

· 学科发展 ·

生物医用材料基础研究进展

何炳林* 马建标

(南开大学高分子化学研究所,天津 300071)

[摘要] 简要评述近期我国生物医用材料研究进展,着重介绍国家自然科学基金“八五”重大项目“生物医用材料基础研究”所取得的研究成果,内容包括磷酸钙基生物陶瓷诱导成骨作用的引发和机理,生物降解陶瓷的降解机理,天然骨及生物矿物的组成、结构与应用,血液净化高分子材料,抗凝血高分子材料,药物控释高分子材料,高分子生物功能材料,生物医用材料的界面反应、机制和表面处理。对我国生物医用材料的发展前景也进行了预测。

[关键词] 生物材料,生物医用材料,生物相容性,合成方法,结构-性能关系

我国自70年代开始研究生物医用材料以来,在国家自然科学基金资助下,科研队伍不断壮大,研究领域不断扩展,在许多方面取得了显著进展。特别是在“八五”期间,国家自然科学基金委员会组织的重大研究项目“生物医用材料基础研究”,将我国分散的研究队伍有效地组织起来,大大促进了我国生物材料基础研究的发展,在无机生物陶瓷、有机高分子材料等方面取得了一系列基础性研究成果。本文对此进行简要总结。

1 磷酸钙基生物陶瓷诱导成骨作用的引发和机理

磷酸钙陶瓷是否能诱导成骨,即植入非骨组织中新骨能否在其上形成,一直有争论。若其能诱导成骨,则植入骨内后必将促进新骨更快地在多孔磷酸钙陶瓷中形成,最终导致以多孔陶瓷为骨架、新骨充满其孔隙的、有生命力的重建骨的形成,从而达到永久的骨修复目的,并有可能用作承力的骨修复体。

磷酸钙陶瓷的诱导成骨,能从植入狗的肌内和皮下的磷酸三钙(TCP)/羟基磷灰石(HA)多孔陶瓷试样的组织学切片观察得到证实。研究发现,随着试样存留时间增长,陆续在其孔隙中呈现富含微血管的纤维结缔组织,增大增多的聚集于孔壁附近的细胞和成骨细胞分化形成的骨化中心,正在推进的成骨细胞轮廓线和遗留于骨基质中的骨细胞,成熟的骨板和完整的哈佛氏系统;也观察到少量的多核细胞和破骨细胞。这表明其成骨过程具有类似于生物骨形成的特征,不是病理性的钙化。没有发现成软骨细胞和软骨细胞表明,其成骨可能是膜内成骨,但早期无成骨细胞呈现,可能是纤维组织化生骨。

1.1 影响诱导成骨的主要因素

研究材料相组成和结构对诱导成骨作用的影响,发现只有TCP/HA双相或多相陶瓷,而

* 中国科学院院士。

本文于1996年3月18日收到。

不是纯的 HA 陶瓷呈现明显诱导成骨作用, α -TCP/HA 双相陶瓷诱导成骨作用更为显著;而且只有大孔壁上富含微孔的多孔陶瓷呈现出诱导成骨作用,致密的和大孔壁致密的磷酸钙陶瓷未发现成骨作用。确定了诱导成骨的最佳孔隙线度和孔隙率以及最佳相组成。材料的诱导成骨作用呈现明显的种属差异。肌内和皮下植入实验表明,多孔复相陶瓷植入兔、鼠中未发现骨形成;植入狗、猪和猴中则呈现强烈的成骨作用,且动物种系越接近于人,成骨作用愈明显;植入狗的肌内和皮下,骨形成发生于试样内部孔隙,植入猪中则同时发生于试样内孔和周边。

1.2 诱导成骨机制

导致间充质细胞向成骨细胞分化必须有骨诱导因子的参与。体外实验表明,多孔磷酸钙陶瓷能强烈地吸附骨形态发生蛋白(BMP),表皮生长因子(EGF)和睾丸素(Testosterone)等生化因子。对 BMP 的吸附,纯 HA 陶瓷优于 TCP/HA 复相陶瓷;对睾丸素的吸附,TCP/HA 陶瓷优于 HA。非骨位置的植入实验表明,含这三种生化因子的多孔磷酸钙陶瓷都能促进新骨形成,但 BMP 持续作用时间更长。骨诱导因子的来源之一是多孔磷酸钙陶瓷对体内多种生化因子富集的结果。

1.3 双相陶瓷中 TCP 的作用

试样浸入血清的体外实验表明, α -TCP/HA 陶瓷表面上的 α -TCP 基本上转变为类骨磷灰石,从而有利于对骨诱导因子的吸附和新骨沉积。HA 陶瓷表面太稳定且其结构和骨有一定的差异,从而难于表现出骨诱导作用, β -TCP/HA 陶瓷表面上的 β -TCP 则仅部分转变为类骨磷灰石。

2 生物降解陶瓷的降解机理

采用扫描电镜、电子探针显微分析、X 射线衍射分析、分析电镜分析等现代测试技术,分析了人体股骨中无机盐的成分与结构,认为人体骨密质主要由几种磷酸盐组成,并含有一些微量元素,这些无机盐具有不完整的晶体结构。根据以上测试结果及对材料的组成、结构、理化性能、生物性能及降解性能的要求,选择 β -TCP(磷酸钙)作为主体材料,加入能降低烧结温度的粘结剂,并按下列工艺制备材料:制备孔径大小合适的泡沫 \rightarrow 料浆与泡沫均匀混合 \rightarrow 倒入石膏成型 \rightarrow 脱模后干燥 \rightarrow 修坯 \rightarrow 烧结 \rightarrow 外形加工,烧结温度在 850—950 $^{\circ}$ C 之间。扫描电镜、X 射线衍射分析及红外、拉曼光谱测试结果表明:由以上工艺制备的材料的主晶相是 β -TCP,并含有部分非晶相;材料内部有很多连通的孔隙;颗粒形状规整,颗粒间的连结为颈部连结,每个晶粒表面还有分布均匀的裂纹。常规理化性能测试表明,材料的抗压强度为 9—15 MPa,接近人体松质骨的强度,大孔径平均为 242 μ m,气孔率约为 50%,微孔孔径平均为 0.66 μ m。

采用 TCP 陶瓷与小鼠纤维母细胞系 L929 混合培养、TCP 陶瓷与大鼠成骨细胞混合培养、TCP 陶瓷与人骨髓细胞的混合培养,结果表明:TCP 陶瓷具有良好的细胞相容性;当 TCP 陶瓷植入骨内后,其降解产物影响宿主骨新骨的形成。

通过体外溶解试验及骨埋植试验来研究材料的降解性能及机理,结果表明,材料在模拟体液中有—定的溶解量,埋入体内一段时间后能逐步降解。然后将 TCP 陶瓷与巨噬细胞在无血清培养液中混合培养,并用纳米电极检测巨噬细胞内外 pH 值的变化,利用示踪技术研究材料降解后的产物代谢过程。实验证明,TCP 材料的生物降解有两个途径:在体液中溶解和被破骨细胞及吞噬细胞吞噬消化;TCP 材料降解后释放的 Ca, P 可参与植入新骨的形成,被成骨细胞

摄取,构成新骨基质中的无机成分。同时,释放的 Ca,P 还可刺激局部新骨形成,发挥成骨作用。在实验的基础上,提出了材料生物降解/新骨形成模型,即骨与材料相互包围模型。理想的 TCP 材料呈蜂窝状结构,孔道相互连通。该结构具有最大的表面积,适于骨组织长入和组织液渗透。当材料植入体内后,材料开始在体液作用下溶解,溶解与分散出的离子与微粒进入体液循环,参加体内新陈代谢作用。由于体内细胞、酶的作用,形成弱酸性环境,晶粒细化, Ca^{2+} 和 PO_4^{3-} 开始沉积成骨。随着植入时间延长,材料的颈部连接解体,新骨大量长入,形成骨与材料相互包围。最后,经过材料溶解、沉积和新骨形成过程,材料完全成为新骨,完成了由无生命的材料转变为有生命组织的一部分。

3 天然骨及生物矿物的组成、结构与应用

3.1 天然骨的微结构

研究人长骨骨折愈合过程中骨痂微结构演变,发现胶原纤维经历由无序向有序的择优取向的转变,而骨矿存在多型性及转变,即含 HAP,DCPD,碳酸磷灰石。通过比较愈合与不愈合骨痂微结构,发现不愈合骨痂 Ca/P 比高,结构上显示非晶特性。成人骨痂与儿童骨痂微结构的比较,发现后者有 DCPD 相的存在。DCPD 相可能是作为矿化的 Ca,P 储备库而存在。研究胚胎长骨结构与成分后,发现一种新型矿化机理,即非有序基质及矿化的存在。

3.2 其它生物矿物的微结构

龋齿微结构、硬度与溶液处理中氟浓度的相关性研究表明,在酸性环境下,高氟处理人工釉质龋,形成有止龋作用的三层构造,外两层(柱状)和缓冲层为防龋屏障与氟储备库。对珍珠层结构及其力学性能关系的研究,在结构分析上有新发现,即空间取向畴及其与形变、断裂裂纹走向的相关性。象牙的分级结构研究中,首次确定矿物为纳米晶及择优取向性,与牙本质的密质相象。

3.3 硫酸钙盐在大分子基质上控制矿化

用硬脂酸、硬脂胺和十六醇制备有机单层 LB 膜,在此类膜上控制 HAP 成核,对其定向生长进行了比较研究,首次作出酸性有机单层膜控制 Ca-P 盐晶化相图。这是生物矿化机理研究的一个重要结果。

3.4 仿生人工骨材料

从仿生原理、组织工程、基质控制矿化的思想出发,制备了成分、结构与天然骨组织相接近的纳米 HAP/胶原复合骨替代材料。体外细胞培养及动物体内植入实验表明了材料优异的生物相容性。同时,以仿生方法,在医用高分子表面形成 HAP 结晶层,获得具有良好力学性能和优异生物相容性的人工骨替代材料。

4 血液净化高分子材料

4.1 HA 系列中分子物质吸附剂

中分子物质是尿毒症、肝昏迷和流行性出血热等重症疾病患者血液中积蓄的主要毒性物质之一。通过高分子吸附剂血液灌流清除患者血液中的中分子,是缓解和治疗这些疾病的有效方法。HA 系列中分子吸附剂由苯乙烯与二乙烯基苯共聚,氯甲基化和付氏交联反应分步得到,其比表面积在 $600\text{—}1370\text{ m}^2/\text{g}$ 之间,平均孔径为 $12.3\text{—}19.3\text{ nm}$,并且孔径分步窄,有效

的中孔及微孔区所占的比例高,对中分子的吸附速率、吸附率和选择性都明显优于国内外同类吸附剂。经过纤维素包膜的 HA 吸附剂安全、无毒,血液相容性得到了大大的改善。动物模拟血液灌流试验表明,HA 吸附剂对急性肾衰大鼠血液中的中分子有较高的特异性吸附,清除率达到 49.5%。临床上治疗尿毒症、肾衰患者共 67 人次,治疗过程中,患者感觉良好,血压稳定,灌流后食欲增加,治疗前后各项生化指标无明显差别。血液灌流/血液透析联合治疗 3 小时与血液透析治疗 5 小时疗效相同,对尿素氮、肌苷和中分子的清除率分别达到了 50.89%, 54.87% 和 29.58%,缩短了治疗时间,对中分子的清除率明显提高。以 HA 吸附剂血液灌流/血液透析联合治疗流行性出血热并发急性肾功能衰竭患者共 42 人次,对中分子的吸附率达到 52%,其疗效明显优于单独的血液透析治疗,病人的死亡率由 16.26% 下降至 7.5%。

4.2 抗 DNA 抗体免疫吸附剂

系统性红斑狼疮是临床上难治性自身免疫性疾病之一,发病原因是由于血液中自身 DNA 抗体异常增高,与其相应抗原形成免疫复合物沉积到各脏器,至使各脏器功能衰竭。通过特异性吸附剂进行血液灌流,吸附清除系统红斑狼疮患者血液中的抗 DNA 抗体和免疫复合物,是治疗该疾病的有效方法。以醋酸乙烯酯和三烯丙基异晴尿酸酯合成的交联多孔 VT 共聚物为载体,经皂化、活化筛选出的最佳条件将 DNA 共价键联到共聚物表面,DNA 仍保持原有的双键结构和性质,得到固载量高(46.5 mg/g)、稳定、活性高的免疫吸附剂,解决了包埋法制备的免疫吸附剂配体脱落问题,对系统性红斑狼疮阳性血清中抗 DNA 抗体的特异性吸附率达到每克每小时 42%—53%。用免疫吸附剂对狗进行血液灌流,动物的呼吸、心率和电解质等各项指标均无明显改变,重要脏器的组织结构与正常狗基本一致。免疫吸附剂治疗系统性红斑狼疮(共 6 人次)获得成功,灌流 2 小时,阳性血清均转为阴性。另外,还设计试制成功了一次使用的血液灌流器外壳,其结构合理、价格便宜、血液相容性好。

5 抗凝血高分子材料

作为抗凝血材料,首要的是材料的抗凝血性,而材料的本体性能,如力学性能和在体内的老化稳定性等也是十分重要的。因此,本项目对抗凝血高分子材料的分子工程研究主要包括材料表面与材料本体两部分:前者在于建立有利于维持血红蛋白/血细胞等正常(天然)构象的特定表面分子结构,即海藻状 POE(聚氧乙烯)链结构,以提高材料的抗凝血性;后者则在于发展一类以聚有机硅氧烷为软段、杂链高分子为硬段新型高分子生物材料,这类材料在本体性能上将综合现有高分子生物材料在本体性能上的许多重要优点。

5.1 抗凝血材料表面分子工程的研究

设计与合成了软段/硬段含有 POE 侧链的新型聚醚氨酯(S-PEU/H-PEU)及新型聚醚酯(S-PEE/H-PEE)。这两类材料的抗凝血结果表明,POE 侧链结构的引入的确可以提高材料的抗凝血性,而且其提高的程度均随着 POE 侧链含量的增加而增大;另外,POE 侧链在硬段上的效果远较在软段上的显著。所有这些均与“维持正常(天然)构象”假说的结论相一致。另一方面,在材料表面建立 POE 侧链结构的途径上,研究了通过臭氧氧化对高分子生物医用材料表面的活化,在材料表面引入海藻状 POE 链结构。通过这个方法,已在有机硅橡胶、聚醚氨酯橡胶以及聚乙烯等生物高分子的表面上建立了 POE 侧链结构。这个途径和目前其他表面接枝方法比较有较好的工业化前景。

5.2 有机硅-杂链高分子多嵌段生物材料的分子工程研究

设计与合成了含苯基的有机硅软段预聚体,从而不仅可以顺利地实现在均相溶液中与聚氨酯、聚芳酰亚胺等的嵌段共聚,而且还可用于合成含有有机软段的有机硅软段的多嵌段高分子生物材料。另外,已成功地吧苯撑硅氧结构引入有机硅软段预聚体的主链结构中,并与聚芳酰亚胺组成多嵌段共聚物,从而把目前高分子中两种在体内稳定性、力学性能及热学性能等都很突出的软段与硬段很好地组合起来。

6 药物控释高分子材料

药物控释高分子材料是以生物相容性高分子为基础。我们深入研究了儿类可生物降解高分子和非生物降解高分子的设计、合成、化学改性、结构表征以及药物控制释放性能。可生物降解高分子主要包括聚磷酸酯、聚磷酸胺、聚磷酸酯-聚胺酯、聚磷酸酯型质体模材、聚酞和聚酯;非生物降解高分子有化学改性 EVA、化学改性聚硅氧烷、长链脂肪酸纤维素酯和水凝胶等。

6.1 含磷聚合物

分别设计和合成了高分子主链含有酪氨酸、双酚 A、2,7-萘二酚和 4,4'-(2,4,8,10)-四氧杂螺[5.5]十一-3,9-烷基}-二酚等亚结构单元的线型聚磷酸酯。由 DL-丙交酯和 1,3,2-二氧磷杂环己烷共聚开环聚合生成的线型聚磷酸酯以及由 1,3,2-二氧磷杂环戊(己)烷经开环聚合、氯化、交联等反应步骤生成的交联聚磷酸酯,较深入研究了它们的降解性能和药物控制释放性能,并探讨了聚合物化学结构改变对药物控释性能的影响。这些聚合物或作为基质材料载药或以微胶囊方式装药均可达到零级释药。以长链脂肪酸甘酯为单体与磷酰二氯缩聚能制得聚磷酸酯型质体膜材,用其包封药物,在 60 小时内释药效果较好。主链含有酪氨酸和丁二胺亚结构单元的聚磷酸酯-聚胺脂作为基质材料释放蛋白质时,基质的溶胀性能、蛋白质的扩散性能、材料的降解性能对药物释放速率均有影响。结构中同时含有抗癌药物己烷雌酚和抗病毒药物磷乙酸活性组份的聚磷酸酯,通过化学键断开放出药物,其对体外 EAC 癌细胞生长有明显抑制作用,再次证明我国学者提出的抗肿瘤活性高分子的协同增效作用规律。

6.2 聚酯和聚碳酸酯

ϵ -己内酯(CL)、DL-丙交酯(LA)和乙交酯(GA)的三元嵌段共聚物 PCL-PLA-PGA 结构中,当 CL 含量在 65%左右时,无论 LA 和 GA 含量各占多少,均能恒速释放 L-十八甲基炔诺酮(LNG)。合成了二氧六环酮均聚物(PDON)和四种嵌段共聚物,即 PLLA-PLA(AB),PCL-PLLA(DA),PLLA-PDON(AC)和 PLLA-PLA-PLLA(ABA),对其合成方法(具有活性聚合特征)、结构表征、微观相分离、微球制备以及释药性能均进行了研究,取得一些规律性结果。

6.3 化学改性 EVA(乙烯-乙醇共聚物)和环境敏感水溶胶

EVA 膜化学改性之后,对药物 Enoxacin 和 5-Fu 的透过速率较 EVA 有明显改进。LNG, AS-print 和 BSA 从改性 EVA 或长链脂肪酸纤维素酯基片的释放均表现出零级释放速率。N-异丙基丙烯酰胺和丙烯酸共聚物,作为基质材料装载药物后,pH 1.4 时不释放药物,但在 pH 7.4 时聚合物发生溶胀,可释放出药物。

7 高分子生物功能材料

通过对酶和 DNA 等生物大分子的化学修饰、固定化、人工模拟,可设计合成具有感知、识

别、选择催化等高级生物功能的生物杂化材料。这类材料在临床检测和临床治疗中有良好的应用前景。

7.1 DNA 探针的化学修饰与生物素标记

用 N-溴代琥珀酰亚胺与 DNA 探针反应,将溴导入核酸碱基如鸟嘌呤的 C-8 位,然后以不同的二胺取代,再与带有活化基团的生物素衍生物结合,得到生物素标记的 DNA 探针。在印迹杂交法 DNA 检测中,DNA 探针与生物素之间的间隔臂的类型与长度对检测灵敏度有重要影响,灵敏度顺序为:三乙烯四胺 \geq 己二胺 $>$ 四乙烯五胺 $>$ 二乙烯三胺 $>$ 取乙烯胺 \geq 乙二胺,极限灵敏度达到 0.2—0.5 pg 目标 DNA,比缺口平移或亚硫酸盐等方法标记的探针的灵敏度(1—2 pg)高 10 倍。该标记方法已成功用于寡核苷酸探针鉴定白血病多药耐药基因 PCR 扩增产物。

7.2 高分子荧光微球和载酶微球的合成及其对 DNA 探针检测的信号表达

用无皂乳液聚合技术合成粒度为 400—500 nm 的单分散交联聚苯乙烯乳胶微球,通过功能基化引入羧基、醛基、带有不同链长间隔臂的胺基,然后再与活化的生物素结合。研究高分子乳胶微球对荧光染料(荧光素钠、罗丹明 B 和吡咯宁 G)的吸附作用,发现以己二胺为间隔臂的生物素化苯乙烯微球在 pH 6—pH 8 的范围内对荧光素钠的吸附量大、吸附速度快,10 分钟内接近饱和。荧光素钠微球用于 DNA 杂交检测时,球上染料不污染膜本身,只在具有微球的杂交斑点上显色,灵敏度达到 1 pg,优于丙烯醛微球的检测法。

在上述功能基化的聚苯乙烯乳胶微球上固定碱性磷酸酶,戊二醛偶联法优于 EDC 缩合法。在己二胺胺化微球上固载的碱性磷酸酶最适 pH 由 9.5 向 9.3 移动,最适温度没有发生变化,米氏常数由 $K_{m游离酶} = 6.0 \times 10^{-4}$ mol/L 减小为 $K_{m固相酶} = 3.8 \times 10^{-4}$ mol/L。载酶微球用于生物素探针的检测,检测的灵敏度可达 0.2 pg,而且斑点清楚。

7.3 羧甲基化壳聚糖修饰 L-天冬酰胺酶

L-天冬酰胺酶在临床上用于急性淋巴细胞白血病的治疗。但大肠杆菌来源的 L-天冬酰胺酶静注后,由于体内蛋白酶的作用而清除速率过快,而且反复注射该酶还会引起免疫反应。因此,通过化学修饰或固定化,提高酶在体内的半衰期、抑制抗原抗体反应。

壳聚糖为无毒性、无抗原性的天然高分子,经不同羧甲基化方法制成水溶性的 N,O-羧甲基壳聚糖和 O-羧甲基壳聚糖。然后,通过戊二醛将其与 L-天冬酰胺酶交联,得到修饰酶。研究发现,随戊二醛的加入量的增多和修饰反应时间的延长,酶活性逐渐下降。为得到高活性的修饰酶,在进行修饰反应时加入底物 L-天冬酰胺或产物 L-天冬氨酸作保护剂,酶修饰后活力可保留 90%—82%。修饰酶的最适 pH 为 7.6,比自由酶(6.6)向碱性方向移动了一个 pH 单位;修饰酶的热稳定性要略低于自由酶。修饰酶对底物 L-天冬酰胺的表现米氏常数为 $K_m = 2.6 \times 10^{-4}$ mol/L,与自由酶($= 2.2 \times 10^{-4}$ mol/L)相近。体外试验表明,修饰酶与自由酶相比具有较强的抗蛋白酶(胰蛋白酶、糜蛋白酶)水解能力。在新西兰白兔体内试验中,注射自由 L-天冬酰胺酶,使白兔产生免疫反应。对于修饰酶,如果羧甲基壳聚糖修饰剂的分子量大于 4 万、且修饰剂对酶的比例大于 8:1 时,可使酶的抗原性完全消失。测定自由酶和羧甲基壳聚糖修饰 L-天冬酰胺酶在新西兰白兔体内的半衰期,结果显示,自由酶和修饰酶在血浆中的清除基本上满足一级动力学反应,其半衰期分别为 1.2 h 和 40 h,修饰酶比自由酶提高了 33 倍。

7.4 壳聚糖微球或葡聚糖磁性毫微粒固定化 L-天冬酰胺酶

用悬浮交联法合成微米级壳聚糖微球,只有壳聚糖和戊二醛的浓度及比例适当时,才能得到分散度好、强度高的微球。由于壳聚糖呈弱碱性,可通过吸附法固载弱酸性的L-天冬酰胺酶(等电点 $PI=4.8$)。L-天冬酰胺酶固定化后,最适宜温度为 $45^{\circ}C$ 左右,比自由酶低 $5^{\circ}C$ 。固定化酶的最适pH值比自由酶向酸性移动0.5个pH单位,这可能是由于载体偏碱性的微环境造成的。测定固定化酶对胰蛋白酶水解的稳定性,发现L-天冬酰胺酶固定化后,对蛋白酶的耐受性大为提高。

用葡聚糖磁性毫微粒固定天冬酰胺酶,希望在延长半衰期、降低免疫原性的同时使之具有导向性。用共沉淀法制备的葡聚糖磁性毫微粒,用激光光散射技术测得其有效粒径为231—411 nm,主要组成的粒径为308 nm。葡聚糖磁性毫微粒可用高速离心或凝胶渗透色谱分离或分级。用 $NaIO_4$ 氧化葡聚糖磁性毫微粒,使之表面含有醛基,然后与L-天冬酰胺酶反应,将后者固定化。为使结合更加稳定,用 $NaBH_4$ 将Schiff碱 $C=N$ 键和剩余醛基还原。由此方法制备的固定化L-天冬酰胺酶热稳定性略有提高,最适pH值保持不变。固定化酶经15 min糜蛋白酶的水解作用,其活力保留80%以上,而自由酶的活性几乎完全丧失。这说明固定化L-天冬酰胺酶具有抗糜蛋白酶的水解作用。

8 生物医用材料的界面反应、机制和表面处理

8.1 血浆蛋白在材料表面的吸附行为与结构

表面等离子激元法是近年发展起来的一种超高灵敏度的表面研究技术,可以检测到材料表面极少量蛋白质分子的吸附。在自建表面等离子激元装置上的研究结果表明:用L-B膜技术在金膜表面覆盖中性磷脂膜,能显著降低对纤维蛋白原(FGN)的吸附速率和吸附量。激光椭圆偏振法可实时、动态地(时间分辨率达秒的量级)研究生物材料薄膜表面的蛋白质吸附动力学,灵敏度可检测单分子层厚度。用该方法研究了硅片表面和聚氨酯薄膜表面对FGN的吸附动力学特性。采用直径为微米量级的聚四氟乙烯(PTFE)颗粒为样品,采用0.2 mm光径的样品池以减少颗粒光散射的影响。研究结果表明:PTFE表面吸附引起了FGN构象的变化。采用固体表面荧光技术研究了固体材料表面吸附引起的FGN结构变化、吸附的不同阶段FGN的结构差别及不同材料表面吸附的FGN结构差别。

8.2 生物组织材料表面的处理与结构分析

用FTIR-ATR直接研究戊二醛处理的牛心包膜酰胺带变化,对戊二醛处理降低生物瓣膜抗钙化性能的可能机制提供了实验依据。穆斯堡尔谱是目前能量分辨率最高的一种核谱学方法。采用 ^{57}Fe 的同位素增丰技术增强穆斯堡尔谱共振信号,是依据胶原蛋白与铁离子的相互作用,能为金属离子处理提高牛心包膜抗钙化机理提供一种理论解释的直接证据。

8.3 生物膜界面特性与凝血、钙化关系的探索

改进的动态凝血时间测定结果表明:PC(磷脂酰胆碱)、鞘磷脂(SM)和磷脂酰乙醇胺(PE)等磷脂抗凝性能优劣依次为:PC>SM>PE>PS。常规测活方法测定结果表明:PC对碱性磷酸酶活性的抑制作用较大,提示PC抗钙性能较好。上述磷脂对凝血相关蛋白质FGN,BSA和凝血酶结构影响的依据结果表明:磷脂引起的蛋白质结构变化与磷脂材料的生物相容性密切相关。例如,抗凝血最差的PS引起了FGN构象最大的变化。但生物相容性最好的材料表明:引起的相关蛋白质结构变化并不总是最小的。

8.4 吸附/脱附对材料血液相溶性的可能影响

从聚四氟乙烯表面脱附下来的 FGN 溶液构象研究表明:PTFE 表面吸附/脱附造成的 FGN 分子构象的变化在一定程度上是不可逆的。因此,材料表面吸附引起的蛋白质结构变化在脱附过程中能否恢复或者可逆的问题,应该成为材料生物相容性评价和研究的一个重要方面。结果还表明:吸附/脱附变性后的 FGN 仍可进一步热变性。

综上所述,我国近年来生物医用材料基础研究领域所取得的成绩是显著的。在国家自然科学基金资助下,一些方面如生物材料的仿生设计、组织工程、材料与肌体相互作用过程与机理等研究已经达到可以参与国际竞争的水平。除上述外,我国在生物医用材料加工应用方面也取得了不少成果,如新一代吸收型手术缝线、创伤贴面(人工皮肤)、骨折内固定材料等已开始实现产业化,药物控释新剂型的开发正逐渐改变着我国医药工业的面貌。

从生物医用材料的国际发展趋势分析,生物材料研究将向两个重要的方向发展:一是通过研究结构设计和新型合成方法,使材料本体结构和表面结构的有序化、复合化,以达到与生物体相似的结构和功能;二是生物材料的产业化速度加快。我国对两个方面都应有足够的重视。可以预见,在“九五”期间,我国的生物医用材料的基础研究将上一个新台阶,一个新兴的生物材料产业将初具规模。

致谢 清华大学赵南明教授和崔福斋教授、武汉大学卓仁禧教授、四川联合大学张兴栋教授、南京大学林思聪教授、以及南开大学郭贤权教授和史林启博士给本文提供资料并参与撰写,在此一并致谢。

THE RECENT DEVELOPMENT OF BIOMEDICAL MATERIALS IN CHINA

He Binglin Ma Jianbiao

(*Institute of Polymer Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071*)

Abstract Much progress has been made recently in biomedical materials in China and the research achievements on many aspects are in the front rank of this field. In this review, it is described the recent development of biomedical materials in China, especially from the main research program “the basic researches on biomedical materials” supported by National Natural Science Foundation. Many aspects are involved such as the initiation and mechanism of the osteoinduction of calcium phosphate based bioceramics, the degradation mechanism of biodegradable ceramics, composition and structure of natural bone and other biominerals, polymeric biomaterials for blood purification, anticoagulative polymers, polymeric materials for drug controlled release, novel biomedical polymers with some biological functions, as well as interfacial reaction between biomaterials and biomolecules. A bright prospect of biomedical materials in China is making rapid progress.

Key words biomaterial, biomedical materials, biocompatibility, synthesis methods, structure-property relationship of materials