

聚氨酯在骨组织工程中的应用

组织工程（Tissue Engineering，简称 TE）最早由 Langer 和 Vacanti 于 1993 年提出。组织工程旨在帮助人体受损组织的再生与修复。受损组织的再生主要需要细胞增殖、分化和黏附三个基本过程。用于制造支架的材料在组织再生过程中起着重要作用。支架可作人工细胞外基质[1]，并可由天然聚合物或合成聚合物制成。由于合成聚合物具有成本效益高、加工方便以及更易用于受损组织等特点，因此在支架材料领域得到了广泛应用。尽管根据所使用聚合物材料的不同，可能存在免疫系统刺激或细胞毒性的风险，但由于这些材料具有适宜的降解速率、孔隙率和机械性能，因此在医疗领域和药物输送方面具有广泛应用。它们还具有可控的机械性能，例如强度、弹性和降解速率。用于制造支架的合成聚合物通常与蛋白质等天然聚合物复合使用。例如，PGA（聚乙醇酸）是一种具有线性结构的聚酯，其降解速率与骨组织相当。由于其副产物乙醇酸可通过尿液排出体外，因此具有良好的安全性。然而，为了提高 PGA 在骨缺损修复过程中的降解速率，可以将其与胶原蛋白等天然聚合物制成复合材料，例如在兔骨缺损修复研究中已得到良好的结果。

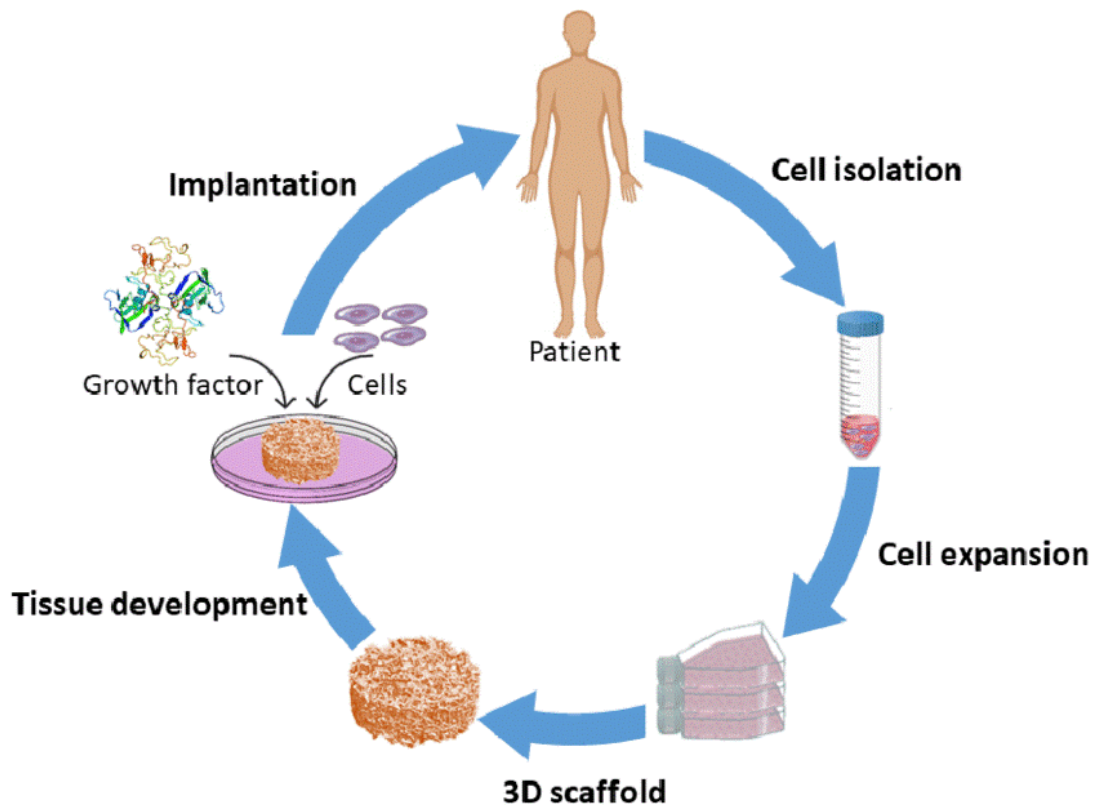


图 1，组织工程在人体中应用的体系示意图

[1] ECM: Extracellular Matrix（细胞外基质）

聚氨酯在骨组织工程和支架制备中的应用

聚氨酯是用于增强组织工程支架的一类合成聚合物，具有良好的生物相容性、生物可降解性、优异的氧化稳定性以及适宜的机械性能。根据 PU 的结构以及所使用材料分子量的不同，可以得到具有高度柔性的聚氨酯结构。



图 2，人体内使用的支架主体结构

由于具有良好的性能，静态 PU 被广泛用于皮肤和骨移植领域。

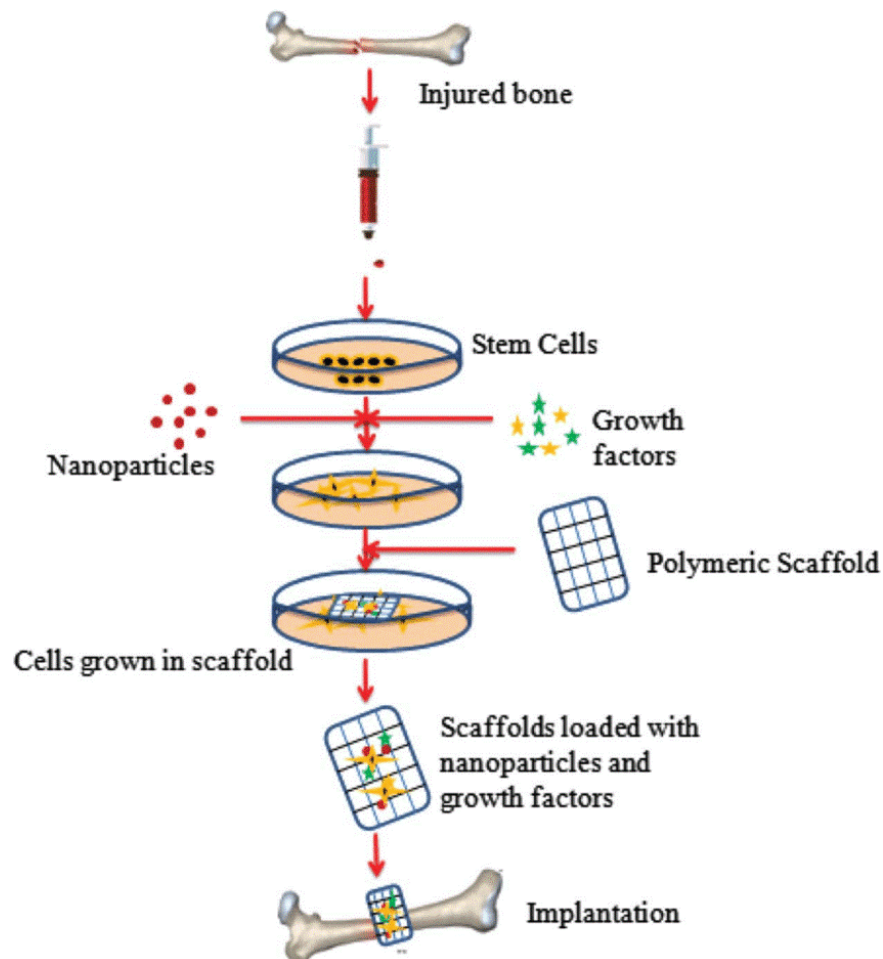


图 3，聚合物和微米颗粒在工程中的应用的整体示意图

聚乳酸（PLA）、聚己内酯（PCL）和聚丁二酸丁二醇酯（PBS）等可生物降解脂肪族聚酯，被广泛用作 PU 中的多元醇基材料。然而，由于其机械性能有限，通常需要对其进行物理和化学改性。在这些聚酯中，PBS 可来源于生物基来源，并能够在性能和机械性能之间提供良好的平衡。PBS 具有高结晶度、低的结晶速率、低的熔体强度和低的抗撕裂性能。为了改善其机械性能，可将聚丁二酸丁二醇酯与聚四甲基乙二醇（PTMG）进行共聚，其中 PTMG 的含量分别 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60% 和 70%。在共聚过程中，PBS 作硬段，而 PTMG 作软段。所得共聚物称为 PBSTMG。下面将对这些产品的不同性能进行分析。

机械性能

表 1 展示了 PBS、PBSTMG 共聚物以及不同配比 PBS 和 PBSTMG 体系的性能。当 PTMG 多元醇含量 10% 或低于 10% 时，PBSTMG 共聚物的拉伸强度会降低。此外，随着 PTMG 含量的增加，共聚物的断裂伸长率和冲击强度得到明显改善。特别是在 PTMG 含量 10% 时，共聚物的冲击强度是 PBS 的 4.5 倍。

sample	tensile strength (MPa)	elongation at break (%)	impact strength (kJ/m ²)
PBS	37.8	323	6.7
PBSTMG-5	30.5	505	22.2
PBSTMG-10	32.0	476	30.0
PBSTMG-15	23.5	473	"
PBSTMG-20	12.7	573	"
PBS-5%PBSTMG	34.7	317	10.4
PBS-10%PBSTMG	44.1	499	8.2
PBS-20%PBSTMG	43.0	467	8.1
PBS-30%PBSTMG	34.4	379	16.7

"Specimens cannot be ruptured.

表 1，PBS、PBSTMG 以及 PBS-PTMG 体系的机械性能

熔融和结晶分析

通过 DSC 分析，在图 1 中得到两条曲线，其中 (a) 表示冷却（Cooling）过程，(b) 表示加热（Heating）过程。随着 PTMG 含量的增加，熔融温度、结晶温度以及结晶度均有所下降。随着 PTMG 含量增加，结晶峰逐渐降低；当 PTMG 含量达到 20% 时，只能观察到非常小的结晶峰。因此，共聚过程会直接影响材料的结晶性能。

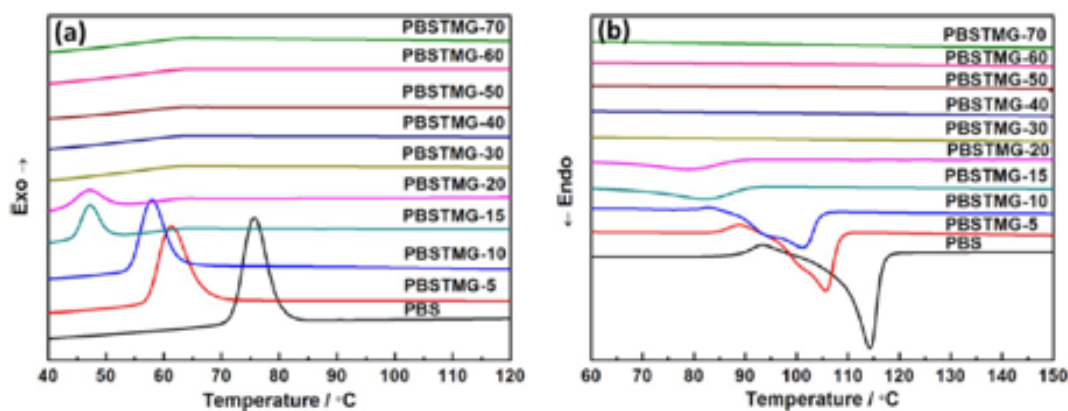


图 1, PBS 和 PBSTMG 共聚物的 DSC 分析, 两条曲线的升降温速率均为 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$

对于典型的 PBS 基共聚物, 引入第三种链体会对熔点和结晶度产生显著影响。通过共聚, 能够结晶的链段长度会降低, 同时外来链构元会从晶格中排除。随着共聚链体含量增加, PBS 晶片 (lamella) 的厚度降低。此外, 引入第三种链体也会导致熔融温度和结晶温度下降。

□□定性分析

热重分析 (TGA) 对于评估所制材料的耐热性能非常重要, 通常在氮气气氛下进行。根据图中结果, PBS 与含不同 PTMG 比例的其他共聚物表现出非常接近的热稳定性。因此, 可以认为共聚链段对材料热稳定性的影响并不显著。

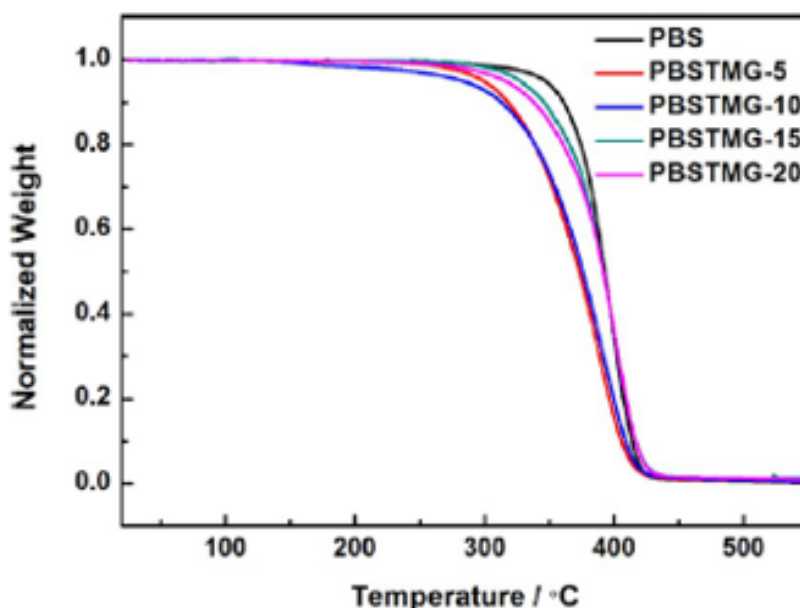


图 2, PBS 和 PBSTMG 共聚物在氮气气氛下的 TGA 分析, 升温速率为 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$

力学分析

力学分析（DMA）用于研究 PBS 和 PBSTMG 共聚物的黏弹性能，包括模量和损耗性能。PTMG 含量对模量和玻璃化转变温度具有显著影响。在玻璃化转变温度范围内，由于分子运动受到限制，材料的模量会受到影响，并且所有共聚物的模量均有所增加。图 3a 表明，随着 PTMG 含量增加，模量及其峰值升高。图 3b 显示，随着 PTMG 含量增加，峰形逐渐变窄，并向更低温度移动，从 -42.9°C 移至 -67.4°C 。当 PTMG 含量为 10%、15% 和 20% 时，可在损耗曲线中观察到两个峰，这表明共聚物内部存在相分离现象。

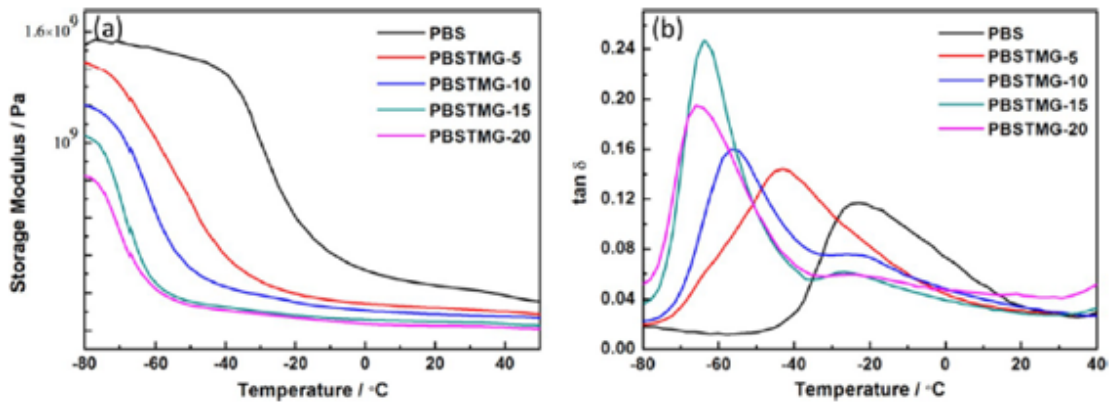


图 3，温度对 PBS 和 PBSTMG 共聚物 (a) 模量和 (b) 损耗性能的影响

晶体结构分析 (WAX)

WAX 用于研究共聚物的物理结构特征。根据图中结果，各峰的位置基本保持不变，这是因为 PTMG 并未改变材料的晶格结构。然而，随着 PTMG 含量增加，各衍射峰逐渐变得不明显，峰强度也随之下降。这一结果与 DSC 分析所得结果一致。

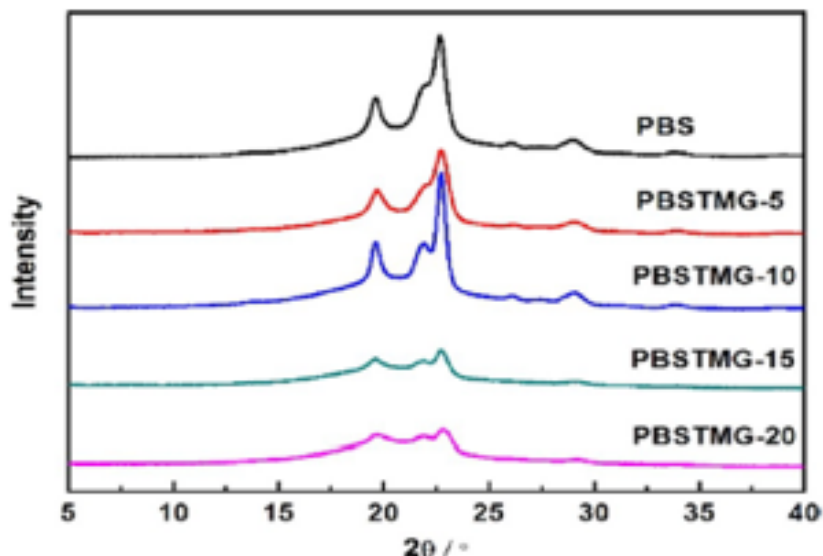


图 4, 不同 PTMG 含量下 PBS 和 PBSTMG 共聚物的 X 射线衍射分析

骨组织工程支架的制备方法

目前已有多种方法用于制造和合适的工程支架, 包括相分离法、气体发泡法、冷冻干燥乳液法、溶液法以及静电纺法。

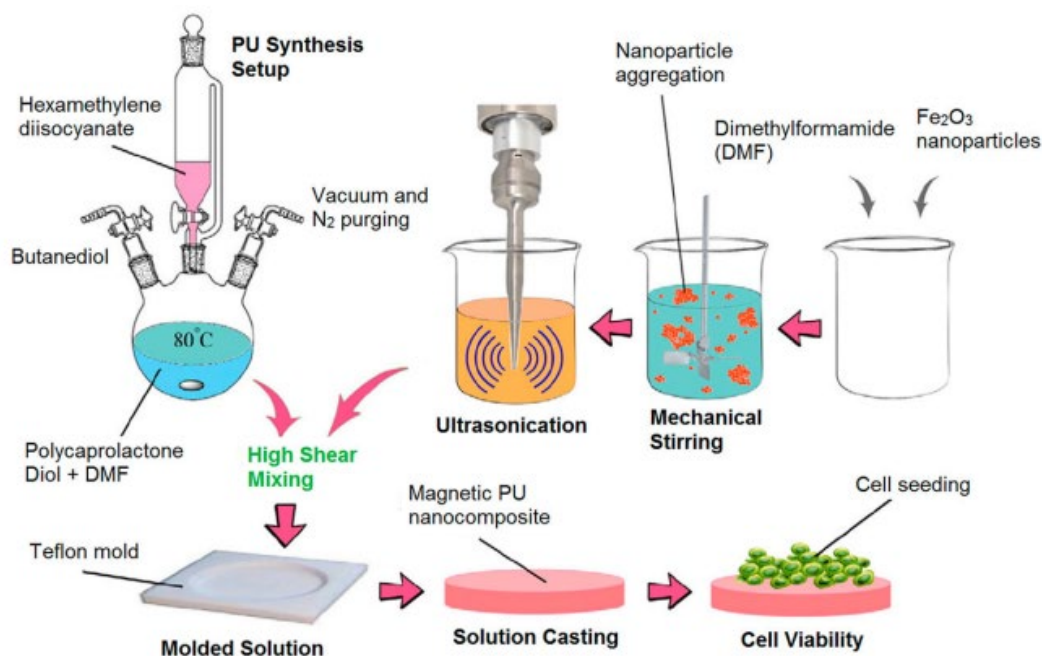


图 4, 利用聚氨酯原料并添加纳米颗粒制备支架的流程

上图主要展示了聚合反应、异辛酸酯的加入以及纳米颗粒的添加流程。纳米颗粒的加入能够显著改善材料的机械性能。最终制备得到的材料可用于药物输送领域。

结论

由于聚氨酯具有可调节的机械性能、良好的生物相容性以及用于支架制造的潜力, 聚氨酯在骨组织工程中的应用受到广泛关注。改善聚氨酯机械性能的一种方法是聚氨酯和多元醇进行共聚。根据上述研究结果, 聚氨酯泡沫能够为骨支架提供良好的性能, 并可通不同方法加工成适用于骨组织工程的支架材料。因此, 聚氨酯在骨组织工程中的应用与研究具有重要意义。

参考文献

1. Javid-Naderi, M.J., Behravan, J., Karimi-Hajishohreh, N. and Toosi, S., 2023. Synthetic polymers as bone engineering scaffold. *Polymers for Advanced Technologies*.
2. Wu, S., Zhang, Y., Han, J., Xie, Z., Xu, J. and Guo, B., 2017. Copolymerization with polyether segments improves the mechanical properties of biodegradable polyesters. *ACS Omega*, 2(6), pp.2639-2648.

3. Joseph, J., Patel, R.M., Wenham, A. and Smith, J.R., 2018. Biomedical applications of polyurethane materials and coatings. Transactions of the IMF, 96(3), pp.121-129.