

生物材料科学与工程丛书

王迎军 总主编

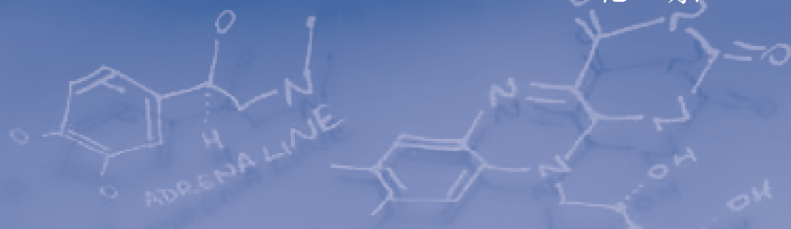


# 自适应性生物材料

高长有 陈红 徐福建 周峰等著

科学出版社

北京



## 内 容 简 介

本书为“生物材料科学与工程丛书”之一。生物材料的迅速发展推动了其在再生医学、药物传递、抗菌、诊断、治疗等诸多领域的广泛应用。其中，生物材料的表界面与生命体直接接触，从而影响蛋白质黏附、细胞响应和生物学功能。本书依托项目组“十三五”期间承担的国家重点研发计划项目“生物材料表面/界面及表面改性研究”（2016YFC1100400）来撰写。全书共分为 11 章。绪论重点阐述生物材料的表界面及自适应性生物材料的定义。后续章节分别介绍生物材料的表界面改性技术、蛋白质吸附行为及高通量研究技术。本书重点阐述自适应性生物材料，包括自适应性纤溶功能材料和自适应性抗凝血材料，自适应性抗组织增生涂层和自适应性组织再生材料，以及自适应性抗菌材料。抗菌材料及其与矿化的结合也进行了介绍。

本书可供生物材料、再生医学等专业本科生、研究生作为教材使用，也可供教师和工程技术人员参考。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

自适应性生物材料/高长有等著. —北京: 科学出版社, 2020.12

生物材料科学与工程丛书 王迎军 总主编

ISBN 978-7-03-000000-0

I. 自… II. ①高… III. IV.

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2020) 第 000000 号

责任编辑: /责任校对:

责任印制: /封面设计:

**科学出版社** 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

**中国科学院印刷厂** 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2020 年 12 月第 一 版 开本: B5 (720 × 1000)

2020 年 12 月第一次印刷 印张: 00

字数: 000 000

定价: 00.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

## 生物材料科学与工程丛书

# 编委会

学术顾问：周廉<sup>院士</sup> 张兴栋<sup>院士</sup> Kam W. Leong<sup>院士</sup> 付小兵<sup>院士</sup> 丁传贤<sup>院士</sup>

总主编：王迎军<sup>院士</sup>

常务副总主编：王均

丛书副总主编（按姓氏汉语拼音排序）：

曹谊林 常江 陈学思<sup>院士</sup> 顾忠伟 刘昌胜<sup>院士</sup> 奚廷斐

丛书编委（按姓氏汉语拼音排序）：

陈红	陈晓峰	崔福斋	丁建东	杜昶
樊瑜波	高长有	顾宁	憨勇	计剑
刘宣勇	孙皎	孙伟	万怡炆	王春仁
王云兵	翁杰	徐福建	杨柯	尹光福
张胜民	张先正	郑玉峰	郑裕东	周长忍

# 总 序

生物材料科学与工程是与人类大健康息息相关的学科领域，随着社会发展和人们对健康水平要求的不断提高，作为整个医疗器械行业基础的生物材料，愈来愈受到各国政府、科学界、产业界的高度关注。

生物材料及其制品在临床上的应用不仅显著降低了心血管疾病、重大创伤等导致的死亡率，也大大改善了人类的健康状况和生活质量。因此，以医治疾病、增进健康、提高生命质量、造福人类为宗旨的生物材料也是各国竞争的热点领域之一。我国政府高度重视生物材料发展，制定了一系列生物材料发展战略规划。2017 年国家科技部印发的《“十三五”医疗器械科技创新专项规划》将生物材料领域列为国家前沿和颠覆性技术重点发展方向之一，并将骨科修复与植入材料及器械，口腔种植修复材料与系统，新型心脑血管植介入器械及神经修复与再生材料列为重大产品研发重点发展方向，要求重点开展生物材料的细胞组织相互作用机制、不同尺度特别是纳米尺度与不同物理因子的生物学效应等基础研究，加快发展生物医用材料表面改性、生物医用材料基因组学、植入材料及组织工程支架的个性化 3D 打印等新技术，促进生物材料的临床应用，并从国家政策层面和各种形式的经费投入为生物材料的大力发展保驾护航。

生物材料的发展经历了从二十世纪的传统生物材料到基于细胞和分子水平的新型生物材料，以及即将突破的如生物 3D 打印、材料基因组等关键技术的新一代生物材料，其科学内容、研究范围和应用效果都发生了很大的变化。在科技快速迭代的今天，生物材料领域现有的重要专著，已经很难满足我国生物材料科学与工程领域科研工作者、教师、医生、学生和企业的最新需求。因此，对生物材料科学与工程这一国际重点关注领域的科学基础、研究进展、最新技术、行业发展以及未来展望等进行系统地、全面地梳理、总结和思考，形成完整的知识体系，对了解我国生物材料从基础到应用发展的全貌，推动我国生物材料研究与医疗器械行业发展，促进其在生命健康领域的应用，都具有重要的指导意义和社会价值。

为此，我接受科学出版社的邀请，组织活跃在科研第一线的生物材料领域刘昌胜、陈学思等院士、教育部“长江学者”特聘教授，国家杰出青年科学基金获得者等近四十位优秀科学家撰写了这套“生物材料科学与工程丛书”。各分册的内容涵盖了纳米生物材料、可降解医用高分子材料、自适应性生物材料、生物医用金属材料、生物医用高分子材料、生物材料三维打印技术及应用、生物材料表面与表面改性、生物医用材料力学、生物医用仿生材料、生物活性玻璃、生物材料的生物相容性、基于生物材料的药物递送系统、海洋生物材料、细菌纤维素生物材料、生物医学材料评价方法与技术、生物材料的生物适配性、生物医用陶瓷、生物医用心血管材料与器械等生物材料科学与工程的主要发展方向。

本套丛书具有原创性强、涵盖面广、实用性突出等特点，希望不仅能全面、新颖地反映出该领域研究的主流和发展趋势，还能为生物科学、材料科学、医学、生物医学工程等多学科交叉领域的广大科技工作者、教育工作者、学生、企业家及政府部门提供权威、宝贵的参考资料，引领对此领域感兴趣的广大读者对生物材料发展前沿进行深入学习和研究，实现科技成果的推广与普及，也为推动学科发展、促进产学研融合发挥桥梁作用。

在本套丛书付梓之际，我衷心感谢参与本套丛书撰写、编审工作的各位科学家和行业专家。感谢参与丛书组织联系的工作人员，并诚挚感谢科学出版社各级领导和编辑为这套丛书的策划和出版所做出的一切努力。



中国工程院院士

亚太材料科学院院士

华南理工大学教授

# 前 言

生物材料的产生及发展是为了满足生产生活中的健康需要。在其发展过程中，最重要的一个指导思想是仿生，即仿造生命体、细胞外基质的结构和组成，制备满足不同应用需求的材料，获得性能更接近天然组织的人工支架，从而更好地促进组织修复和再生。然而，在仿生指导思想下得到的材料具有特定的组成、结构和功能，无法适应生命体在时间和空间上存在不断演化这一动态过程的需要。近年来的一些研究表明，单一修复材料系统移植到动物体内后，可以同时实现两种以上的组织（软骨-软骨下骨，含毛囊和皮脂腺皮肤）的一体化修复和再生。当前这一过程难以通过工程化的手段在体外实现，也就是说，该过程只有在宿主的特定组织、器官环境下，通过植入修复体与宿主的相互作用才能够实现，即材料具有自适应性。

自适应性生物材料的特征表现在：材料的性能不是静态和固定的，而是根据生理环境不同阶段的需求随时间和空间进行动态演化的，并且具有一定的回馈调节能力，能够实现抗凝血、促组织生长、抗菌等生物功能，以更好地适应创伤修复和组织再生过程，达到理想的修复效果。根据材料的结构和性能，自适应性生物材料可以涵盖以下种类的材料：①具有选择性功能的生物材料，如细胞（细菌）选择性、组织选择性等；②响应疾病微环境的刺激响应性生物材料；③具有回馈机制的高级刺激响应性生物材料；④基于动态可逆化学键的生物材料；⑤影响/调控生物体内免疫过程的生物材料。自适应性在控制、计算机、人工智能领域已经较为成熟，但在材料领域则需要不断探索和诠释，对自适应性生物材料的理解和内涵的诠释更是处于不断发展和完善的阶段。我们期望以此抛砖引玉，给读者以启迪和思考，共同推动我国生物材料科学与技术的发展。

本书的主体内容依托项目组承担的“十三五”国家重点研发计划项目“生物材料表面/界面及表面改性研究”（2016YFC1100400）来撰写。为保持内容的完整

性，撰写过程中也参考了领域中的其他文献资料。本书的所有章节均由项目承担人员撰写，包括中国科学院兰州化学物理研究所周峰、苏州大学陈红、北京化工大学徐福建、四川大学李建树和蓝芳、西南交通大学王进、中国科学院长春应用化学研究所石强、华东理工大学刘润辉、浙江大学邹晓辉、高长有等团队及其部分成员。

尽管项目团队及撰写人员努力诠释自适应性生物材料的内涵，但是鉴于时间和精力所限，不足与疏漏之处实属难免，请广大读者批评指正。

高长有

2020年4月

# 目 录

总序

前言

第 1 章 绪论	1
1.1 生物材料概述及发展	1
1.2 生物材料表界面及其重要性	3
1.3 自适应性生物材料及其特征	4
1.4 自适应性生物材料的应用	5
参考文献	7
第 2 章 生物材料的表面改性及其构建技术	9
2.1 表面接枝聚合物刷	9
2.1.1 SI-ATRP 接枝	11
2.1.2 光引发接枝	12
2.1.3 等离子体接枝	14
2.2 等离子体表面处理技术	15
2.3 电化学沉积技术	16
2.4 材料表面肝素化	17
2.4.1 离子键合法	18
2.4.2 共价键合法	18
2.5 材料表面生物化	19
2.5.1 物理吸附法	19
2.5.2 化学键合法	20
2.6 表面生长水凝胶涂层技术	20
2.7 小结	21
参考文献	22



<b>第3章 生物材料表面蛋白质吸附行为</b> .....	26
3.1 蛋白冠及其生物学效应 .....	26
3.1.1 蛋白冠的定义及驱动力 .....	26
3.1.2 蛋白冠的生物学效应 .....	28
3.2 材料物理化学性质对蛋白冠的影响作用 .....	35
3.2.1 材料的物理性质对蛋白冠的影响作用 .....	35
3.2.2 材料的化学性质对蛋白冠的影响作用 .....	37
3.3 正常及病理环境下材料与蛋白冠的相互作用 .....	38
3.3.1 正常环境下材料与蛋白冠的相互作用 .....	39
3.3.2 病理环境下材料与蛋白冠的相互作用 .....	42
3.4 总结与展望 .....	47
参考文献 .....	48
<b>第4章 生物材料表界面高通量研究技术</b> .....	55
4.1 材料表界面高通量筛选研究进展 .....	55
4.1.1 材料表界面高通量阵列平台研究进展 .....	55
4.1.2 基于天然细胞外基质的高通量阵列 .....	55
4.1.3 基于合成聚合物的高通量阵列 .....	56
4.1.4 基于水凝胶的3D高通量阵列 .....	56
4.2 高通量筛选报告系统研究进展 .....	57
4.2.1 蛋白质黏附报告系统 .....	57
4.2.2 增生报告系统 .....	62
4.2.3 功能性再生报告系统 .....	64
4.2.4 炎性细胞报告系统 .....	67
4.3 生物组学大数据在材料表界面高通量筛选的运用 .....	69
4.3.1 转录组基因芯片/测序在材料表界面高通量筛选的运用 .....	69
4.3.2 蛋白质组学分析技术在材料表界面高通量筛选的运用 .....	71
4.3.3 单细胞测序在材料表界面高通量筛选的运用 .....	74
4.3.4 质谱流式分析技术在材料表界面高通量筛选的运用 .....	75
参考文献 .....	76
<b>第5章 自适应性纤溶功能材料</b> .....	82
5.1 纤溶系统 .....	83
5.2 纤溶功能表面的概念 .....	85
5.3 选择性捕获纤溶酶原的纤溶功能表面 .....	86

5.3.1 基于 $\epsilon$ -赖氨酸配体的纤溶酶原亲和性表面	86
5.3.2 抗非特异性蛋白质吸附的 $\epsilon$ -赖氨酸化纤溶表面	88
5.3.3 具有多重功能的纤溶表面	90
5.4 原位产生纤溶酶的纤溶功能表面	92
5.5 直接负载纤溶酶原激活剂的纤溶功能表面	93
5.6 自适应性纤溶功能表面	95
5.7 结论与展望	98
参考文献	99
<b>第 6 章 自适应性抗凝血材料</b>	<b>104</b>
6.1 血液相容性材料	104
6.1.1 血液相容性材料表面构建	104
6.1.2 材料表面与血液组分的相互作用	105
6.2 自适应性血液相容性材料	117
6.2.1 自适应性血液相容性材料表面结构构建	118
6.2.2 自适应性血液相容性材料表面与血液组分的相互作用	123
6.3 自适应性高血液相容性材料的潜在应用	125
6.3.1 人工肺	125
6.3.2 心脏支架	126
6.3.3 人工血管	127
6.3.4 前景展望	127
参考文献	128
<b>第 7 章 应用于血管支架表面的自适应性抗增生涂层</b>	<b>132</b>
7.1 引言	132
7.2 冠脉粥样硬化与血管支架介入治疗	133
7.2.1 冠脉粥样硬化	133
7.2.2 支架植入位置的血管微环境与血管支架内再狭窄的发生	135
7.3 防止支架内再狭窄的自适应性抗增生表面构建策略	137
7.3.1 靶向动脉粥样硬化响应性纳米系统构建策略	137
7.3.2 响应性血管支架构建策略	140
7.4 血液微环境响应性的抗增生表面	142
7.4.1 血液微环境响应性的 NO 催化释放抗增生表面	142
7.4.2 血液微环境响应性的 H <sub>2</sub> S 催化释放抗增生表面	148
7.5 炎症微环境响应性的抗增生表面	150

7.5.1 氧化还原响应性的抗增生表面	150
7.5.2 酶响应性的抗增生表面	154
7.6 自适应性抗增生功能涂层及在血管支架表面改性中的应用	156
参考文献	161
<b>第 8 章 自适应性组织再生材料</b>	<b>165</b>
8.1 引言	165
8.2 具有细胞选择性的自适应性材料	166
8.2.1 材料表面性质对细胞行为的影响	166
8.2.2 细胞选择性材料的设计	170
8.2.3 细胞选择性材料在组织再生中的应用	173
8.3 具有刺激回馈性能的自适应性材料	179
8.3.1 具有回馈性能的响应性材料设计	179
8.3.2 基于动态化学键的自适应性材料设计	181
8.3.3 具有刺激回馈性能的自适应性材料在组织再生中的应用	185
8.4 自适应性材料的免疫响应及组织再生	189
8.4.1 免疫响应在组织修复过程中的作用	189
8.4.2 生物材料的理化性质对免疫细胞的影响	191
8.4.3 自适应性材料通过调节自体免疫系统影响组织再生的作用	192
参考文献	195
<b>第 9 章 自适应性抗菌材料</b>	<b>207</b>
9.1 引言	207
9.2 细菌感染部位微环境的特点	208
9.3 对感染微环境具有响应性的化学结构	209
9.4 自适应性抗菌表面的构筑及应用	210
9.4.1 自适应性 pH 响应型抗菌表面	211
9.4.2 自适应性酶响应型抗菌表面	214
9.4.3 自适应性 pH/酶双响应型抗菌表面	218
9.5 自适应性抗菌药物纳米载体的构筑及应用	219
9.5.1 自适应性抗菌载药胶束	220
9.5.2 自适应性抗菌载药囊泡	226
9.5.3 自适应性抗菌药物偶联载体	228
9.6 自适应性抗菌水凝胶的构筑及应用	231
9.6.1 自适应性抗菌纳米凝胶	232

9.6.2	自适应性抗菌宏观水凝胶·····	235
9.6.3	自适应性抗菌水凝胶表面涂层·····	237
9.7	总结与展望·····	238
	参考文献·····	239
<b>第 10 章</b>	<b>模拟宿主防御肽的抗菌尼龙 3 聚合物</b> ·····	<b>243</b>
10.1	宿主防御肽发现、发展和特点·····	243
10.1.1	宿主防御肽的发现·····	243
10.1.2	宿主防御肽的发展·····	244
10.1.3	宿主防御肽的特点·····	245
10.2	模拟宿主防御肽的尼龙 3 聚合物结构设计及影响因素·····	247
10.2.1	尼龙 3 聚合物整体结构的设计·····	247
10.2.2	疏水性亚基的影响·····	249
10.2.3	正电荷/亲水性亚基的影响·····	253
10.2.4	端基基团的影响·····	254
10.3	抗细菌尼龙 3 聚合物·····	255
10.3.1	第一代抗细菌尼龙 3 聚合物·····	255
10.3.2	第二代抗细菌尼龙 3 聚合物·····	259
10.3.3	尼龙 3 聚合物对细菌孢子的活性研究·····	264
10.4	抗真菌尼龙 3 聚合物·····	264
10.4.1	高选择性抗真菌尼龙 3 聚合物·····	265
10.4.2	尼龙 3 聚合物对真菌生物被膜的活性研究·····	269
10.5	总结与展望·····	271
	参考文献·····	271
<b>第 11 章</b>	<b>硬组织再矿化和抗菌材料</b> ·····	<b>276</b>
11.1	硬组织脱矿和细菌微环境的特点·····	276
11.1.1	硬组织概述·····	276
11.1.2	硬组织脱矿的原因·····	277
11.1.3	硬组织周围细菌微环境的特点·····	279
11.2	对硬组织脱矿和细菌微环境具有响应性的化学结构·····	281
11.2.1	具有矿化功能的化学结构·····	281
11.2.2	对细菌微环境具有响应性的化学结构·····	284
11.3	硬组织再矿化和抗菌表面的构筑及应用·····	285
11.3.1	硬组织再矿化的方法·····	285

11.3.2 硬组织中的抗菌手段·····	288
11.3.3 抗菌与再矿化结合的策略·····	290
参考文献·····	292

## 生物材料的表面改性及其构建技术

生物材料和医疗器械的表面性质在实际使用过程中至关重要，而大多数生物材料（聚合物和合金类材料）和器械表面性质并不能达到临床所需的要求，因此往往需要采用相应的技术对其表面进行改性修饰，赋予其必要的生物活性<sup>[1,2]</sup>。目前，生物材料表面改性的方法主要包括化学和物理两种方法。传统的化学修饰改性方法种类较多、优势性较强，但操作较为烦琐，通常涉及有毒化学试剂，容易对生物活性基材造成损伤。相比之下，物理改性方法具有工艺简单、操作方便、对基材或人体无损害等优点，但可采用的技术方法不多，特别是表面改性处理后的修饰层稳定性有待进一步提升。本章主要围绕生物材料表面改性的相关技术展开系统综述，重点介绍表面接枝聚合物刷、等离子体表面处理技术、电化学沉积技术、材料表面肝素化、材料表面生物化及表面生长水凝胶涂层技术等相关技术，希望能够对从事生物材料表界面修饰改性的研究人员提供相应的技术指导。

### 2.1

### 表面接枝聚合物刷

通过表面引发自由基聚合技术在材料表面接枝聚合物刷，已经成为生物材料表面化学修饰改性的必要手段之一<sup>[3-5]</sup>。如图 2-1 所示，材料表面接枝聚合物刷通常有两种方法：“grafting to”和“grafting from”。“grafting to”的基本定义如下：即将含有端基活性基团的聚合物链与材料表面的特定化学官能团进行反应，在材料表面修饰不同性能的高分子聚合物链。此方法的优点在于：针对生物功能性需求，可以提前设计聚合物链分子结构和性能，得到结构明确、分子量分布窄的接枝链；但同时也有突出的缺点，例如，在化学接枝反应过程中，已生长到材料表面的聚合物链会对邻近表面的活性点产生立体屏蔽和位阻效应，阻碍体系中的聚合物向膜表面扩散，影响聚合物链对待修饰基材表面的覆盖度，导致表面接枝效率一般不是很高。“grafting from”的基本定义如下：先在材料表面化学修饰一层引发剂，形成自由基活性引发接枝位点，再将组装了引发剂的材料浸没到单体溶液中，引发乙烯基单

体的接枝聚合,即从材料表面可控生长出纳米级别厚度的聚合物链层。这种方法的优点在于有效地克服了“grafting to”中聚合物链接近邻近表面位点时的立体障碍,可以在基材表面形成共价键合、高接枝密度的聚合物刷层;缺点为难以精确控制接枝链的结构和分子量,同时体系中单体往往会发生均聚。其中,采用“grafting from”法在材料表面可控接枝聚合物刷的活性/可控自由基聚合(CRP)技术很多,如氮氧转移自由基调控聚合(nitroxide-mediated polymerization, NMP)<sup>[6]</sup>、可逆加成断裂链转移聚合(reversible addition fragmentation chain transfer polymerization, RAFTP)<sup>[7]</sup>、原子转移自由基聚合(atom transfer radical polymerization, ATRP)<sup>[8]</sup>和开环易位聚合(ring-opening metathesis polymerization, ROMP)<sup>[9]</sup>等。其中,表面引发原子转移自由基聚合(SI-ATRP)技术自发现以来受到了研究人员广泛的关注。然而,传统SI-ATRP技术中通常使用有毒金属催化剂,反应完成后残留的催化剂往往难以完全除去,故其在生物领域中的应用受到限制。基于此,通过电化学、光、超声及化学试剂等来调控 ATRP 的链引发与聚合的新技术相继被报道,并被成功用于制备具有复杂表面结构的聚合物刷材料。这些技术的催化剂毒性低、生物相容性好,有可能在生物领域得到广泛应用。相比于SI-ATRP技术,光引发接枝聚合技术和等离子体接枝聚合技术等由于不涉及金属催化剂的使用,在生物领域的应用更广。特别是更加温和的表面接枝改性技术,如可见光引发的表面化学修饰技术,由于反应条件温和,对基材无损伤,在生物医疗器械领域将会受到更为广泛的关注。

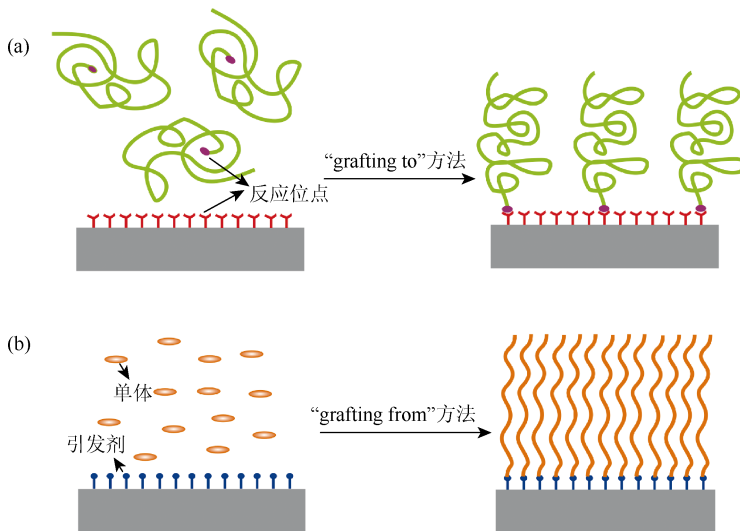


图 2-1<sup>①</sup> 材料表面接枝聚合物刷使用的两种通用方法：“grafting to”和“grafting from”

①扫封底二维码可查看本书彩图。

### 2.1.1 SI-ATRP 接枝

ATRP 全称“原子转移自由基聚合”，由于该方法同时具备了活性自由基聚合的特点及“grafting from”技术的灵活性，导致其是材料表面可控修饰聚合物刷层的最常用的方法之一。与其他修饰技术相比，SI-ATRP 具有一些明显的优势，例如：①材料表面修饰聚合物的分子量及聚合物刷厚度线性可控；②聚合适用的单体种类较多；③材料表面聚合物刷的接枝密度高度可控，已经成为生物材料表面化学修饰改性的必要手段之一。使用 SI-ATRP 技术能够有效改善生物材料表面的生物相容性、浸润性、水润滑性能、防污性能、抗菌性能及血液相容性等。表面接枝聚合物刷是一种改善生物材料表面理化性质，防止蛋白质等生物大分子和其他污损生物吸附的有效方法。美国华盛顿大学的 Jiang 教授研究团队在这方面作出了重要的贡献，采用 SI-ATRP 技术在生物材料表面修饰了一系列不同电荷密度的聚合物刷层，系统研究了聚合物刷层的电荷密度和水化度与蛋白质吸附特性之间的相关性<sup>[10]</sup>。研究表明两性聚电解质刷呈现出较电中性和离子型刷更为优异的防污性能<sup>[11, 12]</sup>，在生物医疗器械材料表面防污处理方面展现出较好的应用前景。与此同时，研究者广泛采用 SI-ATRP 技术在生物材料表面接枝阳离子性或者两性聚电解质刷，考察改性材料表面的抗菌活性。例如，Matyjaszewski 等采用 SI-ATRP 技术首先在基材表面接枝了聚甲基丙烯酸 *N,N*-二甲基氨基乙酯 (PDMAEMA) 刷，然后通过氨基与烷基溴的季胺化反应，制备得到阳离子型聚电解质刷改性的表面，改性材料表面呈现出优异的抗菌特性<sup>[13]</sup>。Jiang 等采用 SI-ATRP 技术在基材表面接枝了两性聚电解质刷——聚甲基丙烯酰乙基磺基甜菜碱 (PSBMA)，改性材料表面呈现出较单分子层和电中性聚合物刷——聚甲基丙烯酸寡聚乙二醇酯 (POEGMA) 更加优异的抗菌性能<sup>[14]</sup>。

SI-ATRP 技术也能够被用作在材料表面连接生物活性分子的间隔壁<sup>[15]</sup>，以此来改善生物材料表面的黏附特性。例如，Iwasaki 等采用 SI-ATRP 技术在硅胶纳米纤维表面接枝了聚 2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱 (PMPC) 和聚甲基丙烯酸缩水甘油酯 (PGMA) 的无规共聚物刷，随后通过 PGMA 上的环氧基团与抗体片段的化学反应，制备得到了既能够排斥非特异性蛋白质吸附又能够实现对抗原特异性结合的生物活性表面<sup>[16]</sup>。苏州大学陈红教授研究团队多年来致力于研究适用于生物材料表面内皮化和抗凝血的新方法，他们采用 SI-ATRP 技术在硅模型表面接枝了聚甲基丙烯酸寡聚乙二醇酯和聚甲基丙烯酸缩水甘油酯的双嵌段共聚物刷 (POEGMA-*b*-PGMA)，利用 PGMA 中的环氧基团开环固定对内皮细胞具有特异选择性的多肽分子 GREDVY。实验结果表明改性表面既能够有效排斥成纤维细胞的黏附，又能够促进内皮细胞的选择性黏附<sup>[17]</sup>。Wei 等采用 SI-ATRP 技术在钛合



金表面接枝了聚甲基丙烯酸寡聚乙二醇酯和聚甲基丙烯酸-2-羟乙酯的共聚物刷(POEGMA-*r*-PHEMA), 随后将纤连蛋白(FN)和重组人骨形态发生蛋白(rhBMP-2)化学反应到聚合物刷层表面, 改性的钛合金表面对MC3T3细胞呈现出较好的黏附特性, 使得其呈现出优异的成骨潜力<sup>[18]</sup>。Klok等采用SI-ATRP技术分别在基材表面接枝了聚甲基丙烯酸-2-羟乙酯(PHEMA)和聚甲基丙烯酸寡聚乙二醇酯刷, 并利用羟基和精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)三肽的化学偶联反应成功制备得到具有优异血液相容性的生物材料, 人脐静脉内皮细胞(HUVECs)能够在改性材料表面很好地黏附、生长和增殖<sup>[19]</sup>。然而, 需要强调的是人体生理环境较为复杂, 生物材料表面对蛋白质和细胞的非特异性作用机理也十分复杂, 通常在材料表面修饰单一功能聚合物刷预期得到非特异性抗污和选择性黏附效果比较困难。因此, 实现生物材料表面对内皮细胞的选择性黏附, 进而实现内皮化功能仍然是一项极具挑战的任务, 未来需要开发更为优越的界面化学改性修饰手段。

此外, 研究表明动物关节的超低摩擦系数和长耐磨寿命主要归功于关节软骨生化结构及关节滑液中呈“刷”型结构的生物大分子。人工仿制的表面接枝聚合物刷不仅可以对关节润滑功能进行模拟和认识, 而且有助于改善现有人工关节材料表面的水润滑性能。受此启发, 采用SI-ATRP技术在生物材料表面接枝亲水性聚电解质刷也是改善其水润滑性能的有效手段之一。例如, Zhou等采用SI-ATRP技术将阴离子型聚电解质刷聚甲基丙烯酸 3-磺酸丙酯钾盐(PSPMA)接枝到修饰了仿生多巴胺引发剂的类金刚石薄膜(DLC)涂层表面, 经聚电解质刷改性后的DLC涂层表面呈现出了十分优异的水润滑性能, 摩擦系数可低至约0.006, 在医疗器械领域展现出重要的应用前景<sup>[20]</sup>。

### 2.1.2 光引发接枝

关于光引发聚合接枝反应的研究最早是由Oster等提出<sup>[21]</sup>, 并在近三十年得到迅速发展。区别于传统的SI-ATRP技术, 表面光引发接枝聚合是制备聚合物刷较为简单的方法, 而且光引发聚合反应可聚合的单体范围更广, 可在低温条件下引发聚合, 尤其适合引发热稳定性较差的单体, 不仅可以制备各种功能性聚合物, 也可用来制备共聚物。将具有光活性官能团的引发剂(如过氧化物、偶氮二异丁腈、苯甲酮等)锚固或植入基底表面, 便可在各类基底(如有机/无机、橡胶等)表面引发制备聚合物刷, 赋予基材表面新的理化性能。

光引发接枝聚合的基本原理如下: 化学键合或者物理吸附在材料表面的光引发剂吸收光产生活性中心(如自由基、阳离子和阴离子等), 单体碰到活性中心引发聚合, 该技术特别适用于塑料和橡胶等惰性材料表面的修饰改性。光引

发接枝技术的优势在于接枝聚合在材料表面或者亚表面进行,不会影响材料的本体性能;步骤简单、反应活化能低、反应时间/区域易于控制;反应条件温和、副反应少,特别适用于生物材料的表面改性。在国际上,研究光引发接枝的课题组主要有: Hawker、Matyjaszewski、Haddleton、Yagci、Lalevee、Jordan、Dyer 等研究团队。就光引发接枝的具体方法而言,主要分为气相接枝和液相接枝两种。气相接枝法,即含单体、溶剂和光引发剂的溶液被加热蒸发,以气体的形式进行光反应。其优点在于单体消耗量少、接枝率高;缺点是反应时间较长,聚合物层与基底的结合力较差。液相接枝法,即通过有机溶剂溶胀或物理旋涂方式,将光引发剂优先锚固在待修饰基材表面,而后将样品浸没到单体反应溶液中进行光聚合反应。其优点在于聚合物层接枝厚度可控、聚合物层与基底的结合力较强;缺点在于仅有少数单体在基材表面光引发聚合形成修饰膜,大量单体溶液被浪费。

采用光引发接枝聚合很容易对高分子材料表面进行化学改性,目前其用途主要包括以下几个方面:① 利用光接枝技术可以将亲水性基团引入工业包装膜的表面,有效解决这些基材表面的印刷和黏接问题。② 利用光接枝技术在塑料薄膜上修饰不同功能特性的高分子链,获得具有防水、防指纹、防雾、保温、生物降解等性能的功能性膜。③ 利用光接枝技术可以把具有不同性能但难于黏合的膜复合在一起,制成具有多种性能的复合膜。④ 表面光接枝反应可以对纤维产品表面进行化学改性,如实现酸性染料染色。⑤ 实现对聚合物基生物医疗材料表面的化学改性,赋予其亲水、生物相容、润滑、抗菌、抗凝血等功能。

Yang 等首次在国际上提出了两步法活性光接枝聚合的理念。具体反应机理如下:半频哪醇光敏基团被引入系列聚合物基材表面,在紫外光辐射下,光引发剂被激发断裂产生自由基,引发活性接枝聚合<sup>[22]</sup>。通过光引发接枝聚合在基材表面修饰一层亲水性高分子,是改善器件组织相容或血液相容性的必要手段之一。例如, Magoshi 等首先在聚氨酯表面修饰樟脑酮光引发剂,而后通过光引发表面接枝聚合丙烯酸,接着在表面吸收苯乙烯化肝磷脂、苯乙烯化清蛋白和羧基化光引发剂,再通过光引发聚合,在聚氨酯表面修饰了共价连接且密实的生物活性层<sup>[23]</sup>。Kawaguchi 等在人工关节材料——超高分子量聚乙烯(UHMWPE)表面引入二苯甲酮光引发剂,而后通过光引发接枝聚合技术在其表面接枝了两亲性聚 2-甲基丙烯酸酰氧基乙基磷酸胆碱刷,改性后的人工关节材料表面减摩和抗磨性能均大大改善<sup>[24]</sup>。基于此技术,日本京瓷公司已经成功开发出了一种新型人工关节替代产品(Aquala-KYOCERA)。Feng 等通过紫外光聚合接枝改性法在聚碳酸酯聚氨酯(PCU)材料表面接枝聚 2-甲基丙烯酸酰氧基乙基磷酸胆碱刷,实验结果表明改性后的 PCU 材料表面亲水性和血液相容性大大改善;与改性前相比,改性样品表面血小板吸附数量显著减少,PCU 材料的血液相容性提高了<sup>[25]</sup>。Xin 等首先通过紫

外光引发聚合的方法将乙烯基吡咯烷酮与甲基丙烯酸缩水甘油酯同时接枝聚合到聚丙烯无纺布上，再利用甲基丙烯酸缩水甘油酯分子结构中的环氧基团与聚六亚甲基胍盐酸盐分子结构中的氨基反应，将抗菌剂引到聚丙烯无纺布上。实验结果表明，化学改性的无纺布具有优良的抗菌和杀菌的性能，以及良好的抗血小板黏附和红细胞黏附的性能<sup>[26]</sup>。然而，需要指出的是紫外光的辐射能量较高，不适合涉及生物活性物质的材料表面修饰改性。光照时间较长不仅造成基材破坏，而且会造成生物活性物质失活（如蛋白质）或死亡（如细胞）。针对这一问题，杨万泰院士研究团队近年来开发了基于硫杂蒽酮（TX）光引发剂的可见光表面接枝聚合新体系。此接枝聚合方法对生物活性物质无损害，在酶固定化、生物芯片及细胞包覆等生物领域展现出更广阔的应用前景<sup>[27]</sup>。

### 2.1.3 等离子体接枝

等离子体表面改性发展于 20 世纪 60~70 年代，其接枝聚合机理如下：以 He 或者 Ar 等非反应气体对高分子材料表面进行等离子体处理，使其表面原位产生活性自由基，再将特定性能的乙烯基单体聚合接枝于高分子材料表面，进而赋予材料表面相应的功能。同传统的等离子体聚合方法相比，采用等离子体接枝聚合生成的有机修饰膜化学稳定性更强。近十几年来，等离子体接枝在生物高分子材料表面改性方面的研究越来越广泛。目前，等离子体接枝法主要分为脱气液相法、有氧接枝法、气相法和一步接枝法四种。脱气液相法：将表面等离子体处理过的材料放入单体溶液中进行接枝聚合。有氧接枝法：材料表面经等离子体处理后与大气反应形成过氧化物，再放入单体溶液中引发聚合。气相法：高分子材料表面经低温等离子体处理后直接进入气相单体中接枝聚合。一步接枝法：单体吸附于材料表面，再暴露到等离子体气氛中进行接枝聚合。气相等离子体接枝聚合技术使用颇多，其过程可概括为两个阶段：首先是材料表面经低温等离子体处理产生活性自由基，然后再接触单体，利用表面的活性自由基引发接枝聚合。特别是通过选择不同功能性的单体，可以赋予生物高分子材料表面优异的理化性能，如改善生物材料表面的亲水性、黏附性、生物相容性、透气性和抗凝血性等性能，以达到作为生物医用材料或器械使用的目的。

Hsiue 等采用等离子体接枝聚合技术在硅树脂橡胶（SR）表面接枝了 PMPC 刷，生物实验结果表明蛋白质在 PMPC 改性橡胶表面上的吸附量明显减少，显著提高了材料的血液相容性（blood compatibility）<sup>[28]</sup>。左文瑾等采用等离子体接枝聚合技术在医用导管表面可控修饰了聚乙烯基吡咯烷（PVP）高分子涂层。实验结果表明，接枝的 PVP 涂层在水中具有良好的稳定性，PVP 改性处理的导管呈现出较好的抗凝及促内皮化功能<sup>[29]</sup>。殷海燕采用低温等离子体汽化接枝法在聚砜

(PSF) 平板膜表面修饰聚丙烯酸刷, 改性后的 PSF 膜具有较好的亲水性, 牛血清蛋白吸附量和血小板黏附量也明显减少; 此外, 改性膜的传输性质也明显改善, 展现出很好的生物应用前景<sup>[30]</sup>。刘耀东等以 PSF 中空纤维膜作为基膜, 通过低温等离子体接枝改性技术, 在基膜表面分别接枝丙烯酸 (AA)-肝素、磷酸胆碱和胶原蛋白, 有效改善了 PSF 膜材料的血液相容性, 并且维持了基膜材料优良的气体传输性能, 达到了相关医用医疗器械的指标要求<sup>[31]</sup>。Wei 等采用气相等离子体接枝改性技术在聚甲基丙烯酸甲酯人工晶状体 (PMMAIOL) 表面接枝聚甲基丙烯酸- $\beta$ -羟乙酯, 改性后的 PMMAIOL 材料表面亲水性能大幅度改善, 透光率基本保持, 且展现出良好的生物适应性和血液相容性, 对眼科类生物医用材料的研发具有一定指导意义<sup>[32]</sup>。

## 2.2

## 等离子体表面处理技术

等离子体技术是在多种学科如物理学、化学、电子学、真空技术等交叉基础上发展起来的新兴学科, 等离子体被认为是除固、液、气之外的第四种状态 (电离气体), 由带电粒子和中性粒子组成<sup>[33]</sup>。当有足够的能量诱导分子与电子发生碰撞时, 电离气体可以产生等离子体。近年来研究表明: 等离子体技术在人体血管材料、软组织材料、医用膜材料、生物传感器材料、齿科材料和骨头替换材料等生物材料表面改性中的应用已成为研究的热点<sup>[34-36]</sup>。主要体现在以下几个方面: 改善血液相容性和组织相容性、表面清洗和消毒控制、药物释放等。例如, 可以将等离子体技术与紫外接枝方法相结合, 应用在医用高分子材料表面固定具有抗凝血性能的生物大分子<sup>[37]</sup>。等离子体可以作为一种非常有效和新颖的无污染技术, 可以在不使用任何溶剂和改变材料固有性能的前提下, 对固体材料进行表面改性<sup>[38]</sup>。与化学湿法技术相比, 等离子体表面改性是一种干法技术, 具有耗能低、对环境没有污染等优点<sup>[39-42]</sup>。通常, 等离子体可分为低温等离子体和高温等离子体, 低温等离子体按照温度和热力学平衡程度又可分为热等离子体和冷等离子体。而在材料表面改性方面主要应用的是冷等离子体, 又称低温等离子体。它可以通过紫外辐射、加热、气体放电、X 射线、冲击波、激光照射等方法产生, 其电离时会产生电子、离子和大量的中性粒子 (如原子、分子和自由基等)。目前等离子体表面处理技术主要包括: 等离子体喷涂技术、等离子体表面注入技术和等离子体聚合技术。

等离子体喷涂技术属于等离子体加工技术的一种, 是现代金属表面强化和防护的新手段。它是利用等离子体的高速、高温、高焓和温度梯度大的特点, 将各种金属陶瓷、塑料复合材料加热到熔化或半熔化状态, 然后将其喷向已经处理过

的工件表面，这样在其表面会形成坚固的喷涂层。该技术是一种热喷涂技术，所产生的喷涂层可以使工件满足耐高温、抗氧化、耐腐蚀、抗磨损等要求，从而成倍地延长工件的使用寿命，适用于医用合金材料表面改性，制备的涂层具有各自不同的微观组织特点，从而具有不同的物理化学性能，带来独特的生物功能性，未来在生物医疗器械领域具有广阔的应用前景。等离子体表面注入技术是指当一个载能离子进入固体材料表面时，可以改变靶材附近表面区域的原子组成及结构，进而使材料表面的物理化学性能发生改变。当离子注入金属表面以后，金属化合物和合金相析出形成离散的强化相和错位网，同时还可以方便地引入各种强化因子，即掺杂强化和固溶强化。通过离子注入的方法，可以减少表面的黏着和扩散，增强氧化膜，提高润湿性。该技术是一种新兴的技术，可以改善合金材料表面的亲和性、耐磨性、腐蚀性和抗疲劳等性能，在生物医疗领域应用前景可观。

## 2.3

### 电化学沉积技术

电化学沉积是指在外电场作用下电流通过电解质溶液中正负离子的迁移在电极上发生得失电子的氧化还原反应而形成镀层的技术。电化学沉积技术较为温和，通常在室温或者稍高于室温的条件下进行，因而有利于保持生物分子的活性；适用于各种复杂结构的基体沉积；涂层厚度可调控；适用于多种组分的共沉积，可以用来制备多功能的生物涂层<sup>[43]</sup>。Rakngarm 和 Mutoh 用钛合金作为阴极，利用恒电流沉积法在过饱和磷酸钙溶液中制备磷酸钙涂层，用此方法制备的生物活性陶瓷既具有良好的生物活性又具有一定的结合强度<sup>[44]</sup>。He 等利用水热-恒电压化学沉积法在 Ti 合金材料表面制备羟基磷灰石（HA）涂层，水热环境在很大程度上降低了 HA 的结晶温度，形成结晶性良好的 HA 涂层。但是用这个方法得到的涂层，因存在热应力而导致涂层和基板间的结合力相对较差<sup>[45]</sup>。陈晓明等<sup>[46]</sup>和 Stojanovic 等<sup>[47]</sup>通过电泳法将玻璃悬浮液和 HA 颗粒悬浮液分别覆盖在 Ti6Al4V 合金上，制备得到功能梯度玻璃-磷灰石涂层。Zhang 等<sup>[48]</sup>通过恒电流沉积法将 Zn 复合在多孔二氧化钛表面，相比于单纯的二氧化钛，复合抗菌涂层对阳性菌和阴性菌都显示出更好的抑制作用。

目前，应用比较广泛的植入体表面生物活性涂层是生物活性陶瓷和生物活性玻璃。通过电化学沉积技术制备生物陶瓷和生物玻璃涂层，在增强涂层的结合强度和生物活性的同时还可以复合沉积其他无机或有机材料，赋予植入体生物活性外的其他功能，提高细胞组织诱导性。采用电化学沉积技术制备涂层最大的优点是在常温下可对涂层微结构和组成进行精确调控。生物陶瓷涂层可在温和条件下

进行,基体和涂层界面不存在热应力问题,避免了高温喷涂引起的相变和脆性断裂,同时有利于增强基体与涂层之间的结合强度。因此电化学沉积技术必定会在生物材料表面功能化修饰及其临床应用方面作出更大的贡献。

## 2.4

### 材料表面肝素化

肝素,因首先从肝脏中发现而得名,是一种天然的磺酸多糖类物质。肝素带有很强的负电荷,各链之间可产生较强的排斥力,使肝素链不易卷曲和交叉联结,分子呈线性分布结构。肝素通过和抗凝血酶III、肝素结合蛋白与血小板因子等活性物质结合而发挥其生理功能,具有强的抗凝血作用<sup>[49]</sup>。临床上把它作为一种抗凝剂而广泛应用于防治血栓性疾病。肝素的抗凝血机制主要是肝素与血浆中的一些抗凝蛋白质结合,增强抗凝蛋白质的抗凝活性。制造抗凝血高分子材料的关键在于如何把肝素牢牢结合在基材的表面。只有当肝素的一端与材料保持牢固的化学键而不脱落,并且另一端保持活性和运动能力时,接枝肝素才能发挥生物活性功能。目前,材料表面肝素化方法可以分为物理吸附、构建肝素缓释涂层和化学结合三种方法。

其中,物理吸附法是指肝素通过弱相互作用,如静电作用、疏水作用、氢键和范德瓦耳斯力(van der Waals force, VDW)与材料表面结合。其中,层层自组装是一种典型的通过物理吸附作用在材料表面修饰肝素分子的技术。具体是指将表面带电荷的基片浸入含有带相反电荷的聚电解质溶液中,静置一段时间,取出并清洗去掉吸附不牢的分子,再浸入带相反电荷的聚电解质溶液中,循环以上过程,可以制得多层膜。由于空间构象未受限,物理吸附法固定的肝素生物活性很高,但是极不稳定,很容易受所处溶液环境如pH和离子强度的影响,进而从基材表面脱落,导致表面失去抗凝血能力。在材料表面构建肝素缓释涂层,使得一定量的肝素持续地从表面涂层释放至与材料接触的血液边界层,能最大限度地利用肝素的抗凝血性能。目前针对肝素缓释涂层的研究主要是将肝素与聚合物混合后涂覆在材料表面,能与肝素结合的聚合物包括壳聚糖、聚氨酯和聚己内酯等。肝素缓释涂层的优点在于其释放的自由肝素集中在材料表面,分子的活性高,肝素用量少,可以避免直接注射肝素带来的一系列副作用。然而,由于肝素分子与聚合物基材分子链之间可能存在较强的作用力,并且分子链之间很有可能机械缠绕在一起,因此传统肝素缓释涂层存在缓释速率过快或缓释效率低的问题。根据化学结合作用方式不同,化学结合法可以分为离子型肝素结合法和共价型肝素结合法。肝素分子在结构上含有两种活性基团,一种是 $-\text{SO}_3^-$ 和 $-\text{COO}^-$ 等负离子基团,另一种是 $-\text{OH}$ 和 $-\text{NH}-$ 。负离子上的抗衡离子可以进行离子交换;而 $-\text{OH}$

和—NH—上的活泼氢可以发生一系列特定的反应。因此，利用离子交换反应和活泼氢的反应可以把肝素分别以离子键或共价键固定在材料表面上，下面进行简要概述。

### 2.4.1 离子键合法

高分子材料的基体表面与肝素进行离子型聚合，制成肝素化的亲水性高分子材料，这样肝素可以持续性地释放出来，起到抗凝血作用。离子结合法中最早使用石墨-氯化苄胺盐肝素法，即 GBH 法<sup>[50]</sup>。用 GBH 法处理的材料表面虽有优异的抗凝血性，但由于它是通过石墨涂层对氯化苄胺盐-肝素的吸附而实现的，因此只适用于聚碳酸酯、有机玻璃等塑料，而不适用于弹性体。Linhardt 等<sup>[51]</sup>用三十二烷基甲基氯化铵（TDMAC）作偶联剂，将长链烷基混合在高分子材料中，季铵盐暴露在材料表面，然后通过季铵盐与肝素间的离子键，将肝素固定在材料表面。该方法既可用于塑料，又适用于有机硅橡胶等弹性体的表面肝素化。但是由于低分子量季铵盐有毒，在肝素化材料与血液接触过程中季铵盐会不断地被释放到血液中，对人体产生危害。另一种方法是使材料与含有羧基的季铵盐及肝素钠的溶液接触，发生表面肝素化反应。该方法中肝素与材料表面结合力较弱，容易被血流冲走或与血液成分发生离子交换，使材料失去抗凝血性。

### 2.4.2 共价键合法

用离子型方法将肝素与高分子材料表面结合的材料，经长时间使用后会逐渐脱落，因此这类肝素化材料只能在一段时间内有抗凝血作用。如果把肝素与高分子材料通过化学共价键相结合，则可形成不会脱落的永久性的抗凝血材料。这种方法可以通过简便的化学反应操作，既不损害高分子材料的机械性能，又能使肝素在其表面形成牢固的化学结合，是比较理想的方法。主要步骤是对材料表面进行预处理，使其具有和肝素反应的活性，然后利用酰胺键或生成席夫碱等共价键偶联肝素分子。酰胺键是常见的连接方式之一，通常利用 *N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺盐酸盐（EDC）催化肝素含有的羧基或磺胺基并与材料表面的氨基或羧基进行反应。由于化学共价改性后的表面更稳定，因此被广泛使用，但是共价键合的肝素分子由于空间构象受到限制，其活性可能有所降低。总体而言，共价键结合的表面肝素化不仅可以提高肝素的利用率和固定化肝素的稳定性，而且还可能做到把材料原有的力学性能与肝素化后抗凝血性的提高更有效地统一起来。

## 2.5

## 材料表面生物化

生物材料是一种可植入人体代替缺损组织、器官并发挥一定生理功能的材料。现有的生物材料如硅橡胶、聚氨酯、钛等越来越引起医学、材料学和生物学领域的广泛研究。目前生物材料所涉及的产品如人工心脏瓣膜、齿科种植体、人工血管等，不但需要具有良好的生物相容性，而且还应具有一定的生物活性。当生物材料被植入体内后，其表面首先被一层薄的胶原囊所包裹，随着植入时间的增加，在植入体周围依次发生经典的炎症反应。这些反应要求植入的产品不仅不给机体带来损害，而且能在应用的过程中主动激发宿主恰当的应答反应，与组织长效稳定地进行完美的生物化结合。因此，良好的生物活性是植入材料与机体组织之间快速、稳定和长期结合的关键。

材料表面生物化是指将具有促活性效应的活性因子（如天然生物材料）制成的人工器官或用如蛋白质（纤维黏连蛋白、胶原蛋白、层黏连蛋白等）、多肽（RGD等）、酶、明胶、细胞生长因子（类胰岛素生长因子-1、成纤维生长因子、血小板衍生生长因子 BB、转化生长因子- $\beta$ 、骨形成蛋白-2 等）等大分子物质固定于生物材料表面，充当临近细胞、基质、可溶性因子的配基或受体<sup>[52]</sup>。材料表面形成一个能与生物活体相适应的过渡层，从而使表面的蛋白层促进细胞附着和功能表达，实现生物材料与组织反应的特异性调控，提高材料的生物活性。材料表面经过精确的设计可吸附特定的蛋白质，则必须具有对某一种蛋白质的亲和力、辨别能力和取向性能。固定蛋白质和细胞生长因子对材料表面生物化具有显著的效果。对材料表面进行生物化会获得生物相容性更好、具有优异生物活性的生物材料。这是改善和促进生物体与材料表面之间相互作用的有效途径之一，同时也会减少生物体发生过敏、炎症、血栓等不良反应。目前，材料表面生物化的方法有物理吸附法、化学键合法等。

### 2.5.1 物理吸附法

材料表面生物化最简单的方法就是物理吸附法，具体是指首先将材料与具有生物活性的分子充分接触，然后通过物理吸附（范德瓦耳斯力、静电作用、亲/疏水相互作用等）使生长因子自然附着于材料上。对于表面粗糙且多孔的材料，可以将其置于具有生物活性的大分子溶液中，充分接触、透析和冻干。对于表面光滑且多孔的材料，可先将具有生物活性的大分子制备成凝胶，然后灌入材料孔内，最后冻干即可。使用此方法可增加材料与组织界面的活性因子的浓度，加速细胞的黏附、铺展和生物合成。廖湘凌等将多孔中空钛种植体与牛骨结合后形成



复合蛋白种植体，并将此种植体植入后明显提高了骨性结合率、新生骨小梁面积百分比、骨充填率及结合强度<sup>[53]</sup>。同时，相关研究证明将碱性磷酸酶固定于等离子体喷涂处理的钛种植体表面后植入兔子的股骨，也能明显促进种植体周围骨组织的形成<sup>[54]</sup>。然而，由于物理吸附是一种弱相互作用，材料与生物分子间的结合力不牢，表面吸附的生物分子在体内容易稀释扩散或吸收降解，生物分子的固定/释放及定位难以控制，无法长期充分发挥其生物学作用。目前，该方法仍处于基础研究阶段，需要寻找更合适的固定方法。

### 2.5.2 化学键合法

相对物理吸附法而言，键合法是一种化学方法<sup>[55]</sup>，具体来说是指将生物活性分子中的某些基团与材料表面的反应性基团通过化学键合牢固地固定于生物材料表面，可使材料长时间具有生物活性。该方法可增强生物分子与表面的结合稳定性，克服了物理吸附中生物分子易脱离的缺陷。化学键合法虽然操作复杂，但固定于材料表面的分子表现出与生物活性分子相同甚至更高的活力。事实证明固定于生物材料表面的生物活性分子可以在模拟的生理条件下存活数天<sup>[56]</sup>。

共价键的形成需要生物材料表面的反应功能基团和生物活性分子的氨基酸侧链或氨基、羧基末端的参与。因此，生物大分子的化学键合主要分为两步：材料表面活化和活化的表面与蛋白质的反应。材料表面的活化可采用等离子体处理、自聚体单分子层沉积等方法。而活化的表面与蛋白质的反应主要通过传统的碳二亚胺法或马来酰亚胺类活泼酯法进行。例如，研究人员通过氨丙基三氧乙基硅烷（APTES）活化钛表面或用等离子体沉积含官能团的分子链后，得到表面带有氨基的钛基体；然后利用碳二亚胺盐使氨基修饰的钛基体与生物活性因子完美共价键合<sup>[57]</sup>。Cui 等首先采用氢氧化钠溶液表面水解聚乳酸（PLLA），而后通过 EDC 活化表面羧基，再通过共价键偶联壳聚糖（CS）分子，以提高材料表面的细胞亲和性；并在所得材料表面培养牛软骨细胞，实验结果发现细胞活性和增殖率均比未改性的 PLLA 显著提高<sup>[58]</sup>。

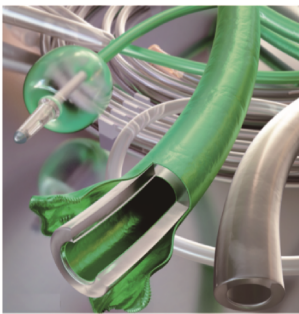
## 2.6

### 表面生长水凝胶涂层技术

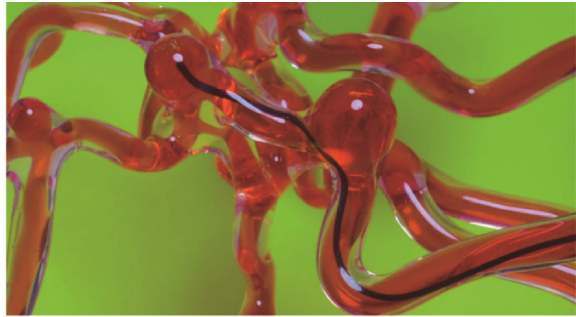
针对不同的功能需求，使用上述方法和技术基本能够实现生物材料表面的改性修饰。然而，就表面接枝聚合物刷而言，其高分子修饰层厚度仅在纳米量级，弱的力学强度基本无法满足生物医疗器械对修饰层机械耐受性能的要求。与纳米厚度的高分子修饰层相比，水凝胶材料除了具备传统高分子修饰层所特有的功能外，还兼具较强的力学耐受性。而且，水凝胶作为一种特殊的湿-软材料，其保水

性和弹性模量与生物组织有极高的匹配性，将水凝胶作为涂层修饰到生物材料和医疗器械表面能够极大地满足其与接触表面的力学适用性，成为最近几年国际上的研究热点。

表面修饰的水凝胶层可极大地提升植介入支架材料的表面力学刚性，缓解支架在使用过程中因应力集中创伤而诱发血栓及细菌感染等问题。例如，Liu 教授团队在多孔 NiTi 合金表面修饰水凝胶涂层，显著提升了支架和接触面的力学适用性，并展现出很好的防污性能，有望解决此类医疗器械的抗血栓问题<sup>[59]</sup>。另外，美国麻省理工学院（MIT）Zhao 教授团队报道将水凝胶涂层修饰到导尿管基材表面，可有效降低导尿管表面的摩擦系数<sup>[60,61]</sup>，同时也为发展新型仿生关节润滑材料、其他低摩擦植介入医疗器械提供了思路 [图 2-2 (a)]。近期，针对目前血管介入微创手术存在的弊端，研究人员在打印的磁性导丝表面生长了亲水的水凝胶润滑涂层，有效降低导丝与血管模型体内腔表面的摩擦系数；在外加磁场的遥控下，负载涂层的铁磁软体导丝机器人可以向任意方向偏折、旋转，快速巡航复杂血管网络 [图 2-2 (b)]；以此开发的磁控软体导丝机器人有望为缺血性中风的治疗提供重要的潜在工具<sup>[62]</sup>。



(a) 修饰水凝胶润滑层的PVC导尿管



(b) 修饰水凝胶润滑层的磁性驱动导丝

图 2-2 表面生长水凝胶涂层技术用于制备水润滑医疗器械

## 2.7

## 小结

就生物材料表面修饰改性技术而言，该领域未来应关注的问题如下：① 所有改性方法都必须以不改变生物材料本体的理化性能为前提条件，仅对材料表面性能进行改善，以赋予基材更多的功能性，如防污、抗菌、抗凝血及润滑等。② 根据改性方法对基材表面理化性能的要求，应恰当选择适用于相应体系的化学或物理修饰方法。化学改性方法操作烦琐，但所形成的涂层稳定性较强；物理改性方法虽操作简单，但所形成的活性层耐久性较差。③ 就化学修饰改性方法而言，开

发能够在常温或低温、多相介质和氧气存在的条件下进行的表面引发接枝聚合方法，将会是该领域未来的重点研究方向。即在不影响基材（包括生物活性物质和非生物活性物质）本身理化性能的前提下实现表面可控修饰反应，以便更好地拓展其在生物医疗领域的应用，如光引发接枝聚合技术。④ 就物理改性方法而言，表面等离子体处理技术仍然会是未来生物领域所关注的热点。⑤ 通过自主研发，发展适用于生物医疗器械表面的防污、抗菌、水润滑及抗凝血功能涂层和新技术，打破国外企业和机构对这一领域的垄断局面。

## 参考文献

- [1] Liu X, Chu P K, Ding C. Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications. *Materials Science and Engineering R: Reports*, 2004, 47 (3-4): 49-121.
- [2] Goddard J M, Hotchkiss J H. Polymer surface modification for the attachment of bioactive compounds. *Progress in Polymer Science*, 2007, 32 (7): 698-725.
- [3] Zhao B, Brittain W J. Polymer brushes: surface-immobilized macromolecules. *Progress in Polymer Science*, 2000, 25 (5): 677-710.
- [4] Edmondson S, Osborne V L, Huck W T S. Polymer brushes via surface-initiated polymerizations. *Chemical Society Reviews*, 2004, 33 (1): 14-22.
- [5] Barbey R, Lavanant L, Paripovic D, et al. Polymer brushes via surface-initiated controlled radical polymerization: synthesis, characterization, properties, and applications. *Chemical Reviews*, 2009, 109 (11): 5437-5527.
- [6] Billon L, Save M, Cunningham M F. Surface-initiated nitroxide-mediated polymerization//Gigmes D. Nitroxide Mediated Polymerization: From Fundamentals to Applications in Materials Science. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2005.
- [7] Perrier S, Takolpuckdee P, Mars C A. Reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization: end group modification for functionalized polymers and chain transfer agent recovery. *Macromolecules*, 2005, 38 (6): 2033-2036.
- [8] Fristrup C J, Jankova K, Hvilsted S. Surface-initiated atom transfer radical polymerization: a technique to develop biofunctional coatings. *Soft Matter*, 2009, 5 (23): 4623-4634.
- [9] Rutenberg I M, Scherman O A, Grubbs R H, et al. Synthesis of polymer dielectric layers for organic thin film transistors via surface-initiated ring-opening metathesis polymerization. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126 (13): 4062-4063.
- [10] Jiang S, Cao Z. Ultralow-fouling, functionalizable, and hydrolyzable zwitterionic materials and their derivatives for biological applications. *Advanced Materials*, 2010, 22 (9): 920-932.
- [11] Ladd J, Zhang Z, Chen S, et al. Zwitterionic polymers exhibiting high resistance to nonspecific protein adsorption from human serum and plasma. *Biomacromolecules*, 2008, 9 (5): 1357-1361.
- [12] Cheng G, Xue H, Zhang Z, et al. A switchable biocompatible polymer surface with self-sterilizing and nonfouling capabilities. *Angewandte Chemie International Edition*, 2008, 47 (46): 8831-8834.
- [13] Murata H, Koepsel R R, Matyjaszewski K, et al. Permanent, non-leaching antibacterial surfaces-2: how high density cationic surfaces kill bacterial cells. *Biomaterials*, 2007, 28 (32): 4870-4879.

- [14] Cheng G, Zhang Z, Chen S, et al. Inhibition of bacterial adhesion and biofilm formation on zwitterionic surfaces. *Biomaterials*, 2007, 28 (29): 4192-4199.
- [15] Puppulin L, Takahashi Y, Zhu W, et al. Polarized Raman analysis of the molecular rearrangement and residual strain on the surface of retrieved polyethylene tibial plates. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7 (3): 1150-1159.
- [16] Iwasaki Y, Omichi Y, Iwata R. Site-specific dense immobilization of antibody fragments on polymer brushes supported by silicone nanofilaments. *Langmuir*, 2008, 24 (16): 8427-8430.
- [17] 郑军, 李丹, 袁琳, 等. 表面接枝嵌段共聚物刷实现内皮细胞的选择性黏附. *高分子学报*, 2013(8): 1108-1114.
- [18] Ren X, Wu Y, Cheng Y, et al. Fibronectin and bone morphogenetic protein-2-decorated poly(OEGMA-*r*-HEMA) brushes promote osseointegration of titanium surfaces. *Langmuir*, 2011, 27 (19): 12069-12073.
- [19] Tugulu S, Silacci P, Stergiopoulos N, et al. RGD-functionalized polymer brushes as substrates for the integrin specific adhesion of human umbilical vein endothelial cells. *Biomaterials*, 2007, 28 (16): 2536-2546.
- [20] Wei Q, Pei X, Hao J, et al. Surface modification of diamond-like carbon film with polymer brushes using a bio-inspired catechol anchor for excellent biological lubrication. *Advanced Materials Interfaces*, 2014, 1 (5): 1400035.
- [21] Oster G, Shibata O. Graft copolymer of polyacrylamide and natural rubber produced by means of ultraviolet light. *Journal of Polymer Science*, 1957, 26 (113): 233-234.
- [22] Yang W, Rånby B. Radical living graft polymerization on the surface of polymeric materials. *Macromolecules*, 1996, 29 (9): 3308-3310.
- [23] Magoshi T, Matsuda T. Formation of polymerized mixed heparin/albumin surface layer and cellular adhesional responses. *Biomacromolecules*, 2002, 3 (5): 976-983.
- [24] Moro T, Takatori Y, Ishihara K, et al. Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis. *Nature Materials*, 2004, 3 (11): 829-836.
- [25] Feng Y K, Yang D Z, Zhao H Y, et al. Grafting sulfoammonium zwitterionic brushes onto polycarbonateurethane surface to improve hemocompatibility. *Advanced Materials Research*, 2011, 306: 1631-1634.
- [26] Xin Z, Du S, Zhao C, et al. Antibacterial performance of polypropylene nonwoven fabric wound dressing surfaces containing passive and active components. *Applied Surface Science*, 2016, 365: 99-107.
- [27] 王印典, 赵长稳, 马育红, 等. 可见光引发的活性接枝聚合及其生物应用. *北京化工大学学报(自然科学版)*, 2018, 45 (5): 46-53.
- [28] Hsiue G H, Lee S D, Chuen-Thuen C P, et al. Surface characterization and biological properties study of silicone rubber membrane grafted with phospholipid as biomaterial via plasma induced graft copolymerization. *Journal of Biomedical Materials Research: an Official Journal of the Society for Biomaterials, the Japanese Society for Biomaterials, and the Australian Society for Biomaterials*, 1998, 42 (1): 134-147.
- [29] 左文瑾, 王进, 杨志禄, 等. 聚乙烯吡咯烷酮等离子体接枝改性聚丙烯的亲水性及抗凝血性研究. *功能材料*, 2009, 40 (4): 667-669.
- [30] 殷海燕. 聚砜平板膜的低温等离子体表面改性及其在膜式人工肺中的应用. 南京: 南京大学, 2014.
- [31] 刘耀东, 黄鑫, 王伟平, 等. 聚砜中空纤维膜式人工肺的等离子体改性研究. *膜科学与技术*, 2015, 35 (4): 35-39.
- [32] Wei Y, Chen Y, Liu P, et al. Surface modification of hydrophobic PMMA intraocular lens by the immobilization of hydroxyethyl methacrylate for improving application in ophthalmology. *Plasma Chemistry and Plasma Processing*, 2011, 31 (6): 811-825.

- [33] Duan S, Liu X, Wang Y, et al. Plasma surfaces modification of materials and their entrapment of water contaminant: a review. *Plasma Processes and Polymers*, 2017, 14 (9): 1600218.
- [34] Dwivedi N, Yeo R J, Satyanarayana N, et al. Understanding the role of nitrogen in plasma-assisted surface modification of magnetic recording media with and without ultrathin carbon overcoats. *Scientific Reports*, 2015, 5: 7772.
- [35] Bazaka K, Jacob M V, Crawford R J, et al. Plasma-assisted surface modification of organic biopolymers to prevent bacterial attachment. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7 (5): 2015-2028.
- [36] Reis R, Dumée L F, He L, et al. Amine enrichment of thin-film composite membranes via low pressure plasma polymerization for antimicrobial adhesion. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, 7 (27): 14644-14653.
- [37] Hsu S H S, Chen W C. Improved cell adhesion by plasma-induced grafting of L-lactide onto polyurethane surface. *Biomaterials*, 2000, 21 (4): 359-367.
- [38] Guo Q, With P, Liu Y, et al. Carbon template removal by dielectric-barrier discharge plasma for the preparation of zirconia. *Catalysis Today*, 2013, 211: 156-161.
- [39] Yu Y, Li Y, Pan Y, et al. Fabrication of palladium/graphene oxide composite by plasma reduction at room temperature. *Nanoscale Research Letters*, 2012, 7 (1): 234.
- [40] Yu X, Zhang F, Wang N, et al. Plasma-treated bimetallic Ni-Pt catalysts derived from hydrotalcites for the carbon dioxide reforming of methane. *Catalysis Letters*, 2014, 144 (2): 293-300.
- [41] Chen Y, Wang H, Liu C J, et al. Formation of monometallic Au and Pd and bimetallic Au-Pd nanoparticles confined in mesopores via Ar glow-discharge plasma reduction and their catalytic applications in aerobic oxidation of benzyl alcohol. *Journal of Catalysis*, 2012, 289: 105-117.
- [42] Xie Y, Wei Z, Liu C, et al. Morphologic evolution of Au nanocrystals grown in ionic liquid by plasma reduction. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2012, 374 (1): 40-44.
- [43] 翁文剑, 庄均珺, 林素雅, 等. 电化学沉积生物功能涂层的研究进展. *硅酸盐学报*, 2017, 45 (11): 1539-1547.
- [44] Rakngarm A, Mutoh Y. Electrochemical depositions of calcium phosphate film on commercial pure titanium and Ti-6Al-4V in two types of electrolyte at room temperature. *Materials Science and Engineering: C*, 2009, 29 (1): 275-283.
- [45] He D, Liu P, Liu X, et al. Hydroxyapatite bioceramic coatings prepared by hydrothermal-electrochemical deposition method. *Journal of Wuhan University of Technology: Materials Science Edition*, 2014, 29 (2): 398-400.
- [46] 陈晓明, 李世普, 韩庆荣, 等. 在非水溶液体系中电泳沉积 Ti6Al4V/BG/HA 梯度涂层. *硅酸盐学报*, 2001, (6): 565-568.
- [47] Stojanovic D, Jokic B, Veljovic Dj, et al. Bioactive glass—apatite composite coating for titanium implant synthesized by electrophoretic deposition. *Journal of the European Ceramic Society*, 2007, 27 (2-3): 1595-1599.
- [48] Zhang X, Wang H, Li J, et al. Corrosion behavior of Zn-incorporated antibacterial TiO<sub>2</sub> porous coating on titanium. *Ceramics International*, 2016, 42 (15): 17095-17100.
- [49] Yamaguchi N, Chae B S, Zhang L, et al. Rheological characterization of polysaccharide-poly(ethylene glycol)star copolymer hydrogels. *Biomacromolecules*, 2005, 6 (4): 1931-1940.
- [50] Gott V L, Whiffen J D, Datton R C. Heparin bonding on colloidal graphite surface. *Science*, 1963, 142: 1297-1300.
- [51] Linhardt R J, Murugesan S, Xie J. Immobilization of heparin: approaches and applications. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2008, 8 (2): 80-100.
- [52] Winger T M, Ludovice P J, Chaikof E L. Lipopeptide conjugates: biomolecular building blocks for receptor

- activating membrane-mimetic structures. *Biomaterials*, 1996, 17 (4): 437-441.
- [53] 廖湘凌, 李声伟, 田卫东. 中空多孔钛种植体复合牛骨形成蛋白的实验研究——即刻植入的组织学观察. *中国口腔种植学杂志*, 2000, 5 (2): 73-76.
- [54] Piattelli A, Scarano A, Corigliano M, et al. Effects of alkaline phosphatase on bone healing around plasma-sprayed titanium implants: a pilot study in rabbits. *Biomaterials*, 1996, 17 (14): 1443-1449.
- [55] Hersel U, Dahmen C, Kessler H. RGD modified polymers: biomaterials for stimulated cell adhesion and beyond. *Biomaterials*, 2003, 24 (24): 4385-4415.
- [56] Puleo D A, Kissling R A, Sheu M S. A technique to immobilize bioactive proteins, including bone morphogenetic protein-4 (BMP-4), on titanium alloy. *Biomaterials*, 2002, 23 (9): 2079-2087.
- [57] Morra M, Cassinelli C, Cascardo G, et al. Surface engineering of titanium by collagen immobilization. Surface characterization and *in vitro* and *in vivo* studies. *Biomaterials*, 2003, 24 (25): 4639-4654.
- [58] Cui Y L, Di Qi A, Liu W G, et al. Biomimetic surface modification of poly(L-lactic acid) with chitosan and its effects on articular chondrocytes *in vitro*. *Biomaterials*, 2003, 24 (21): 3859-3868.
- [59] Zang D, Yi H, Gu Z, et al. Interfacial engineering of hierarchically porous NiTi/hydrogels nanocomposites with exceptional antibiofouling surfaces. *Advanced Materials*, 2017, 29 (2): 1602869.
- [60] Parada G A, Yuk H, Liu X Y, et al. Impermeable robust hydrogels via hybrid lamination. *Advanced Healthcare Materials*, 2017, 6 (19): 1700520.
- [61] Yu Y, Yuk H, Parada G A, et al. Multifunctional “hydrogel skins” on diverse polymers with arbitrary shapes. *Advanced Materials*, 2019, 31 (7): 1807101.
- [62] Kim Y, Parada G A, Liu S, et al. Ferromagnetic soft continuum robots. *Science Robotics*, 2019, 4 (33): eaax7329.

(麻拴红 周 峰)