

医用可生物降解聚氨酯材料研究及进展

刘庆丰¹ 冯胜山¹ 褚 衡² 严海彪² 许顺红¹

(1. 湖北工业大学机电研究院, 武汉 430070; 2. 湖北工业大学化学与环境工程学院, 武汉 430068)

摘要 介绍可生物降解聚氨酯的结构、类型及特点,综述了可生物降解聚氨酯材料在医学上的应用、研究进展,并对聚氨酯的组织相容性、血液相容性及降解性能进行了讨论,展望了其在医学中的发展前景。

关键词 生物降解 聚氨酯 相容性

聚氨酯材料以其优异的力学强度、高弹性、耐磨性、润滑性、耐疲劳性、生物相容性、可加工性等而被广泛用于长期植入的医用装置及人工器官,比如心脏起搏器绝缘线、人工血管、介入导管等。在长期植入体内的材料中,目前仍没有哪种材料具有聚氨酯一样优异的综合性能^[1]。但聚氨酯作为生物吸收材料的主要问题是目前所使用的硬段异氰酸酯(主要是芳香族异氰酸酯)的降解产物具有生物毒性。对于医用可生物降解聚氨酯材料,无毒、更好的生物相容性是广大科技工作者需要解决的难题。近年来,随着人们对健康和环境问题的日益关注,对医用可生物降解聚氨酯材料的要求愈来愈高。因此,笔者对目前国内外出现的可生物降解聚氨酯材料在医用方面的研究进行综述。

1 可生物降解聚氨酯的结构

聚氨酯是大分子主链中含有重复的氨基甲酸酯链段的高聚物。通常聚氨酯主链是由玻璃化转变温度(T_g)低于室温的柔软链段(即软段)和 T_g 高于室温的刚性链段(即硬段)嵌段而成。软段由低聚物多元醇(如聚酯、聚醚)构成,硬段由二异氰酸酯和低分子扩链剂(如二胺和二醇)构成。在聚氨酯的合成过程中,可以通过选择不同的嵌段和调节软硬段间的比例对聚氨酯进行设计^[2-3](如刚性的、柔性的、线性的或支形的),构造出适应不同要求的聚氨酯。目前医用生物降解型聚氨酯材料的合成主要是通过共混或共聚的方法引入可生物降解成分或基团作为软段,如聚乳酸(PLA)、聚己内酯(PCL)、聚羟基乙酸(PGA)及其共聚物等;以聚二异氰酸酯作为硬段,如 2,6-二异氰酸酯、1,4-二异氰酸酯等,形成软硬段的嵌段结构,通过调节软硬段的比例来控制其降解速率、弹性模量、结晶度等主要性能^[4]。

另一方面,在聚氨酯弹性体中,由于硬段的极性,相互之间引力大,在热力学上具有自发分离的倾向,属热力学不相容体系,可引起微相分离。其微相表面结构与生物膜极为相似,由于存在着不同表面自由能分布状态,改进了材料对血清蛋白的吸附力,抑制了血小板的粘附,减少了血栓的形成,因此聚氨酯具有比其它材料更好的生物相容性^[4]。

2 可生物降解聚氨酯的类型及特点

由于聚氨酯对普通微生物有一定的敏感性,是生产可生物降解材料的理想原料,同时其结构可自由设计,因此目前研究的可生物降解聚氨酯的类型较多,主要有以下几种。

(1) 聚碳酸酯型聚氨酯

在聚氨酯医用材料的长期移植中,发现脂肪族聚碳酸酯型聚氨酯(PCNU)有更好的生物稳定性和生物相容性。但根据合成的原料不同,也可以合成具有良好生物降解性的聚氨酯。刘保华等^[5]以 CO_2 和环氧丙烷为原料合成的聚碳酸亚乙酯聚氨酯经土壤法降解表明具有良好的生物降解性能。Tang 等用胆固醇酯酶(CE)评价了脂肪族聚碳酸酯聚氨酯的生物降解性,他们在相同条件下选用了不同的二异氰酸酯,结果发现,所有合成的聚合物都易于水解降解。

(2) 聚醚型聚氨酯

一些研究已经显示聚醚型聚氨酯在水解酶如木瓜蛋白酶和细胞衍生酶(如胆固醇酯酶、弹性蛋白酶、羧酸酯酶)等的作用下容易降解^[6-7]。常用的聚醚有聚氧乙烯(PEO)、聚四亚甲基醚(PTMO)、聚氧化丙烯(PPO)等。大量的研究已经表明,聚醚型聚氨酯在生物体内也不稳定,容易在血液中巨噬细胞所产生的氧自由基作用下氧化降解,导致生理条件下的应力开裂。

(3) 聚酯型聚氨酯

相对于聚醚型而言,聚酯型聚氨酯更容易降解,主要是由于聚酯容易在生物体内水解。常用的聚酯有 PCL、PLA、PGA 及其共聚物(如乳酸/羟基乙酸)共聚物(PLGA)等。大量研究表明,这些聚酯软段本身也具有很好的生物降解性,能够在生物体内安全降解。

(4) 其它

利用天然可生物降解高分子如纤维素、木质素、单宁、淀粉等对聚氨酯进行改性也能达到可生物降解的目的。陈大俊等^[8]以淀粉为多元醇合成可生物降解聚氨酯弹性体。土壤埋试验(1个月)表明,与不含淀粉的聚氨酯相比,强度损失率仅为 20%~40%,且具有良好的生物降解性。戈进杰^[9]进行了单宁聚氨酯合成的研究。研究表明,随着单宁含量的增加,弹性体的密度线性增加,其强度和弹性模量呈指数上升,证明单宁在聚氨酯中起了交联作用,并具有生物降解性。

3 可生物降解聚氨酯的主要研究方向

3.1 组织相容性

作为医用材料必须满足无毒、无刺激性,不引起癌症,无

诱变性、抗原性,不引起溶血,不凝血等条件,并能与组织相容,尽可能不引起病变。毒性试验是评价一种材料作为医用生物材料应用于人体内的安全性和可行性的方法。虽然聚氨酯具有微相分离结构,与其它材料相比具有较好的生物相容性,但经长期的临床使用发现,聚氨酯的生物相容性依然存在问题。聚氨酯作为医用生物材料的主要问题是所使用的硬段(主要是芳香族异氰酸酯)的降解产物具有生物毒性。如已经商品化的聚氨酯材料 BiomerTM、PellethaneTM等采用 4,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯(MDI)作为其硬段结构,但 Batic, Szycher 等发现 MDI 在体内降解会产生 4,4'-甲基二苯胺(MDA)。经毒理实验证实,MDA 是一种强烈致癌、可诱导基因突变物质。M. Szycher^[10]推测 MDA 的产生机理可能是在 150~200℃下,聚氨酯先水解生成游离的二异氰酸酯之后再生成 MDA。

近年来,出现了一些脂肪族二异氰酸酯和饱和的环族二异氰酸酯用以代替芳香族二异氰酸酯,这类脂肪族二异氰酸酯使合成无毒性的聚氨酯生物吸收材料成为可能。如以 4,4'-亚甲基二环己基二异氰酸酯(HMDI)或六亚甲基二异氰酸酯(HDI)作为硬段的聚氨酯材料,经 M. Szycher 等研究证明由于不含苯环结构而不会产生致癌物 MDA^[11]。而以赖氨酸基二异氰酸酯(LDI)为硬段合成的聚氨酯则拥有更多的优点:①降解产物是人体内一种氨基酸——赖氨酸;②降解产物不会降低附近组织的 pH 值,因此不会导致炎症发生;③表面易于连接生物试剂;④表面与细胞界面友好,非生物特异作用小等。以 PLA、PGA、PCL 等作为软段的聚酯型聚氨酯,其软段可在体内降解为 CO₂和水,通过肾脏和肺安全排除而无毒副作用。C. J. Spaans 等^[12]以 PLA-co-PCL 为软段,合成了高模量的聚氨酯,其软段降解产物和纯 PLA-co-PCL 的降解产物相同,无毒副作用。

3.2 血液相容性

医用材料在植入或应用于人体内后必然会与血液接触,正常情况下血液在血管中流动是畅通无阻的,但当血液与异物接触时,可能发生溶血或凝血从而形成血栓,因此血液相容性成为该材料能否植入或应用于体内的关键。

材料的血液相容性主要受材料表面性质如表面形态、粗糙度、亲水性等^[13]影响。目前对提高聚氨酯血液相容性的研究很多,如在聚氨酯材料表面接枝具有抗凝血功能的肝素分子^[14],在聚氨酯中引入可改善其血液相容性的磺酸基或磺胺基,将表面处理的纳米碳分散到聚氨酯体系中^[15],与其它可降解组分构造微相分离结构^[13]等。提高聚氨酯材料血液相容性的研究工作主要集中在以下几个方面。

(1) 等离子体法改性聚氨酯

利用等离子体法在聚氨酯表面接枝具有良好抗凝血性的物质是提高聚氨酯血液相容性的一种有效方法。肝素是一种磺酸多糖类物质,它通过抑制多种凝血酶的活化、延缓和阻止纤维蛋白网络的形成等防止凝血^[16],因此利用等离子体法在聚氨酯的表面接枝肝素能明显提高其血液相容

性。许海燕等^[17]利用等离子体辉光放电法在聚氨酯表面进行肝素接枝反应,水接触角测试和体外血小板粘附实验表明,引入肝素可以有效地改善材料的血液相容性。吕强等^[6]先将聚氨酯与醚及肝素共混,再用 SO₂ 辉光等离子体对材料表面进行改性。经接触角、凝血时间测试发现,改性后的聚氨酯不仅对凝血酶具有抑制作用,而且对凝血酶原具有优异的抗凝作用。他们还探讨了肝素对不同凝血因子的影响。结果表明,凝血酶可被多种基团尤其是磺酸基团抑制,部分凝血活酶的抗凝血性受到羧酸、醚键和磺酸共同作用,而凝血酶原可能受到羟基、醚键和磺酸的协同影响。Y. Kawamoto 等^[18]利用等离子体技术处理聚氨酯管状材料的内表面,并在上面成功地将种植了牛主动脉内皮细胞,提高了材料的血液相容性,内皮细胞的粘附和生长情况良好。

(2) 光固定法改性聚氨酯

光固定法是指利用紫外或可见光将具有特定作用或功能的分子或组分偶联到材料表面的方法。它在改善材料表面性能的同时不影响基体的性能。

磷酸胆碱(PC)基是磷脂所具有的一种双亲结构,极性头部既带正电荷又带负电荷,对水分子间的作用力扰动小,可与水分子形成牢固的水合层,减弱了与蛋白的相互作用。同时由于 PC 具有柔性的疏水尾部,因此对蛋白的吸附基本上为可逆吸附,被吸附的蛋白能保持天然的构象^[19]。A. P. Vander Heiden 等通过紫外光照射将带有磷酸胆碱基的芳香叠氮化合物接枝到聚酯型聚氨酯表面,减少了血小板粘附,提高了聚氨酯的血液相容性。P. C. Lee 等分别用光固定法将胶原^[20-21]、纤维粘连蛋白^[21-22]固定多孔聚氨酯人工血管的表面,经体外实验证实提高了内皮细胞生长和粘附,同时也提高了人工血管的畅通率。高长等有^[23]先利用紫外光氧化接枝技术将甲基丙烯酸接枝到聚酯型聚氨酯表面上,然后使明胶与甲基丙烯酸上的羧基键合,将明胶固定在聚氨酯表面,促进了内皮细胞的生长,提高了相容性。

(3) 聚氨酯复合其它材料

无机碳材料具有优异的血液相容性,低温热解碳可以用作人工心脏瓣膜的表面涂层,抑制凝血的发生,能显著抑制血小板在材料表面的粘附。许海燕等^[15]通过溶液共混法将纳米碳分散到聚氨酯体系中,制备了聚氨酯/纳米碳复合材料。血液体外循环实验结果显示,聚氨酯/纳米碳复合材料表面对血液中纤维蛋白原的吸附性降低,同时他们为了考察纳米碳对血浆蛋白的作用,还对聚氨酯/纳米碳复合材料进行了纤维蛋白原的预吸附处理,对纳米碳的作用进行了探讨。他们认为低温热解碳表面对所有血浆蛋白分子都有强烈的吸附作用,但这种作用会导致纤维蛋白原分子变性钝化,失去激活血小板的功能,抑制了血小板在碳表面的粘附和活化。在聚氨酯体系中引入的纳米碳与纤维蛋白原分子间有类似的作用,从而减小了血小板粘附和活化的活性,降低了材料表面对血小板的吸附,抑制了凝血。孔桦等^[24]也对纳米碳改性聚氨酯材料的表面抗凝血性进行了研究,认为

纳米尺寸的碳微粒与聚氨酯体系中的微区之间存在着某种相互作用,并对聚氨酯材料的微观相分离结构产生影响,从而导致表面微观化学组成发生一定的变化,该变化有利于减低材料表面对纤维蛋白原的吸附。

3.3 降解性

由于聚氨酯设计的自由度大,其大分子中除了含有氨基甲酸酯外,还可含有醚、酯、脲、缩二脲、脲基甲酸酯等基团。因此,聚氨酯的降解性能主要取决于它的化学结构。目前作为医用材料使用的大多是聚醚型聚氨酯和聚酯型聚氨酯,主要用于制造药物缓释体系、组织工程材料(如人工心脏瓣膜)、医用粘胶剂等。

药物缓释材料可改进药物的输送方法,将其直接植入人体内防止细菌感染;延长药物释放时间,使药物达到可控释放,提高药效;药物释放完后要求能在体内降解成安全性物质从体内排除,无毒副作用。M. Mahkam 等^[25]对可生物降解聚氨酯材料作为药剂缓释材料进行了分析,研究表明该类材料对药物的缓释具有较好的效果。目前可生物降解聚氨酯材料作为人工心脏瓣膜的研究也很多。利用其降解特性,可使表面不断更新,为组织提供不断变化的粘附和生长界面。这类材料都有一个共同的特点就是要求材料在体内能安全降解。以 PLA、PGA 及 PLGA 等聚酯作为软段的聚氨酯材料可以满足这些要求,可以通过调节软硬段间的比例来控制其降解速率。

脲、缩二脲、脲基甲酸酯等是由硬段异氰酸酯衍生的基团,主要是热降解,在热降解过程中初始分解温度分别为:脲(160~200℃),缩二脲(115~125℃),脲基甲酸酯(100~120℃)。通常缩二脲、脲基甲酸酯分解成氨基甲酸酯和脲。然后在高温下,氨基甲酸酯依据条件的不同降解成为异氰酸酯和醇或氨基甲酸和烯烃或 CO₂ 和仲胺;脲基降解成为异氰酸酯和胺。

聚醚型聚氨酯的降解研究主要集中在如何提高其生物稳定性。一般认为聚醚型聚氨酯的降解主要是由于炎性反应(可能为蛋白吸附后构象的改变所引起),白细胞、巨噬细胞等释放的氧化自由基夺取—O—键上的 α -CH₂ 上的 H 原子,从而引发高分子链降解,同时在酸、酯酶的作用下聚醚软段降解成为酸和醇^[1]。

聚酯型聚氨酯的研究主要集中在如何选用合适的聚酯作为软段,通过软段的比例控制聚氨酯的降解速率,达到在体内使用可控降解的目的。聚酯型聚氨酯的降解一般认为是从水解开始的,其中对水解最敏感的基团是软段的酯基和氨基甲酸酯基。酯基水解生成羧酸和醇,而羧酸又作为催化剂进一步促进酯基的水解,所以酯水解反应为自催化反应。而氨基甲酸酯水解生成氨基甲酸和醇。目前 PLA、PGA、PLGA 等已经作为生物高分子材料应用于医学领域,如医用吸收手术缝合线、药物缓释微球、组织工程材料等。它们在体内代谢通过酯水解先降解成为乳酸和羟基乙酸^[26],然后通过体内三羧酸循环降解变为 CO₂ 和水而排除体外,且体内降

解过程不需要有特殊酶的参与。

PLGA 的降解行为与其化学组成有较大关系,侧链甲基使 PLA 的疏水性比 PGA 强,降解速度较慢。因此,随着 GA/LA 比例的不同,PLGA 的降解速率不同,通过调节 GA/LA 的比例,降解时间可从 1 个月延长至 1 年。C. E. Holy 等^[27]研究了不同 pH 值的降解介质对 PLGA 降解速率的影响。结果表明,随着酸性物质累积越多,自动催化作用越明显,降解速率越快。罗丙红等^[28]对不同比例 GA/LA 聚合的 PLGA 多孔支架的体外降解规律进行了研究,LA/GA 的物质的量之比为 85/15、75/25、65/35、55/45 时的降解速率常数分别为 0.33、0.35、0.49、0.63 week⁻¹,结果表明随着 GA 组分含量的增加,共聚物的降解速率增大。

4 结语

生物降解型聚氨酯具有设计自由度大、生物相容性好、力学强度高、易加工成型等优点,在国外已经生产并应用于医疗行业,如 Lendell 有限公司生产的具有抗菌作用的聚氨酯泡沫塑料(Microbisan™)伤口敷料,美国 Abiomed 公司经 FDA 批准后目前已经进入临床试验的人工心脏产品 Abicor 等。国内外对可生物降解聚氨酯制造药物缓释材料、组织工程材料、人体修复材料及其生物相容性改良等都在进行积极的研究探讨,但国内在实际的生产、应用及研究方面与国外相比还存在明显的差距。未反应的二异氰酸酯的残余痕量及锡催化反应对可生物降解聚氨酯作为生物材料使用是需要面临的一个严重问题,含氮组分的降解产物有无毒性也要进行更深入的研究。因此,将来对生物降解型聚氨酯的研究主要集中在无毒、生物相容性改良、合成工艺及临床试验应用等方面。随着现代医学的发展和对医用可生物降解高分子材料研究的深入,医用可生物降解型聚氨酯材料势必有更广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 谢兴益,等. 高分子材料科学与工程,2000,16(4):22-25.
- [2] Poole-Warren L A, et al. Materials Forum, 1997, 21(4):237-241.
- [3] Howard G H. International Biodeterioration & Biodegradation, 2002, 49:245-252.
- [4] 傅皓,等. 生物医学工程学杂志,2003,20(2):348-351.
- [5] 刘保华,等. 聚氨酯工业,2002,17(4):6-9.
- [6] 吕强,等. 高技术通讯,2003,13(10):58-60.
- [7] Ishihara K, et al. Journal of Biomedical Materials Research, 1998, 39(2):323-330.
- [8] 陈大俊,等. 合成橡胶工业,1997,20(4):244-246.
- [9] 戈进杰. 自然杂志,1998,20(2):98-103.
- [10] Szycher M, et al. Journal of Elastomers and Plastics, 1983, 15:81-95.
- [11] 杜民慧,等. 生物医学工程学杂志,2003,20(2):273-276.
- [12] Spaans C J, et al. Biomaterials, 2000, 21:2453-2460.
- [13] Yoon S S, et al. Polymer Bulletin, 2005, 53:339-347.
- [14] 梦舒献,等. 生物医学工程学杂志,2004,21(4):597-601.
- [15] 许海燕,等. 中国医学科学院学报,2002,24(2):114-117.

[16] 黄寿吾,等. 国外医学输血及血液学分册, 1996, 19(2): 99 – 101.

[17] 许海燕,等. 中国生物医学工程学报, 2003, 22(6): 533 – 535.

[18] Kawamoto Y, et al. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1997(8): 551 – 557.

[19] Van Der Heiden A P, et al. Journal of Biomedical Materials Research, 1998, 40: 195 – 203.

[20] Lee P C, et al. Journal of Biomedical Materials Research, 1996, 32: 645 – 653.

[21] Clapper D L, et al. In vitro and in vivo evaluations of 4mm vascular grafts with covalently coupled ECM proteins [C]. Illinois: Implant Retrieval Symposium of the Society for Biomaterials, 1992: 17 – 20.

[22] Takehisa M, et al. American Society for Artificial Internal Organs Transactions, 1990, 36: 161 – 164.

[23] 高长有,等. 高等学校化学学报, 2002, 23(6): 1210 – 1212.

[24] 孔桦,等. 基础医学与临床, 2002, 22(2) 113 – 116.

[25] Mahkam M, et al. Polymer Degradation and Stability, 2003, 80: 199 – 202.

[26] 戈进杰. 生物降解高分子材料[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 283.

[27] Holy C E, et al. Biomaterials, 2001, 22: 25 – 31.

[28] 罗丙红,等. 中山大学学报: 自然科学版, 2003, 42(2): 46 – 49.

RESEARCH AND PROGRESS OF MEDICAL BIODEGRADABLE POLYURETHANE

Liu Qingfeng¹, Feng Shengshan¹, Chu Heng², Yan Haibiao², Xu Shunhong¹

(1. Research & Design Institute of Mechanical & Electronic Engineering, Hubei University of Technology, Wuhan 430070, China;
2. School of Chemical and Environmental Engineering, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China)

ABSTRACT The structure, type and characteristic of biodegradable polyurethane are presented. The applications and research progresses of medical biodegradable polyurethane in medical treatment are summarized. The emphasis is on the tissue compatibility, the blood compatibility and bio-degradability of polyurethane materials. The prospect of biodegradable polyurethane in medical treatment is expected.

KEYWORDS biodegradable, polyurethane, compatibility

意大利 LATI 将推出 PEEK 复合新品

意大利工业热塑性塑料公司(LATI) 最近与德固赛公司签约,将在南欧市场分销其 Vestakeep PEEK(聚醚醚酮) 聚合物。LATI 称,它正在开发基于该材料的复合物产品,并将以 Larpeek 商标出售。

德固赛公司的 Vestakeep 是一种高生物相容性 PEEK 复

合物,采用玻璃纤维、碳纤维、石墨和聚四氟乙烯增强,预计未来几个月将有更多的新产品投放市场。LATI 在此基础上开发的复合产品有包括电磁屏蔽材料在内的 4 个主要产品组,都具有彩色配方及自润滑等性能。LATI 表示,其对用户的技术支持包括模具设计软件和用于试运及测试的实验室设施。

(国塑网)

北京星贝达化工材料有限公司

美国大湖化学公司指定经销商: 十溴联苯醚、十溴二苯乙烷(环保阻燃剂)、四溴双酚 A(适于 ABS)、聚溴化苯乙烯(PBS – 64HW)(适于尼龙、聚酯,热稳定性好,不析出)、苯氧基四溴双酚 A 碳酸酯齐聚物(BC – 58、BC – 52)(适于 PC、PBT、PET、PC/ABS 合金,且热稳定性好)、磷酸酯(无卤阻燃 PC 用) 系列阻燃剂; 抗氧化剂: 1010、168、DSTP、330、GP – 45(245)、TBM6(300)。

湖南嘉星铋业公司专售商: 三氧化二铋、铋酸钠(塑料用)、硫化铋(粉/块)、铋锭。

阿托菲纳(阿科玛) 指定经销商: 核 – 壳增韧剂 MBS(E – 920, C223) /ACR(D440, D320) 和三元共聚增韧剂(聚酯或尼龙专用)(AX8900, LOTADER4700, LOTADER3210), EMA, EBA 等。

本公司还销售: POE、乙丙胶、SBS、SEBS、EAA、超韧尼龙增韧剂、PC/ABS 合金相容剂、接枝 PP、接枝 PE。

常年招聘销售人员

总公司地址: 北京上地信息路 1 号国科创业园 1 – 802(100085)	电话: 010 – 82895069 82895074
http://www.starbetter.com	E-mail: sales@starbetter.com, info@starbetter.com
广州办事处: 东圃商业大厦 A – 515(510660)	电话: 020 – 82308865 28876060
上海湖盟化工公司: 中山北路 2918 号 1 – 1415 (200063)	电话: 021 – 62164991 51272622