

生物医用膜的制备及其应用研究进展

许利丽¹ 陈淑花^{1*} 于 驰¹ 詹世平¹ 刘学武^{2*}

(1.大连大学环境与化学工程学院,大连 116622;2.大连理工大学化工机械学院,大连 116024)

摘 要 生物医用膜是根据两流体之间的浓度差和压强差,实现物质选择性分离的屏障薄膜,起到诊断、治疗、修复生物体,增进组织功能的作用。人体内有多种功能膜(如骨骼修复膜、血液透析膜、愈肤膜等),在维持人的生命上起透过和分离物质的作用。当人体内某种功能膜受到破损时,可利用人工合成膜来替换病损组织。论述了国内外生物医用膜的主要成膜方法,介绍了生物医用膜的应用研究方向,展望了生物医用膜的未来发展前景。

关键词 生物医用膜,成膜方式,应用,发展

Research on preparation of biomedical membrane and its application

Xu Lili¹ Chen Shuhua¹ Yu Chi¹ Zhan Shiping¹ Liu Xuewu²

(1.College of Environmental and Chemical Engineering,Dalian University,Dalian 116622;
2.School of Chemical Machinery,Dalian University of Technology,Dalian 116024)

Abstract The biomedical membrane selectively allows and inhibits the permeability of substances according to the differences of concentration and pressure between the two fluids. So the biomedical membrane improves their access to organism diagnosis, treatment and repair. There are a variety of functional membranes (such as bone repair membrane, blood dialysis membrane, the skin membrane, etc.) in the human body, maintaining human life. When a certain functional membrane in the human body is damaged, the synthetic membrane can be used to replace the damaged one. The preparation of biomedical membrane at home and abroad was briefly reviewed, summarized the application and the research direction. The development trend of biomedical membrane in the future was prospected.

Key words biomedical membrane, film forming mode, application, development

生物膜是指微生物在成长过程中形成的一个多细胞复合体,其附着于物体表面由微生物的细胞及其分泌的聚合物所组成^[1]。生物膜是一种选择性通透膜,具有相适应的特定功能结构,它能使细胞独立存在于环境中,并与周围环境进行物质交换,从而使生命活动正常运行。生物医用膜是生物膜的一种,在当前生物化学和医学中研究比较活跃,主要应用于医疗诊断。生物医用膜是用生物医用材料通过合适的工艺方法合成,从而修复生命体,改善器官组织功能。生物医用膜不仅生物可降解性、生物相容性良好,而且具有不致敏、无细胞毒性、抗菌性、抗癌性、止血性。

近些年来,生物医用膜因其优异性能在医学临床方面获得广泛的应用^[2]。目前,临床上常用的生

物膜主要分为不可吸收性膜和可吸收性膜两类^[3]。不可吸收性膜以聚四氟乙烯膜和钛膜为主,其优点是机械强度高和空间维持能力强,可引导组织再生。但这类膜也有许多缺点:其塑形能力和自行降解能力弱,生物相容性和亲和性差,易导致伤口裂开,影响伤口愈合等。因此不可吸收性膜在临床上的应用逐渐减少。可吸收性膜主要包括天然生物膜、高分子聚合物膜及 PHB 膜,其生物相容性、细胞亲和性、选择性阻隔细胞功能、增强引导组织再生能力,促进伤口愈合功能良好。因此可吸收性膜在医学临床方面的应用越来越普遍。

生物医用膜的应用及制备方法不断取得新进展。其成膜方式主要有静电纺丝法、相转化法、超临界流体法、自组装法等,主要应用于修复、愈肤、血液

基金项目:国家自然科学基金(21106010,21376035)

作者简介:许利丽(1994-),女,硕士,主要从事制膜工艺研究。

联系人:陈淑花,博士,副教授,主要从事超临界绿色化工方面研究。

透析等方面。

1 生物医用膜成膜方式

1.1 静电纺丝法

静电纺丝简称电纺,是指聚合物溶液或溶体在强电场的作用下经挤出、拉伸、喷射、劈裂、溶剂挥发等一系列过程,最后通过固化得到纤维状物质的制备方法^[4]。该方法操作简单、方便,具有广泛的适用性,同时可制备纳米级聚合物纤维,但由于仪器昂贵,目前只适用于实验研究,产业化生产还有待发展。

静电纺丝法制备的纤维膜作为医用敷料具有很多优点:孔隙率高,透湿能力强,能够使伤口保持理想的湿润程度;透气性良好;抑菌性能强;止血效果好;柔软性好;生物活性高且环保^[5]。其治疗效果明显提升。因此,作为医用敷料的静电纺纳米纤维膜将得到快速发展。

Khil 等^[6]使用静电纺丝法制备了一种聚氨酯(PU)纤维膜,并用此膜制备伤口敷料。研究发现,该 PU 静电纺纤维膜孔径小且孔隙率高,透气性良好,抑菌能力强,可有效阻止细菌入侵。同时,使用 PU 静电纺纤维膜制成的伤口敷料能显著提高伤口组织液的吸收率和生物活性,加快止血和伤口愈合速度。

Jeong 等^[7]通过静电纺丝技术制备了聚氨酯阳离子荷电电纺纤维膜。结果发现,其携带的阳离子荷电基团具有很好的抗菌能力,可用于抗菌性过滤材料。

Mou 等^[8]采用静电纺丝技术制备了聚(乳酸-羟基乙酸)/胶原仿生纳米纤维膜,并对其作为医用敷料在外科伤口的应用作了研究。研究发现,所制的膜纤维直径分布为 150~650nm,孔径小,同时能与人类纤维软骨发生较好的反应,在治疗早期具有加快伤口愈合的作用。

Liang 等^[9]采用静电纺丝法制备了季胺化聚甲基丙稀酸缩水甘油酯阳离子荷电电纺纤维膜,具有高通量的特性,可作为具有显著效果的抗菌性过滤膜材料。

1.2 相转化法

相转化法制膜是通过物理方法改变溶液的状态,即使聚合物溶液由液态转化为固态,最后固化成膜^[10]。根据物理方法不同,可将相转化法分为溶剂蒸发相转化法、热致相分离法、浸没沉淀法和控制蒸发沉淀法等。

1.2.1 溶剂蒸发相转化法

溶剂蒸发相转化法是将高分子铸膜液刮涂在平板上,在惰性气体且无水蒸汽条件下使溶剂蒸发从而得到膜的方法。

涂浩^[11]以乙酸乙酯为溶剂,采用溶剂蒸发法制备聚乳酸与壳聚糖复合膜,均匀性与降解效果明显提高,同时对此膜进行细胞毒性实验。研究表明,壳聚糖质量分数为 20%~40%的聚乳酸/壳聚糖复合膜物理性能较好,生物相容性良好,无毒。

李吉东等^[12]采用流延铺膜制备出 *n*-HA/PA66 和 Ag-HA-TiO₂/PA66 复合材料多孔膜。结果表明,此生物膜生物相容性和抗菌效果良好,可用于引导骨再生修复,应用前景良好。

陈燕等^[13]将蚕丝溶解后,通过流延铺膜法制备再生丝素蛋白膜,并且研究了此膜的微观形貌、降解性、力学性能等。结果表明,此膜光滑致密,降解速度减慢,力学性能明显增强,可能作为一种术后组织粘连材料,为实际应用提供参考。

1.2.2 热致相分离法

热致相分离法制膜是由 Castro^[14]于 1981 年提出,是指聚合物与高沸点、低相对分子质量的稀释剂通过高温形成均相溶液,再降低温度使之发生相分离,最后采取萃取等方法脱除稀释剂从而得到微孔膜。此方法运用范围广,实验条件易控制,制备的产物重复性和精确性好。但因制备过程中易产生致密皮层和封闭孔,影响通量。其过程使用有机溶剂,后续处理麻烦,对环境造成污染,所以实际应用受到限制。

方炜^[15]通过热致相分离法制备聚乳酸-生物玻璃共混膜,然后通过低温氧等离子技术进行改性,制备聚乳酸-生物玻璃引导骨再生膜。通过 MG-63 细胞实验培养和扫描电子显微镜下观察发现,此膜利于细胞早期粘附、定植,促进成骨细胞形成矿化结节,其生物相容性及骨诱导性良好,可用于引导骨再生等相关用途,是一种有发展潜力的修复材料。

薄冬营^[16]采用热致相分离法制备了负载控制炎症的小白菊内酯和促进骨生长的柚皮苷的双载药复合多孔材料,即左旋聚乳酸多孔修复材料。实验结果表明,此材料具有良好的生物相容性,抗炎和修复效果明显,为牙周炎症的临床治疗提供了新的选择。

1.2.3 浸没沉淀法

浸没沉淀法也称非溶剂相转化法,指将聚合物制膜液过滤、真空脱泡后,流延成薄膜,即为湿膜,将

其置于非溶剂的凝胶浴中,进行热水浴处理和干燥,最后成膜^[11]。通常分为湿法制膜和干法制膜。目前,所使用的膜大部分都是由浸没沉淀法制成的。

张庆磊等^[17]通过非溶剂相转化法制备了聚偏氟乙烯血液分离膜。实验表明,与未改性的聚偏氟乙烯膜相比,改性后的聚偏氟乙烯血液分离膜的亲水性和生物相容性明显提高,更适合用于血液透析。因此,聚偏氟乙烯改性膜可作为一种新型血液分离膜材料,有良好的应用前景。

王世英等^[18]以聚砜作为膜的基础材料采用浸没沉淀法制备中空纤维透析膜。通过扫描电镜、孔隙率等观测发现,制备的透析膜孔隙率较大,膜密度较低,满足血液透析的要求。同时通过溶血、动态凝血及血小板粘附等实验表明,此膜血液相容性较好,可用于血液透析,医用价值和应用前景一片光明。

Mi 等^[19]通过干/湿相转化法,制备了负载黄胺噻银离子药物的双层壳聚糖膜,具有不对称性。由于致密的上层结构,使其具有透氧和吸水能力;其疏松的下层结构,具有吸收组织液的能力;黄胺噻银离子的不断释放,使其具有灭菌防感染能力,促进伤口愈合。

1.3 超临界流体法

超临界流体(SCF)状态是指当流体的温度和压力处于它的临界点以上时的状态^[20]。目前,使用超临界 CO₂ 制备具有微孔结构的生物膜逐渐受到人们的关注,主要是因为该方法在成膜过程中无需挥发性溶剂,无毒无污染,适于生物医用,同时操作安全、易实现、价格低廉,而且超临界流体在聚合物中易扩散,溶解度较大^[21]。

石瑛君等^[22]采用相转化法,以超临界 CO₂ 为非溶剂制备了乙酸纤维素微孔膜。制膜过程中,制膜溶剂明显影响膜表面的宏观形态,选择和 CO₂ 亲和性好的丙酮为溶剂,通过温度和压力的改变,从而直接调节其溶剂化能力,制备出表面均一的乙酸纤维素微孔膜。同时用此方法不需对膜进行后处理,没有有机溶剂残留。

彭琦等^[23]以超临界 CO₂ 作非溶剂制备聚乳酸膜,主要考察了溶剂、铸膜液、加压方式、放气时间等对膜断面形态的影响。同时发现超临界 CO₂ 与溶剂 CHCl₃ 和 THF 的相容性都较好,具备聚乳酸制膜的条件。通过扫描电镜发现,超临界 CO₂ 能提高膜结晶度,得到微孔结构膜,可普遍应用于医学和生物领域。

Natu 等^[24]使用超临界溶剂浸渍技术制备了负

载噻吗心安的聚乳酸缓释载药膜,有较好的生物相容性,可应用于治疗青光眼。

2 生物医用膜的应用

根据应用不同,医用生物膜可分为口腔修复膜、愈肤膜、血液透析膜。

2.1 口腔修复膜

口腔修复膜主要作用机制有机械屏障作用、血管化作用、参与代谢过程、诱导作用^[25]。近几年来,口腔修复膜主要应用于牙种植、牙周科及颌面缺损等口腔医学相关领域。

Pan 等^[26]通过探究实验发现,以 0.4:1.0 的比例将胶原与聚乳酸混合时,其制备的修复材料生物降解性能和晶体沉积性达到最大值,且物理机械性能优良,能促进骨生长,可作为口腔修复的膜材料。

钱楚凡等^[27]通过比较明胶海绵填充修复、羟基磷灰石生物陶瓷填充及口腔修复膜覆盖修复在根尖囊肿手术中的治疗效果。结果发现,采用羟基磷灰石生物陶瓷填充及口腔修复膜覆盖的颌骨缺损患者,植骨高度和厚度明显增加,有利于在其膜表面促进骨生长,说明对于根尖囊肿颌骨缺损修复手术,此方法起到良好效果。

薛媛等^[28]对多孔胶原- β -磷酸三钙-硫酸软骨素复合膜材料的制备是通过碳化二亚胺改性、二次冻干完成的。通过扫描电镜、X 射线衍射分析仪与原力显微镜观察表明。 β -TCP 颗粒与胶原间的排列结合均匀紧密,膜孔径为 80~90 μ m,结构疏松多孔,有利于成骨潜能细胞的生长与繁殖。

2.2 愈肤膜

医用愈肤生物膜具有低致敏、透明、高弹等特点,是利用目前高科技生产的一种新型伤口敷料,还具有防水、防菌及透气性良好等特点。对轻微擦伤、小面积的烧伤及较小的伤口、保护手术中及手术缝合后切口、防止皲裂、褥疮具有一定修复作用。

冯霆均等^[29]将甲壳素散体与天然胶乳共混成膜,结果表明,该复合膜柔软富有弹性,其物理机械性能和吸水率值都较高。同时对实验兔的烧伤皮肤进行敷贴,发现伤口无发炎,无脓等流状物,愈合较快,说明该敷膜对创伤皮肤有一定愈合作用。

陈腊梅等^[30]利用同轴静电纺丝方法制备了具有核壳结构纳米纤维的未交联敷料,以载有抗菌药物莫匹罗星的聚己内酯为纤维内核,以载有麻醉剂利多卡因的胶原为外壳,最后通过京尼平将胶原外壳交联后得到交联敷料。通过体外药物释放实验发

现,两种敷料持续止痛与抗菌性能都良好。从体外细胞培养结果得知,与交联敷料相比,未交联敷料对纤维细胞 L929 的粘附和成长具有更好的促进作用,可以促进伤口愈合。

2.3 血液透析膜

血液透析膜是一种可以分离血液与透析液的选择性半渗透膜。血液透析是指血液与透析液两侧具有梯度差(溶质梯度、渗透压梯度和压力梯度),利用半透膜的 Danane 平衡原理,促使溶质由高浓度的一侧向低浓度的一侧扩散,即当血液进入透析器时,其代谢产物通过血液透析膜扩散到透析液中,透析液中的机体所需物质则被补充到血液中,从而排出体内毒素及代谢产物,补充体内所需物质,纠正电解质紊乱和维持酸碱平衡^[31]。

贾悦等^[32]通过干-湿相转化法制备了聚醚砜中空纤维血液透析膜,并进行血液透析实验,模拟液由牛血清白蛋白、溶菌酶和尿素配制。实验结果发现,所研制的聚醚砜血液透析膜对于中、小分子毒素具有良好的清除效果,可提高透析效率。

潘振强等^[33]以聚砜为膜基础原料,一缩二乙醇为致孔剂,聚乙烯吡咯烷酮为改性剂,*N,N*-二甲基乙酰胺为溶剂,采用非溶剂致相转化法,制备了中空纤维血液透析膜,并将肌酐、磷酸氢二钠和维生素 B₁₂ 配制成血液模拟液进行血液透析实验。实验表明,该聚砜中空纤维膜渗透性能和机械性能良好,可用于血液透析。

3 结语与展望

近年来,随着高分子材料在生物医药方面的不断深入研究,将不同性能的高分子材料通过不同的工艺方法制备成医药生物膜,越来越受到研究者的关注。作为一种环境友好的绿色技术,超临界流体技术受到高度重视,用该技术制备医用生物膜是目前科技研究的前沿与热点,具有一定的发展前景与实用价值。

生物医用膜由于具有生物可降解性、生物相容性、不致敏、无细胞毒性、抗菌性、抗癌性、止血性等优异特性,应用前景广阔。但是,我国仍处于发展前期,因此拓展其应用范围是未来重要的研究方向。

参考文献

- [1] 罗锐军,陆春,李纪兵.生物膜耐药机制研究进展[J].微生物学杂志,2014,34(1):92-95.
- [2] 谭英杰,梁玉蓉.生物医用高分子材料[J].山西化工,2005,25

(4):17-19.

- [3] 马遥,储顺礼,孙悦,等.聚丁二酸丁二醇酯/聚碳酸亚丙酯生物膜的制备及相关性能评价[J].中国组织工程研究,2015,19(21):3355-3359.
- [4] 陈丹.聚酰亚胺取向纳米复合膜的制备、结构与性能研究[C].上海:复旦大学,2012.
- [5] 江创生,陈向标.静电纺丝制备生物医用敷料研究进展[J].合成纤维工业,2012,35(3):44-46.
- [6] Khil M S, Cha D I, Kim H Y, et al. Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing[J]. Journal of Biomedical Materials Research, 2003, 67(2): 675-679.
- [7] Jeong E H, Yang H, Youk J H. Preparation of polyurethane cationomer nanofiber mats for use in antimicrobial nanofilter applications[J]. Materials Letters, 2007, 61(18): 3991-3994.
- [8] Mou Z L, Zhao L J, Zhang Q A, et al. Preparation of porous PLGA/HA/collagen scaffolds with supercritical CO₂ and application in osteoblast cell culture[J]. Journal of Supercritical Fluids, 2011, 58(3): 398-406.
- [9] Liang Z, Zhu M, Yang Y W. Antimicrobial activities of polymeric quaternary ammonium salts from poly(glycidyl methacrylate)s[J]. Polymers for Advanced Technologies, 2014, 25(1): 117-122.
- [10] 王献德.聚醚砜血液分离中空纤维膜的研制及其在血液透析方面的应用[C].天津:天津工业大学,2008.
- [11] 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[C].武汉:武汉理工大学,2006.
- [12] 李吉东,左奕,邹琴,等.纳米羟基磷灰石/聚酰胺复合材料屏障膜的体外生物相容性[J].复合材料学报,2009,26(2):131-136.
- [13] 陈燕,杨皓明,蔡玉荣.医用再生丝素蛋白膜的制备及性能研究[J].安徽农业科学,2014,42(17):5355-5357.
- [14] Castro A J. Methods for making microporous products: US, 4247498[P]. 1981-01-27.
- [15] 方炜.聚乳巧/生物巧璃引导骨巧生膜制备及体外实验研究[C].广州:南方医科大学,2015.
- [16] 薄冬营.双载药 PLLA 支架的制备及其在 GBR 中的应用研究[C].广州:暨南大学,2016.
- [17] 张庆磊,吕晓龙,刘娟娟,等.聚偏氟乙烯血液分离膜的制备和透析性能评价[A].天津市生物医学工程学会第三十三届学术年会论文集[C].天津市生物医学工程学会,2013.
- [18] 王世英,赵欣欣,时军,等.中空纤维透析膜制备、传递特性及生物相容性[J].中国组织工程研究,2017,21(2):268-272.
- [19] Mi F L, Wu Y B, Shyu S S, et al. Asymmetric chitosan membranes prepared by dry/wet phase separation; a new type of wound dressing for controlled antibacterial release[J]. Journal of Membrane Science, 2003, 212(1): 237-254.
- [20] 江惠.超临界 CO₂ 制备载药多孔聚合物块的实验研究[C].大连:大连理工大学,2009.
- [21] 韩改格,操建华,计根良,等.超临界二氧化碳制备聚合物微孔膜的研究进展[J].高分子通报,2005,5(8):51-52.
- [22] 石瑛君,贺高红,石文华,等.超临界 CO₂ 法制备乙酸纤维素微孔膜[J].化工进展,2009,28(1):121-122.

(下转第 43 页)