

# 生物医用 PLA 改性研究进展

夏学莲, 刘文涛\*, 王利娜, 何素芹, 朱诚身

(郑州大学材料科学与工程学院, 郑州 450052)

**摘要:**聚乳酸(polylactic acid)材料是一种用途广泛的可生物降解高分子材料, 已经成为生物医用材料中最受重视的材料之一。但是聚乳酸也存在许多缺陷, 限制了其在医药领域的广泛应用。本文综述了聚乳酸疏水性强、细胞亲和性差、力学性能不足, 降解产物造成局部酸性积累而导致机体发生无菌性炎症反应, 缺乏修复、降解、吸收速度与细胞的增殖、组织修复速度匹配的系列产品, 成本高, 均聚物成孔性能差等缺陷, 总结了近些年国内外针对以上各个缺陷做出的改进方案, 并对聚乳酸医用改性的研究发展方向进行了展望。

**关键词:**聚乳酸; 生物医用材料; 改性

## 引言

生物材料又称生物医用材料, 是指对生物体进行治疗、诊断和置换坏损的组织器官或增进其功能的材料。酯键和酰胺键是容易水解的化学键, 因此高分子生物材料多是含酯键或酰胺键的聚合物。聚羧基酸, 如聚乳酸(Polylactic acid 或 Polylactide, 缩写为 PLA), 就是典型的含酯键的生物材料, 有关聚乳酸的研究一直是生物降解性高分子材料研究领域的热点<sup>[1, 2]</sup>。人们发现聚乳酸植入体内后, 其降解产物可参与三羧酸循环, 不会发生明显的排斥作用。自获得美国 FDA 认证<sup>[3]</sup>以来, 聚乳酸材料在生物医学工程领域, 如医用外科手术缝合线、骨折内固定材料、眼科材料、药物控制释放、组织修复等方面, 得到了广泛的研究和应用<sup>[4-6]</sup>。

## 1 聚乳酸作为医用材料使用时存在的缺陷

聚乳酸具有化学稳定性、可吸收性及环境可降解性, 在医学领域广泛应用, 但作为植入体仍存在许多缺点。

### 1.1 疏水性强, 亲和性差

作为组织工程材料使用时, 要求材料对细胞具有良好的亲和性、不会引起细胞变性、以及不对细胞的生长、传代产生影响; 而聚乳酸主链上含有大量酯键, 表面的疏水性强, 降低了它与周围组织的生物相容性, 即缺乏组织相容性。当聚乳酸被植入机体后, 细胞膜表面的受体会积极寻找与之接触的材料表面所提供的信号, 以区别所接触的材料为自体或异物。而聚乳酸表面缺乏活性功能基团, 难以与细胞表面的受体形成特异性分子识别, 产生特异性相互作用, 不利于细胞在材料表面粘附、迁移、增殖及分化等生理行为, 缺乏良好细胞亲和性。

### 1.2 力学强度不能满足要求

作为细胞支架使用时, 要求材料三维空间结构具有一定的力学强度, 以保证在细胞形成组织器官的过程中承受机体中的正常应力。作为硬组织修复用组织工程材料使用时, 材料应满足相应的强度、模量要求, 以及软组织修复用材料的韧性、弹性要求。而聚乳酸脆性高, 抗冲击性能差, 在强度方面往往不能满足要求, 缺乏对生物环境的抗性。

收稿: 2013-04-09; 修回: 2013-05-27;

作者简介: 夏学莲(1987-), 女, 郑州大学材料科学与工程学院在读博士, 主要从事可降解高分子材料的改性和复合材料结构与性能研究;

\* 通讯联系人, E-mail: wtlou@zzu.edu.cn.

### 1.3 降解产物会导致局部酸性积累

随着酯键不断水解,高分子量聚乳酸降解为含大量羧端基的聚乳酸低聚物,到后期则水解成乳酸,造成局部酸性积累,导致其应用效果不佳<sup>[7]</sup>。因此,纯聚乳酸作为生物材料植入生物体后会导致一些温和的无菌性炎症反应。

### 1.4 缺乏修复、降解、吸收速度与细胞的增殖、组织修复速度匹配的系列产品

细胞支架材料在完成修复以后,自动地从机体消失,不会成为异物影响组织细胞的增殖,因此生物材料在机体内的降解及吸收速度应与细胞的增殖速度以及组织的修复速度相匹配。基于不同组织、损伤程度不同的组织修复需要不同的时间,要求降解速度不同的多种生物降解材料。而生物降解速度及体内吸收速度匹配的、系列化、定型化的生医用聚乳酸仍处于研究阶段。

### 1.5 成本及工艺问题

聚乳酸作为组织工程材料使用时,由于对其要求高,加工工艺复杂,因此价格极高。要聚乳酸组织工程材料走向临床,必须改进材料的制备工艺、扩大产量、降低价格。

### 1.6 孔径

聚乳酸作为组织工程用细胞支架时,必须具备三维多孔结构,足够大的表面积,以利于细胞的粘附、分化和增殖;具有良好的孔隙间连通性,以便于营养物质的进入和细胞分泌物的扩散排出;具有适宜的孔隙结构,以满足不同种类的细胞生长需要;具有一定的体积和外观,以满足组织工程基础和临床应用研究。尽管现有的制备方法和技术在调控多孔支架的外形和孔结构上已取得了很大的进展,但各种制备方法和技术各有其优缺点,尚没有一种方法能同时满足支架的所有要求。

为了克服聚乳酸材料在临床应用中存在的各个方面的问题,必须对其进行多方面改性,国内外做了大量研究。本论文将从各个方面着手,针对改进医用聚乳酸材料以上缺陷的研究作全面综述。

## 2 PLA 疏水性和相容性能改性

为了改善高分子生物材料的疏水性,提高其与周围组织的生物相容性,已经合成了很多两亲性嵌段共聚物,如聚(环氧乙烷-癸二酸)(PEO-S-PSA)<sup>[8]</sup>、聚乙二醇-聚己内酯(PEO-PCL)<sup>[9]</sup>。常用的方法包括表面等离子体处理引入亲水性基团<sup>[10]</sup>,或在材料表面涂覆纤连蛋白、胶原等多肽<sup>[11, 12]</sup>;通过氨解或共聚反应在基体分子链中引入氨基来固定多肽<sup>[13~15]</sup>。下面综述了采用不同种类物质改善 PLA 的亲水性和相容性。

### 2.1 PEG 或 PEO

为了改善 PLA 的亲水性和生物相容性,通过在 PLA 分子链段上接枝 PEG、PEO 亲水性物质,改善其亲水性。具体方法是以 PLA 为主干,以 PEG、PEO 为片段,引发剂的作用下引发聚合,获得亲水性较强的 PLA-PEG 或 PLA-PEO 共聚物,有利于药物的控制释放。

Lee 等<sup>[16]</sup>将 D, L-丙交酯在 PEG 与辛酸亚锡存在的条件下开环聚合,将产物在溶液中自组装得到 PLA-PEG 的核壳结构,疏水性抗癌药物喜树碱为封装药物,制得粒径为 150~250nm 的纳米凝胶。该凝胶具有很好的尺寸稳定性,能保持长时间不聚集。药物封装率能达到 80%,而且能在至少 20 天内维持稳定的药物释放,药物从凝胶中以扩散方式释放。

Li<sup>[17, 18]</sup>采用 Zn、CaH 为催化剂,缩聚制备 PLA/PEO/PLA,采用吸水性测试研究亲水性。图 1 是纯 PLA 与 PLA/PEO/PLA 的吸水率曲线,下角标表示该聚合物的聚合度。从图中可以看出纯 PLA 吸水率很低,PLA<sub>109</sub>/PEO<sub>41</sub>/PLA<sub>109</sub> 中 PEO 的相对链段长度较短,其结晶度较高,吸水性能改善不明显;PLA<sub>44</sub>/PEO<sub>41</sub>/PLA<sub>44</sub> 和 PLA<sub>43</sub>/PEO<sub>41</sub>/PLA<sub>43</sub> 吸水率显著提高。

此外,Rashkov<sup>[19]</sup>、王勤<sup>[20]</sup>、Jeong 等<sup>[21]</sup>将亲水性 PEG 或 PEO 引入 PLA 中,改善体系的亲水性,使其更适于用作蛋白质类药物载体及组织工程支架材料。

### 2.2 酯类

Gang 等<sup>[22]</sup>合成 ATRP 的引发剂三氮溴化酯,然后将其引入到片层基质中,再将片层与 CuBr、吡啶

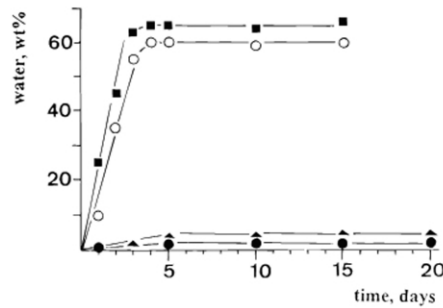


图 1 吸水性能测试

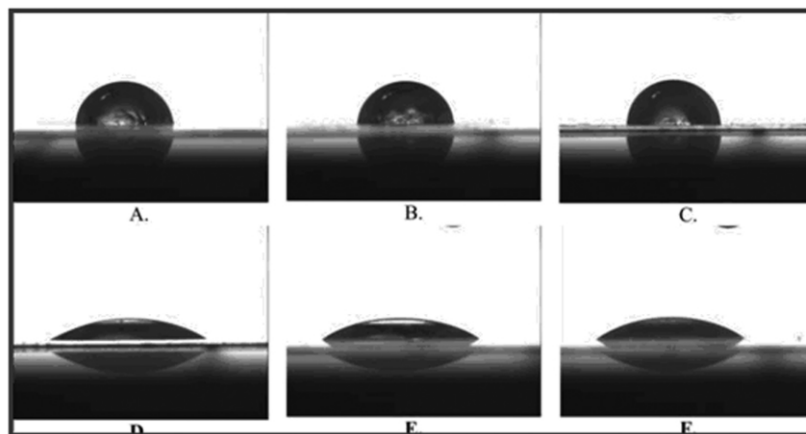
(●) 聚乳酸; (▼) PLA<sub>109</sub>/PEO<sub>41</sub>/PLA<sub>109</sub> (Zn); (○) PLA<sub>44</sub>/PEO<sub>41</sub>/PLA<sub>44</sub> (Zn); (■) PLA<sub>43</sub>/PEO<sub>41</sub>/PLA<sub>43</sub> (CaH<sub>2</sub>)

Figure 1 Water absorption for (●) poly(L-lactic acid), (▼) PLA<sub>109</sub>/PEO<sub>41</sub>/PLA<sub>109</sub> (Zn)

(○) PLA<sub>44</sub>/PEO<sub>41</sub>/PLA<sub>44</sub> (Zn), (■) PLA<sub>43</sub>/PEO<sub>41</sub>/PLA<sub>43</sub> (CaH<sub>2</sub>)<sup>[18]</sup>

和甲基丙烯酸甲酯在室温下反应 18h, 得到具有聚甲基丙烯酸甲酯的片层。之后以此为引发剂, 锡类物质为催化剂在 100℃ 条件下引发 L-丙交酯开环聚合, 41h 后得到以聚乳酸为刷的片层。

Spasova 等<sup>[23]</sup> 以 PLA-Br 为引发剂, CuBr/HMTETA 为催化剂, 在四氢呋喃中 60℃ 条件下, 引发聚甲基丙烯酸-2-二甲氨基乙酯(DMAEMA)发生 ATRP 反应, 16h 后得到产物 PLA-PDMAEMA。通过亲水角测试, 引入 PDMAEMA 后, 接触角下降, 表明 PDMAEMA 可以有效地改善材料表面的亲水性。并以 Al(OiPr)<sub>3</sub> 为催化剂, 通过开环聚合合成了聚乳酸, 然后在冰浴下与 2-溴异丁酰溴反应生成 PLA-Br, 之后以 PLA-Br 为引发剂, CuBr/HMTETA 为催化剂, 在 60℃ 条件下四氢呋喃中, 引发 DMAEMA 发生 ATRP 反应, 16h 后得到产物 PLA-PDMAEMA。图 2 为水滴在不同膜表面的接触角照片, PDLA 接触角为 84.08±1.38°, PLLA 的为 84.97±0.99°, PLA 的立体复合物“sc”PDLA/PLLA 接触角为 86.42±2.61°, 聚乳酸的接触角平均值为 85°, 在共聚物中引入亲水性 PDMAEMA 后, 接触角急剧下降, 平均值为 34°, 这可以表明 PDMAEMA 可以有效地改善材料表面的亲水性。

图 2 水滴(10 $\mu$ L)在不同膜表面的接触角图片

(A) PDLA; (B) PLLA; (C) “SC”PDLA/PLLA; (D) PDLA-*b*-PDMAEMA;

(E) PLLA-*b*-PDMAEMA; (F) “SC”PDLA-*b*-PDMAEMA/PLLA-*b*-PDMAEMA

Figure 2 Recorded images of water drops(10 $\mu$ L) deposited on the surface of films of (A) PDLA, (B) PLLA, (C) “SC”PDLA/PLLA, (D) PDLA-*b*-PDMAEMA, (E) PLLA-*b*-PDMAEMA, and (F) “SC”PDLA-*b*-PDMAEMA/PLLA-*b*-PDMAEMA

此外, 改善 PLA 相容性的聚酯还有甲基丙烯酸羟乙酯<sup>[24]</sup>、聚甲基丙烯酸环氧丙酯<sup>[21]</sup>、聚甲基丙烯酸甲酯<sup>[25]</sup>、丙烯酸酯类(丙烯酸丁酯和苯甲基丙烯酸酯<sup>[26]</sup>、甘油丙烯酸酯<sup>[27]</sup>、聚丙烯酸十八酯<sup>[28]</sup>)等。

### 2.3 PVP

石叔先等<sup>[29]</sup> 在辛酸亚锡的催化下, 以端羟基聚乙烯吡咯烷酮为共引发剂, 使 DLLA 常压本体开环聚

合,制备了 PDLLA-*b*-PVP 两嵌段共聚物,PVP 的引入,明显改善了聚乳酸的亲水性。此外,Garrec<sup>[30]</sup>、刘健<sup>[31]</sup>、强涛<sup>[32]</sup>、Luo<sup>[33]</sup>将亲水性 PVP 引入 PLA 中,制备两亲性聚乳酸-聚乙烯吡咯烷酮(PLA-PVP)两嵌段或 PVP-PLA-PVP 三嵌段共聚酯作为药物缓释载体,将药物装入聚乳酸内,外围 PVP 与生物体粘附,改善体系的亲水性和相容性。

PVP-PLA-PVP 的亲水性与 PLA 均聚物相比明显增强,在一定程度上改善了常规方法接枝率低以及相对分子质量分布宽等缺点。聚乙烯基吡咯烷酮是一种具有优良的生理惰性、血液相容性和生理相容性的水溶性高分子,由于氮的存在使其具有显著的络合能力,可与许多化合物生成络合物,具有承载药物的作用,广泛用作医药的缓释剂、粘结剂、包衣剂、胶囊助剂等。

#### 2.4 磷酸胆碱

刘霞<sup>[34]</sup>通过三氯氧磷与氯化胆碱反应合成二氯磷酰胆碱,再通过消去反应合成了磷酰胆碱化聚乙二醇,并以其为共引发剂,通过开环反应合成了含磷酰胆碱端基的聚乙二醇-聚乳酸共聚物(PC-PEG-PLA)。

聚合物有磷酰胆碱基团、甲基丙烯酸羟乙酯磷酰胆碱(MPC)聚合物会抑制血细胞粘附甚至在没有抗凝血剂的血液中,MPC 聚合物还能够减少血浆或含有血浆的缓冲溶液中蛋白质吸附<sup>[35~38]</sup>。

#### 2.5 氨基酸和蛋白质

氨基酸材料具有良好的生物相容性,其降解产物对人体细胞无毒害作用,是一类可用于聚乳酸改性的优良生物材料。氨基酸的引入可以降低聚乳酸的结晶度并提高其降解性能,而且氨基酸活性基团可以吸附蛋白质、糖类、多肽等,使共聚物大分子链获得特定的氨基酸序列,有利于细胞的识别。聚合物支链可以与药物或交联剂连接,促进细胞的粘附和生长。近年来已有赖氨酸<sup>[39]</sup>、丙氨酸<sup>[40]</sup>、谷氨酸<sup>[41]</sup>、半胱氨酸<sup>[42]</sup>等对聚乳酸改性的研究报道。

目前,氨基酸对聚乳酸的改性主要通过与其形成共聚物(尤其是 PLAA)来实现。根据聚合的机理和方式的不同,大致分为缩聚法、吗啉二酮开环聚合、分子修饰改性,以及丙交酯与氨基酸单体的共聚四种方法。其中最常用的是吗啉二酮的开环聚合,也有通过其它方法进行改性的报道。

赵剑豪等<sup>[43]</sup>通过氨气等离子体处理在聚乳酸薄膜和多孔支架表面引入氨基,然后以戊二醛为偶联剂,通过偶联反应接枝胶原蛋白,在保持聚乳酸基体强度的前提下来提高其细胞相容性。

目前,氨基酸的改性主要是引入亲水结构,进而改善聚乳酸的生物降解行为和组织相容性。尽管有研究者实现了氨基酸与羟基酸的共聚,但共聚物中氨基酸结构单元的含量很低。

#### 2.6 其它

余斌<sup>[44]</sup>利用改性材料对制作完毕的聚乳酸-羟基乙酸支架空隙内表面进行装饰,其中结合藻酸钙的支架吸水能力最强。

张徭尧<sup>[45]</sup>以 *D,L*-丙交酯(*D,L*-LA)、甲基丙烯酸酐(MAH)和衣康酸酐(ITA)为原料,通过一系列化学反应制备了亲水性强、富含活性基团的 PITLA。

尚建疆等<sup>[46]</sup>以乳酸、马来酸酐和乙二胺为原料,合成了 EMPLA,并对其工艺参数进行了优化,结果表明通过酸酐间接引入亲水性的活性伯胺基团,EMPLA 的平衡吸湿率相对于聚乳酸提高了 31%。

### 3 PLA 力学性能提高

PLLA 是一种脆性材料,其力学强度和韧性难以完全满足组织工程中修复身体某部件的要求,因此需要对聚乳酸进行改性。

提高 PLA 力学性能的方法很多<sup>[47]</sup>,如共聚、共混、反应性共混<sup>[48]</sup>等,此外,还有通过成型方法改善其力学性能,如静电纺丝法。

陈炜<sup>[49]</sup>在催化剂 DMAP 和偶联剂 DCC 存在下,PLCA 和 OH-PLLA 缩聚生成 PLCA-PLLA,再与 PEG 缩聚生成 PLCA-OHPLLA-PEG 多嵌段共聚物。力学性能试验表明,制得的共聚物具有良好的拉伸性能以及较高的拉伸强度。

宋谋道等<sup>[50]</sup>将丙交酯(DL-LA)与聚乙二醇(PEG)共聚得到一种三嵌段结构 HO-PLA-PEG-PLA-OH,当 PEG 含量增加时,伸长率增加,共聚物逐渐由脆性向韧性转变。

克莱姆森大学的 Rasal<sup>[51]</sup>通过单螺杆挤出机挤出制备聚羟基丁酸-羟基己酸(PHBHHx)/PLA 共混物。当 PHBHHx 含量为 90% (wt) 时,共混物薄膜的韧性从纯 PLA 的  $4 \pm 2$  MPa 提高到了  $175 \pm 35$  MPa。

孙梁等<sup>[52]</sup>在聚乳酸中加入磷酸三钙,应用于骨折修复方面。实验结果表明:复合牛骨形态发生蛋白的 PLLA/TCP 支架具有良好的成骨效果,可以很好地修复兔长骨骨缺损。磷酸三钙的加入使材料起到机械支撑和药物载体双重作用,加速了骨折的愈合。

可降解聚合物(如 PLA、HA)广泛应用于临床骨固定、修复和组织工程,因为在骨愈合后无需手术取出。但是 HA 未经改性制备的 PLA/HA 由于两者相容性较差而使力学强度降低。霍华德大学的 Wang<sup>[53]</sup>在 HA 粒子表面引入磷酸钙/磷酸酯杂化壳,引入大量反应性羟基。通过表面聚合 PLA 接枝到 HA 表面上。提高了 PLA 与 HA 的相容性。与未经改性 HA 制备的复合材料相比,径向拉伸强度提高了两倍;与纯 PLA 相比,拉伸强度提高了 23%。

廖桂英<sup>[54]</sup>采用 PCL 通过化学和物理方法对聚乳酸进行复合改性,电纺丝法制备 PLA/PCL 共混、共聚纤维膜。共聚物纤维膜比 PLLA 纤维膜表现出更高的断裂伸长率。表 1 所示为电纺 PLLA 和 PLLA-*b*-PCL 纤维膜的力学性能,从表中可以看出,通过共聚物的组成调节软硬段比例,从而调控纤维膜的力学性能。随着 PCL 含量增加,共混纤维膜的模量和拉伸强度逐渐降低、而断裂伸长率增加。另外,高的孔隙率和良好的力学性能使其具备了成为组织工程支架的条件。

表 1 静电纺丝 PLLA 和 PLLA-*b*-PCL 纤维膜的力学性能

Table 1 Mechanical properties of the electrospun PLLA and PLLA-*b*-PCL fibrous membranes

Mechanical properties	PLLA	PLLA/PCL(90/10)	PLLA/PCL(75/25)	PLLA/PCL(50/50)
Young's modulus/MPa	$55.9 \pm 2.1$	$18.1 \pm 0.94$	$8.31 \pm 0.45$	$6.21 \pm 0.64$
Tensile strength/MPa	$3.05 \pm 0.21$	$2.75 \pm 0.09$	$1.87 \pm 0.14$	$1.58 \pm 0.16$
Elongation at break/%	$37.3 \pm 3.9$	$66.5 \pm 8.6$	$79.5 \pm 9.3$	$94.6 \pm 7.5$

孟庆圆<sup>[55]</sup>在 PLLA 中混合卵磷脂材料进行电纺丝,以制备血管组织工程支架材料,纯 PLLA 电纺丝材料断裂伸长率为 46.88%。在材料中混入 3%、5%、7% 和 10% 质量浓度的卵磷脂后,材料的断裂伸长率分别为 63.5%、101.2%、116.7% 和 135.79%。

近年来,通过提高 PLA 的相对分子质量以提高其力学性能,出现了利用扩链剂的活性基团和聚酯的端羧基或端羟基进行扩链反应的新方法,克服了传统方法的缺陷,取得了满意的效果。此外,还有通过辐射交联改善 PLA 力学性能的报道。

曹雪波等<sup>[56]</sup>使用了马来酸酐作为改性单体和聚乳酸(PLA)进行适当的交联,聚乳酸和马来酸酐的比例大于 10 时,材料仍然较好地保持着弹性体的性质,压缩模量也得到提高。

#### 4 解决酸性累积问题

聚乳酸为酸性高分子化合物,且不溶于极性溶剂。壳聚糖为碱性高分子化合物,易溶于水而不溶于非极性溶剂。因此,涂浩<sup>[57]</sup>以乙酸乙酯为溶剂,使用溶剂挥发法将两者复合,制出聚乳酸与壳聚糖均匀复合且体外降解 pH 值接近中性的复合膜。

PLA 及其共聚物在降解中会产生单体乳酸,造成局部酸性累积,从而引起机体局部炎症。Zhou 等<sup>[58]</sup>采用赖氨酸、组氨酸、精氨酸分别于丙交酯/乙交酯共聚物进行复合,以期调节降解时酸性累积程度。结果表明,碱性氨基酸能有效地缓解丙交酯/乙交酯共聚物降解后的集酸程度。其中,赖氨酸的添加量为 5% 时能够得到较佳的综合调节效果。

朱小双<sup>[59]</sup>以丙酮为溶剂,使用溶剂挥发法制出聚乳酸与壳聚糖均匀复合且体外降解 pH 值接近中性

的复合膜。壳聚糖为碱性高分子化合物,可以中和聚乳酸降解后过多的羧基。

Mike 等<sup>[60]</sup>将 PLA 与羟基磷灰石(HA)复合,研制多孔 PLA/HA 复合材料,中和其酸性降解产物、延缓材料早期降解,提高材料与骨的结合能力和生物相容性。

贾舜宸<sup>[61]</sup>制备了聚乳酸(PDLLA)/ $\beta$ -磷酸三钙( $\beta$ -TCP)复合骨修复材料,通过碱性磷酸钙盐中和聚乳酸的降解酸性。

乙二醇改性聚乳酸(EMPLA)是一种新型的生物医用材料<sup>[62, 63]</sup>,具有降解环境不显酸性、降解速率可控的特征,是一种具有广阔应用前景的材料。于学丽<sup>[64]</sup>通过在聚乳酸上引入活性酸酐键,进而与二胺反应,引入活性伯胺基团。EMPAL 中乙二醇的引入中和了因 DL-PLA 自身降解产生小分子乳酸而导致的酸性,也有效抑制酸性自加速降解。

## 5 系列性

刘弋潞等<sup>[65]</sup>制备了壳聚糖-PLA 共混膜和壳聚糖-PHB 共混膜。表 2 是不同壳聚糖与 PLA 或 PHB 配比共混膜的性能测试结果,从表中可以看出共混膜各项性能均介于其单一材料膜之间。因此,通过合适配比,可调节膜的抗拉强度、吸水率、透气率和生物降解等性能,获得综合性能良好的共混膜,以满足不同的医学使用要求。

表 2 不同配比壳聚糖/PLA 和壳聚糖/PHB 膜的性能

Table 2 The performance of different ratio of chitosan/ PLA films and chitosan/PHB films

壳聚糖与 PLA 或 PHB 的重量比	抗拉强度 /MPa	断裂伸长率 /%	吸水率 /%	透气率 /%
1:0	19.31±1.20	39.47±0.41	62.94±2.92	78.65±2.09
2:1	20.82±0.28/18.32±2.18	20.07±0.28/19.95±1.69	42.55±2.37/48.77±2.12	63/42 <sup>2)</sup>
1:1	25.39±1.63/23.49±0.43	20.76±2.82/21.19±3.69	32.65±2.41/33.72±3.11	55.67±1.15/61.00±1.73
1:2	30.80±0.28/29.06±0.57	18.45±1.16/20.28±1.33	11.87±0.58/17.44±3.62	41/40 <sup>2)</sup>
0:1	42.60±3.44/30.71±0.39	31.56±3.20/16.51±0.45	4.01±0.49/13.58±1.08	35.66±3.21/39.33±4.04

张玉祥<sup>[66]</sup>利用己内酯降解速度慢的特点,与聚乳酸共聚改性,能使改性聚乳酸的降解速度降低,制备了 PLA-PCL-PLA 嵌段共聚物,可以使改性聚乳酸的降解速度明显降低。

日本的 Nagata<sup>[67]</sup>以 PCL 和 PLA 为原料,4,4'-二(己二酰氧基)肉桂酸(CAC)为扩链剂,合成出多嵌段共聚物 CAC/PCL/PLA。CAC/PCL/PLA(75/25)断裂伸长率比 CAC/PLA 的高,且力学性能随 PCL/PLA 配比的变化而变化,PCL/PLA 为 100/0、75/25、50/50、25/75、0/100 对应的拉升强度为 9.2、25、23、33、17MPa;杨氏模量随 PLA 含量增加逐渐升高。

贾舜宸<sup>[61]</sup>制备了聚乳酸(PDLLA)/ $\beta$ -磷酸三钙( $\beta$ -TCP)复合骨修复材料通过磷酸钙和聚乳酸的比例及聚乳酸分子量的调整,调节材料的力学性能及控制材料降解速度。

## 6 成本

要解决规模化聚乳酸的合成问题,重要的一条途径是先解决丙交酯的规模化合成问题。李永刚<sup>[68]</sup>在自主研发的设备上进行了丙交酯的合成工艺研究,探索规模化合成的工艺条件。

朱久进<sup>[69]</sup>从改善催化剂和优化催化反应过程出发,以达到提高反应催化活性,降低反应温度,提高丙交酯产率,筛选催化剂,达到高效催化乳酸合成丙交酯的目的,从而降低生产成本。

## 7 孔径

常用细胞支架制备方法包括纤维粘结(fiber bonding)<sup>[70~72]</sup>、气体发泡(gas foaming)<sup>[73]</sup>、相分离技术(phase separation)<sup>[74, 75]</sup>、乳化/冷冻干燥技术(emulsion freeze drying)<sup>[76]</sup>、快速成型技术(rapid

prototyping)<sup>[77]</sup>、溶剂浇注/粒子沥滤(solvent casting particulate leaching)<sup>[78]</sup>及各种改进技术等。

张永红<sup>[79]</sup>采用溶液分散法制备出不同孔径的氯酸钠球形致孔剂,利用改进的溶液浇注/粒子沥滤技术(致孔剂粘结-溶液注入/粒子沥滤技术),制备聚乳酸细胞支架。孔隙率达 95%以上,直径为  $0.818 \pm 0.029$ cm,高为  $0.260 \pm 0.028$ cm 的圆柱形多孔聚乳酸支架,支架内部孔隙形态规则、孔隙连通、整体均匀性好。图 3 为采用不同直径的致孔剂制备的三维支架的扫描电子显微镜图片。从图中可以看到,存在有因洗出致孔剂微球所形成的球形孔隙,且大孔之间存在有许多连通孔使得各个大孔之间可相互连通,说明致孔剂能很好的形成支架孔隙,保证了三维细胞支架的多孔性,支架能为细胞提供足够的粘附表面。

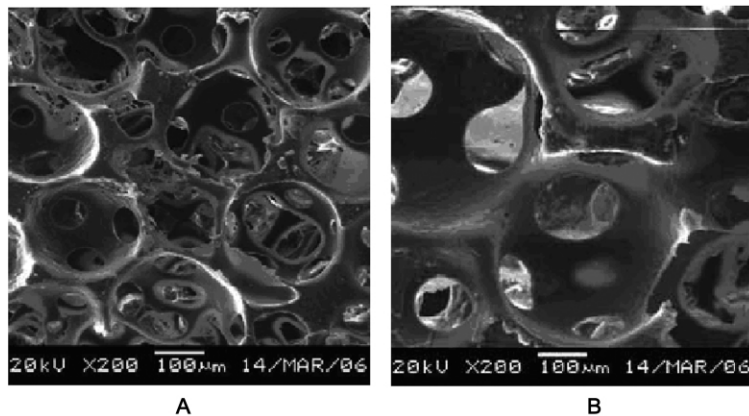


图 3 孔洞直径不同的支架扫描电镜照片

A. 直径 200~350 $\mu\text{m}$  致孔剂制备; B. 直径 400~600 $\mu\text{m}$  致孔剂制备

Figure 3 SEM of scaffolds with different diameter holes

A. made by 200~350 $\mu\text{m}$  pore-foaming agent; B. made by 400~600 $\mu\text{m}$  pore-foaming agent

李雪盛<sup>[80]</sup>采用盐析法制备出外观乳白色、孔隙率大于 95%、孔径为 100~300nm、剪切强度为 48 MPa 的海绵体。

Efthimiadou 等<sup>[81]</sup>通过聚甲基丙烯酸羟乙酯(PHEMA)与 PLA 聚合制备得到多孔中空改性微球。研究表明,改性微球的药物装载和释放效果增强了。装载量增加可能是因为聚合物和药物之间的羟基和羧基形成的氢键增加了。

王宗良<sup>[82]</sup>用盐析法制备多孔泡沫网架,网架呈多孔三维空间结构,向支架接种真皮成纤维细胞和表皮角质形成细胞,体外培养 1 周,结果发现复层组织工程皮肤在结构上与正常皮肤相似,具有真皮、表皮双层结构。

Langer 等<sup>[83]</sup>采用醇-水二步法使聚乳酸在水中充分浸润后用于细胞和培养组织,不仅提供细胞增殖附着的空间支架还增大了多孔态表面。处理过的聚左旋乳酸圆片用于软骨细胞和肝细胞的培养,细胞完全分布在多孔内,培养的组织出现均一的细胞组成。

宋英翠等<sup>[84]</sup>将聚乳酸分别和纳米晶  $\beta$ - $\gamma$  磷酸三钙( $\beta$ -TCP)及纳米晶羟基磷灰石(HA)按一定的比例充分混合,配成浆料,然后用此种浆料通过三维直写成型技术,制备出了具有不同孔径大小和形状的生物医用支架材料。将生物材料科学与先进的制造技术结合,制作出具备多孔复杂形状的高活性骨修复材料,改进了传统的生物医用材料制备技术,同时也发展了三维直写成型技术在生物医用材料方面的应用。

## 8 结语

综上所述,聚乳酸在生物医用方面独具的优点毋庸置疑,具有良好的生物降解性和生物吸收性,已经应用于医药包覆、缓释药物、手术缝合线、生物组织工程材料,具有无限的发展前景。国外对聚乳酸及其改性聚合物的研究和应用方面已经比较成熟,我国尚属起步阶段,并没有大量应用,主要是由于聚乳酸在作为生物材料使用时存在的一些问题还没有得到切实的全面的解决。为了得到更为理想的聚乳酸材料,对聚乳酸均聚物进行改性已成为广大科研工作者研究的热点。对聚乳酸改性的研究已经取得了一定的

成效,但任重道远。广大科研工作者需开阔思路,尝试用新材料、新工艺、多角度、全方位地对聚乳酸进行改性,在克服原有缺点的基础上开发出多功能的新用途的聚乳酸材料,以满足医用领域的各种需求。如作为骨内固定材料,需要高分子质量聚乳酸的高机械强度,而作为药物传输系统载体——药物缓释剂使用时,则需要低分子质量聚乳酸。对于不同损伤程度的组织进行修复时,需要不同降解速率的聚乳酸产品。另外,还需要进一步改进工艺,降低成本。

随着聚乳酸合成及改性技术的发展,聚乳酸材料必将在医用领域得到更为广泛的应用。

## 参考文献:

- [ 1 ] Oliveira N S, Oliveira J, Gomes T, Ferreira A, Dorgan J, Marrucho I M. *Fluid Phase Equilib*, 2004, 222(21): 317~324.
- [ 2 ] Fukuzaki H, Yoshida M, Asano M, Kumakura M, Imasaka K, Nagai T, Mashimo T, Yuasa H, Imai K, Yamanaka H. *Eur Polym J*, 1990, 26(12):1273~1277.
- [ 3 ] Yaszemski M J, Payne R G, Hayes W C, Langer R, Mikos A C. *Biomaterials*, 1996, 17: 175~185.
- [ 4 ] Kricheldorf H R. *Chemosphere*, 2001, 43(1): 49~54.
- [ 5 ] Zhao Y M, Wang Z Y, Yang F. *J Appl Polym Sci*, 2005, 97(1): 195~200.
- [ 6 ] Chen G X, Kim H S, Kim E S, Yoon J S. *Eur Polym J*, 2006, 42(2): 468~472.
- [ 7 ] Cook A D, Hrkach J S, Gao N N, Johnson I M, Pajvani U B, Cannizzaro S M, Langer R. *J Biomed Mater Res*, 1997, 35: 513~516.
- [ 8 ] Wu C, Fu J, Zhao Y. *Macromolecules*, 2000, 33, 9040~9043.
- [ 9 ] Jette K K, Law D, Schmitt E A, Kwon G S. *Pharm Res*, 2004, 21(7): 1184~1191.
- [ 10 ] Yang J, Shi G X, Bei J Z, Wang S G, Cao Y L, Shang Q X, Yang G G, Wang W J. *J Biomed Mater Res*, 2002, 62(3): 438~446.
- [ 11 ] Yang J, Bei J Z, Wang S G. *Biomaterials*, 2002, 23(12): 2607~2617.
- [ 12 ] Yoshinori O, Upkar B, Fotios P, Diane J B. *J Diabetes Sci Technol*, 2008; 2(6): 1003~1015.
- [ 13 ] Zhu Y, Chian K S, Chan-Park M B, Mhaisalkara P S, Ratner B D. *Biomaterials*, 2006, 27(1): 68~78.
- [ 14 ] Cook A D, Hrkach J S, Gao N N, Johnson I M, Pajvani U B, Cannizzaro S M, Langer R. *J Biomed Mater Res*, 1997, 35(4): 513~523.
- [ 15 ] Barrera D A, Zylstra E, Lansbury P T, Langer R. *Macromolecules*, 1995, 28(2): 425~432.
- [ 16 ] Lee W C, Li Y C, Chu I M. *Macromol Biosci*, 2006, 6: 846~854.
- [ 17 ] Li S, Anjard S, Rashkov I, Vert M. *Polymer*, 1998, 39 (22): 5421~5430.
- [ 18 ] Li S M, Rashkov I, Espartero J L, Manolova N, Vert M. *Macromolecules*, 1996, 29: 57~62.
- [ 19 ] Li S M, Rashkov I, Espartero J L, Manolova N, Vert M. *Macromolecules*, 1996, 29, 50~56.
- [ 20 ] 王勤, 王传栋, 刘阳, 马丽霞. *化工新型材料*, 2012, 40(7): 81~84.
- [ 21 ] Yun J M, Park S, Lee E S, Youn Y S, Park G Y, Lim C, Lee B J, Song H T, Oh Y T, Oh K T. *Macromol Res*, 2012, 20(9): 944~953.
- [ 22 ] Gang Y S, Peng Z, Cai Y P. *J Polym Sci Pol Chem*, 2008, 46, 5580~5591.
- [ 23 ] Spasova M, Mespouille L, Coulembier O, Paneva D, Manolova N, Rashkov I, Dubois P. *Biomacromolecules*, 2009, 10: 1217~1223.
- [ 24 ] Florian F, Wolf, Friedemann N, Holger Frey. *Macromolecules*, 2009, 42, 5622~5628.
- [ 25 ] 王维维, 江龙, 淡宜. 嵌段共聚物 PLLA-b-PMMA 的合成与表征. 四川:四川大学高分子研究所, 2009.
- [ 26 ] Jamie M M, Adam D S, Robson F S. *Polymer*, 2005, 46: 3628~3638.
- [ 27 ] Kipping M, Döring A, Kuckling D, Krahl F, Adler H P. *Eur Polym J*, 2010, 46: 313~323.
- [ 28 ] Dutertre F, Pennarun P Y, Colombani O, Nicol E. *Eur Polym J*, 2011, 47: 343~351.
- [ 29 ] 石叔先. 聚乳酸及其亲水性共聚物的制备和降解性能研究. 北京:北京化工大学, 2007.
- [ 30 ] Garrec D L, Gori S, Luo L, Lessard D, Smith D C, Yessine M A, Ranger M, Leroux J C. *J Control Release*, 2004, 99: 83~101.
- [ 31 ] 刘健, 聚乳酸/聚乙烯吡咯烷酮嵌段共聚物的制备及降解性能的研究. 北京:北京化工大学, 2006.
- [ 32 ] 强涛, 陈卫星, 石玉, 李朝. *西安工业大学学报*, 2009, 29(3): 249~252.
- [ 33 ] Luo L, Range M, David G. *Macromolecules*, 2004, 37:4008~4013.
- [ 34 ] 刘霞, 磷酸胆碱化聚乳酸共聚物的合成与表征. 天津:天津大学, 2008.
- [ 35 ] Ishihara K, Ziats N P, Tierney B P, Nakabayashi N, Anderson J M. *J Biomed Mater Res*, 1991, 25: 1397~1407.
- [ 36 ] Ishihara K, Oshida H, Endo Y, Ueda T, Watanabe A, Nakabayashi N. *J Biomed Mater Res*, 1992, 26: 1543~1552.
- [ 37 ] Ueda T, Watanabe A, Ishihara K, Nakabayashi N. *J Biomater Sci Polym Edn*, 1991, 3: 185~194.

- [38] Ueda T, Ishihara K, Nakabayashi N. *J Biomed Mater Res*, 1995, 29: 381~387.
- [39] Deng X M, Liu Y. *Eur Polym J*, 2002, 38(7): 1435~1441.
- [40] Abe H, Tetsuka H, Doi Y. *Polym Prepr Jpn*, 2005, 5(2): 5243~5244.
- [41] Yang Y N, Cai J, Zhuang X L, Guo Z P, Jing X B, Chen X S. *Polymer*, 2010, 51(12): 2676~2682.
- [42] Ouchi T, Seike H, Nozaki T, Ohya Y. *J Polym Sci A: Polym Chem*, 1998, 36(8): 1283~1290.
- [43] 赵剑豪, 屠美, 田治, 王钰. *高分子材料科学与工程*, 2008, 24(7): 140~143.
- [44] 余斌, 高成杰, 汪志中, 苏秀云, 杨建成. *中华创伤骨科杂志*, 2005, 7(5): 435~438.
- [45] 张徭尧. *新型医用生物材料衣康酸酐改性聚乳酸的合成与性能研究*. 重庆: 重庆大学, 2011.
- [46] 尚建疆, 吕新明, 吕晓华, 吴建宇, 方振华. *石河子大学学报(自然科学版)*, 2009, 27(6): 755~759.
- [47] Żenkiewicz M, Rytlewski P, Malinowski R. *Journal of Achievements in Materials and Manufacturing Engineering*, 2010, 43(1): 192~199.
- [48] Liu H, Zhang J. *J Polym Sci B: Polym Phys*, 2011, 49: 1051~1083.
- [49] 陈炜. *聚乳酸的改性及其组织工程支架药物缓释研究*. 天津: 天津大学, 2004.
- [50] 宋谋道, 朱吉亮, 张邦华, 郝广杰, 周庆业, 张莹, 赵芬芝, 赵英奇, 杨世强, 范玉玲. *高分子学报*, 1998, 4: 254~458.
- [51] Rahul M, Rasal. *Surface and Bulk Modification of Poly(lactic acid)*. America: Clemson University, 2009.
- [52] 孙梁, 潘均, 胡蕴玉, 熊卓, 王万明. *中国临床康复*, 2005, 9(6): 236~238.
- [53] Wang T, Chow L C, Frukhtbeyn S A, Ting A H, Dong Q, Yang M, Mitchell J W. *J Res Natl Inst Stand Technol*, 2011, 116(5): 785~796.
- [54] 廖桂英. *改性 L-聚乳酸的静电纺丝及其纤维膜的结构与性能*. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [55] 孟庆圆, 崔福, 斋朱宁, 王小平. *生物骨科材料与临床研究*, 2009, 6(4): 42~45.
- [56] 曹雪波, 王远亮, 潘君, 卢晓, 蔡绍哲. *高分子材料科学与工程*, 2002, 18(1): 115~118.
- [57] 涂浩. *聚乳酸/壳聚糖复合膜的制备及神经营养因子检测方法研究*. 武汉: 武汉大学, 2006.
- [58] Zhou W, Liu B, Dai X Z. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2008, 12(32): 5385~5388.
- [59] 朱小双. *pH 值稳定的生物可降解防粘连复合膜*. 武汉: 武汉理工大学, 2008.
- [60] Mike T, Masaka K, Imai Y, Enomoto S. *J Cranio Maxill Surg*, 2000, 28(5): 294~299.
- [61] 贾舜宸. *原位聚合法制备 DL 聚乳酸/ $\beta$ -磷酸三钙复合骨修复材料及性能研究*. 四川: 四川大学, 2007.
- [62] Soma P S, Patra A, Paul A K, et al. *J Biotechnol*, 2007, 132: 325~330.
- [63] 王喜云, 吴扬兰, 王远亮, 彭晓东. *高分子材料科学与工程*, 2008, 24(10): 79~82.
- [64] 于学丽. *聚乳酸亲水性改性研究及改性物体外药物释放研究*. 山东: 山东大学, 2006.
- [65] 刘弋潞, 谭艳玲, 梁秋志. *中国医药工业杂志*, 2012, 43(3): 182~185.
- [66] 张玉祥, 张健泓, 汪晓根. *沈阳药科大学学报*, 2007, 24(5): 267~270.
- [67] Nagata M, Sato Y. *J Polym Sci A: Polym Chem*, 2005, 43: 2426~2439.
- [68] 李永刚. *医药用聚乳酸的单体丙交酯合成及 NH<sub>2</sub>-PEG 改性研究*. 重庆: 重庆大学, 2006.
- [69] 朱久进. *生物医用材料聚乳酸中间体——丙交酯的合成、分离与聚合*. 重庆: 重庆大学, 2004.
- [70] Mikos A G, Bao Y, Cima L G, Ingber D E, Vacanti J P, Langer R. *J Biomed Mat Res*, 1993, 27: 183~189.
- [71] Mikos A G, Sarakinos G, Vacanti J P, Langer R S, Cima L G. *US*, 5514378, 1996.
- [72] Levene H B, Lhommeau C M, Kohn J B. *US*, 6103255, 2000.
- [73] Mikos A G, Thorsen A J, Czerwonka L A, Bao Y, Langer R, Winslow D N, Vacanti J P. *Polymer*, 1994, 35: 1068~1077.
- [74] Shastri V P, Martin I, Langer R. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2000, 97(5): 1970~1975.
- [75] Ma P X, Choi J W. *Tissue Eng*, 2001, 7(1): 23~33.
- [76] Murphy W L, Dennis R G, Kileny J L, Mooney D J. *Tissue Eng*, 2002, 8(1): 43~52.
- [77] Harris L D, Kim B S, Mooney D J. *J Biomed Mater Res*, 1998, 42: 396~402.
- [78] 陈际达, 崔磊, 刘伟, 曹谊林. *中国生物工程杂志*, 2003, 23(4): 32~35.
- [79] 张永红. *大体积细胞支架制备与表面改性研究*. 重庆: 重庆大学, 2006.
- [80] 李雪盛. *人鼻中隔软骨细胞和新型与改性聚乳酸支架在软骨组织工程的应用前期研究*. 广州: 第一军医大学, 2001.
- [81] Efthimiadou E K, Tziveleka L A, Bilalis P, Kordas G. *Int J Phytorem*, 2012, 428: 134~142.
- [82] 王宗良, 师铁英, 石毅. *吉林大学学报*, 2007, 33(4): 719~722.
- [83] Langer R, Lendlein A. *WO*, 99/42147, Aug 26 1999.
- [84] 宋英翠, 李勃, 李亚运. *直写三维无模成型技术制备生物医用支架材料*. 天津: 天津大学, 2012.

## A Review of Biomedical Poly(lactic acid) Modification Research Progress

XIA Xue-lian, LIU Wen-tao\* , WANG Li-na, HE Su-qin, ZHU Cheng-shen

(*School of Materials Science and Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China*)

**Abstract:** Polylactic acid (PLA) is at present one of the most promising biodegradable polymers and has a wide range of applications. It has become one of the most important biomedical materials. But the PLA also has many disadvantages, which limits its application in the medicine field. In this paper, the strong hydrophobicity, poor cellular affinity, poor mechanical properties, aseptic inflammation reaction resulted from local accumulation of lactic acid produced by degradation products, lacking series products whose repair, degradation and absorption speed cannot well matched their cell proliferation and tissue repair speed, high cost, poor hole forming performance of homopolymer are reviewed. Summarized the scheme at home and abroad in recent years in view of the above various defects made, and the direction of research and development of PLA medical modification are discussed. Besides, the improvements made in recent years for each of the above defects are summarized. At last, the research and development orientation on PLA medical modification are prospected.

**Key words:** Poly(lactic acid); Biomedical materials; Modification