002/mame.201800603.
- [37] Herting S M, et al. Journal of Biomedical Materials Research Part B:Applied Biomaterials, 2019, doi:org/10.1002/jbm.b.34337.
- [38] Easley A D, et al. Journal of Applied Polymer Science, 2019, 136(14).doi:org/10.1002/app.47268.
- [39] Wang Jintang, et al. Materials Letters, 2019, 559:299–311.
- [40] Melocchi A, et al. International Journal of Pharmaceutics, 2019, 559:299–311.
- [41] Zhang Yuanchi, et al. ACS Applied Bio Materials, 2019, 2(3):1056–1065.
- [42] Zhang Yuanchi, et al. Composites Science and Technology, 2019, 180:14–22.

巴斯夫开发了柔性聚氨酯泡沫的一系列用途

巴斯夫正在开发更多的泡沫,以帮助汽车制造商提高乘员安全性,使车辆更安静,更舒适。

由于泡沫可以吸收能量,德国化学品生产商正致力于在汽车保险杠中使用聚氨酯泡沫。这些轻质材料能够吸收撞击带来的 20%~30% 的冲击力。能量会随压碎泡沫而减少,而不是直接将所有力量传递给乘员。

该公司的高性能材料部门汽车内饰市场部经理表示,巴斯夫正在探索泡沫在碰撞时更好保护乘客头部和身体碰撞的方法。用可以吸收能量的聚氨酯泡沫包裹车辆保险杠等在乘员和车辆的金属之间增加一道屏障,能最大限度地减少

损坏。

巴斯夫还将聚氨酯泡沫用于车身的制造。该公司的 Elasto-flex 系列泡沫可以在车辆组装喷漆前注入车辆,快速扩展填充支柱和门槛内的空腔,以减少噪音和振动。

汽车制造商在车辆开发过程中,甚至适配不同型号时对聚氨酯用量进行微调,可以轻松调整泡沫注入的正确体积。其中一种产品 Elastoflex W 是一种软泡沫,可以在同一车辆内根据其用途,例如是用于座椅,扶手或靠背而定制不同密度。泡沫还具有为电动汽车提供隔热的潜在用途,以帮助收集浪费的能量并将其重新用于空调或提高电池效率。

(环球聚氨酯网)