

纳米碳聚氨酯复合材料在心血管领域研究应用现状及展望*

马平伟 乔友进 李 刚 田伟臣 成 明[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院心脏外科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 纳米碳聚氨酯复合材料是一种新型材料,具有特殊的纳米结构和优异的力学、电学和磁学性能,在生物医学领域显示出诱人的潜在应用价值和前景,吸引了越来越多的研究者的关注。本文简要介绍纳米碳聚氨酯复合材料的结构与性能,并对纳米碳聚氨酯复合材料在心血管领域的研究现状以及因其优越的生物学性能在心血管领域的发展趋势进行了综合评述。

关键词 碳纳米复合材料 聚氨酯 心血管领域

中图分类号 R318.08, R54 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)06-1191-04

Research Progress and Prospect of the Polyurethane nano Carbon Composite in the Field of the Cardiovasology*

MA Ping-wei, QIAO You-jin, LI Gang, TIAN Wei-chen, CHENG Ming[△]

(Department of Cardiac Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150086, China)

ABSTRACT: Polyurethane/nano carbon composite material is a new member of carbon material family. They can be considered as graphite sheets rolled-up into cylinders with diameter ranging in nanometer scale. In recent years, carbon nanotubes have attracted intensive interests because of their unique nanostructures and outstanding mechanical, electrical and magnetic properties. In this paper, the structures and basic features of polyurethane/nano carbon composite were described in brief, and the improvement of the polyurethane/nano carbon in the field of the cardiovascular were reviewed.

Key words: The polyurethane/nano carbon composite; Polyurethane; Cardiovasology

Chinese Library Classification(CLC): R318.08, R54 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)06-1191-04

近年来随着医学技术的发展,生物材料在人类心血管系统疾病防治中的地位日趋重要。体外循环装置等医用装置不仅挽救了无数患者的生命和健康,而且大大促进了当今医学事业的发展,但在使用过程中,由于这些医用装置往往直接或间接地导致血栓形成,因此在临床上的应用仍然受到很大限制,探讨生物材料引发血栓形成的机制、改善材料的血液相容性是近年学术界研究的热点。纳米技术的发展改变了许多材料本身的不足,以其改善后的各种优越性推动了包括医学在内的各领域的进一步发展。聚氨酯材料因其良好性能已经在医学领域包括心血管领域已经有了相关应用。纳米技术的应用使其在血液相容性等的改善让它在医学领域有了更大发展的空间。本文就其与心血管领域相关发展作一简述并谈相关看法。

1 纳米技术及纳米碳聚氨酯复合材料的相关研究

1.1 纳米技术及聚氨酯

纳米技术是能操作细小到 0.1~100nm 物件的一类新发展的新技术。纳米材料是指其尺寸至少有一维在 0.1~100 nm 或由它们作为基本单元构成的材料,它的性质因为强相干所带来的自组织使得性质发生很大变化,加上表面的特殊效应,并由

此产生了传统模式与理论无法解释的、截然不同的如光、电、磁、热、力等的特殊性质改变。因而在组织修复和移植等许多方面具有广阔的应用前景。

1.2 聚氨酯材料

聚氨酯(PU)材料是一种新兴的有机高分子材料被誉为“第五大塑料”,其拥有高弹性、高耐磨性、耐磨、耐脂、耐腐蚀等的良好性能并有着很好的生物相容性,耐热、耐水、抗静电等性能差,应用于多种直接接触血液的医学材料如体外循环管道等。而且随着石油危机,以石油为原料的聚氨酯材料的获得也受到很大影响。宋会文^[1]等已应用可再生的聚乳酸为软段来制备聚氨酯。

1.3 纳米碳聚氨酯复合材料

随着医学技术的飞速发展,现有的聚氨酯(PU)材料已经不能满足技术需求的满意效果。如小口径人工血管(<6mm)、人工心脏、人工瓣膜等。而且现有的材料应用,也都要求提前或术后抗凝治疗,而由于抗凝治疗而出现的相关并发症也所在多见。有研究认为^[2-9],碳与血浆蛋白分子之间存在着独特的强相互作用,这种强相互作用会“钝化”其表面上吸附的纤维蛋白原分子,使它减少甚至失去进一步引发血小板黏附和活化的活

* 基金项目:国家 863 课题子课题资金项目(2007AA021907),哈尔滨市科技创新人才研究专项资金项目(2009RFXXS018)

作者简介:马平伟(1982-),男,硕士研究生,主要研究方向:纳米生物工程

[△]通讯作者:成明 E-mail:cm2003_2003@yahoo.com.cn

(收稿日期:2011-11-23 接受日期:2011-12-26)

性,由此减低了材料表面对血小板的吸附,抑制了凝血的发生。因此以碳为基础的有机-无机纳米复合材料成为开发高性能材料的诞生便成为一个崭新途径。纳米碳聚氨酯复合材料是纳米碳纤维作为分散相与聚氨酯材料复合,形成含有单质碳的有机/无机纳米复合材料。其制备方法主要有物理共混法和原位聚合,另外化学气相沉积法、溶液浇铸法、乳液浇铸法、静电纺丝法制备纳米碳聚氨酯复合材料等研究也已展开^[6-9]。

1.4 纳米碳聚氨酯复合材料的理学性能

Sen 等^[10]通过静电纺丝技术,利用原始的和酯功能化处理的,所得纳米碳管/PU 复合薄膜或纤维的力学性能,较之纯 PU 材料明显增加,显然酯功能化处理材料性能的提高更有利,这是由于功能化碳管与基体具有更好的相容性,在基体中分散均匀,且有良好的界面作用的结果。一般能够提高材料血液相容性的办法都会对材料本身的理学性能,而纳米碳聚氨酯复合材料在保存了单纯 PU 的物理性能的同时提高了其抗静电、耐热、耐腐蚀等性能^[11-12]。

2 纳米碳聚氨酯复合材料的血液相容性

2.1 体外复合材料抗凝血的研究

目前抗凝血材料的制备基本上只是采用单独的生物惰性表面或生物活性表面,虽然都获得了较好效果,但不能长期保持其生物相容性尤其是血液相容性^[13]。如果能将惰性表面与活性表面结合起来,使材料同时具备两者的长处,并能充分利用纳米技术或许会是抗凝血材料的一个发展趋势。与单纯 PU 相比,孔桦等所做的一系列相关实验结果表明^[14]纳米碳改性聚氨酯材料明显降低了材料表面对纤维蛋白原分子的吸附,减少了血小板的粘附,减少了血液中游离血红蛋白含量,减少了溶血,从而有效提高了聚氨酯(PU)材料表面的抗凝血性能。例如低温热解碳已经在临床上应用于人工心脏瓣膜的表面涂层。同时许海燕^[15]等为提高材料的血液相容性通过共混的方法,将经预处理纳米碳纤维分散到聚醚型 PU 体系中,制得一种新的表面富含纳米碳的 PU 复合材料。一方面,聚醚软段富集在材料表面,提高了材料表面氧的富集程度;另一方面,表面所含的纳米碳成分与预吸附的纤维蛋白原分子之间存在强烈的吸附作用,并减少血小板粘附和活化的活性,结果抑制了凝血的发生,材料表面的血液相容性得到提高。邹迪婧^[16]等人应用静电纺丝技术在冠状动脉支架表面进行仿生细胞外基质结构的纳米纤维涂层提高了支架的生物相容性,预防心血管支架植入后的再狭窄起到了很大帮助。

2.2 纳米碳聚氨酯复合材料的半体内实验

新材料的应用要进行完整的生物学评价,包括动物体内应用、急性毒性筛选和临床试用二级试验。鉴于纳米碳的 PU 复合材料生物相容性的提高,郭小天^[17]在实验室前期建立的共溶剂溶胶-凝胶方法的基础上,进行了进一步的尝试,利用家兔作为实验动物建立了从半体内角度评价材料血液相容性的家兔颈动-静脉短路模型(A-V shunt),或由于实验中操作对溶血率的影响所致,实验结果个别时间点的溶血率与曲线中其他各点相比有较大差异,总体来看 PU 涂层管在各时间点的溶血率均

低于 1.5%。也表明该半体内模型在评价材料的血液相容性方面具有可行性。为我们以后在多方面系统评价材料的血液相容性提供方向。

2.3 纳米碳聚氨酯复合材料的细胞毒性试验

为了确保临床使用者的人身安全,急性毒性筛选也必不可少,体外细胞实验是初级急性毒性筛选的一个重要方面。1948 年首次有研究报道^[18]利用鼠成纤维细胞培养来筛选聚合物,开始了细胞毒性试验评价生物材料的生物相容性的研究与应用工作。近年来,对于碳纳米管-聚氨酯复合材料的细胞毒性的研究发现^[19-21]聚氨酯材料对细胞的生长还是有一定的影响,聚氨酯表面上细胞的数目较对照的载玻片上细胞的数目有些减少,但这还不至于影像材料的使用。而碳纳米管的加入则对复合材料的细胞毒性有较大的影响:在只加入 0.1%碳纳米管时,复合材料的毒性没有明显变化,和单纯聚氨酯材料几乎一样,但当碳纳米管的掺加量加大到 0.5%碳纳米管时,材料表现出对细胞的明显毒性,24 小时,材料表面细胞数量显著减少,48 小时后表面细胞全部死亡。当进一步提高碳纳米管掺加量时,细胞死亡的速度更快,表明材料毒性更强^[22]。至今这方面已有大量的工作积累与研究发现,使细胞毒性试验在评价材料生物相容性的地位得到公认。

3 纳米碳聚氨酯复合材料的生物安全性

纳米碳聚氨酯复合材料的生物安全性已经在心血管外科领域引起广泛关注,但相关研究仅限于多壁碳纳米管方面,如:Shvedova 等^[23]将固定培养的人类上皮角质细胞暴露于多壁碳纳米管后,能够观察到细胞内自由基的形成、过氧化物的聚集以及细胞活力的丧失,同时暴露于多壁碳纳米管中的细胞也发生了超微结构和形态学的变化。这些结果提示未经纯化的碳纳米管可能会因为加速氧化作用而对皮肤产生一定的毒性。此外,通过动物实验研究^[24]证明,多壁碳纳米管会对实验小鼠的肺组织造成损害,即使在较低的温度下,多壁碳纳米管也会引起肉芽肿的形成。两位研究者均表示,只有在明了动物肺组织对气溶胶颗粒的反应机制的基础上,才能做出关于碳纳米管毒性的最终结论。因此,对于纳米碳聚氨酯复合材料的生物安全性研究尚处于空白状态。

4 纳米碳聚氨酯复合材料的血液相容性

材料的溶血作用主要是引起红细胞的破裂,导致溶血发生^[25]。溶血不仅反映了红细胞的破裂,同时还参与凝血过程。红细胞破裂后释放出大量红细胞素,后者是一种具有类似组织凝血酶和磷脂样的物质,从而促发凝血反应,加重血小板的聚集,从而促进凝血反应及微血栓的形成。生物材料引起的溶血,主要来自两方面^[26],一方面是材料表面的化学物质(增塑剂、稳定剂、杀菌剂、去垢剂等)的毒性,破坏了红细胞的细胞膜,因而造成溶血。另一方面,由于材料表面与真正血管的差异很大,影响了红细胞的外环境,使红细胞代谢产物不能及时排出,将增加红细胞内溶质分子数,并导致细胞内渗透压的增加,细胞膨胀超过临界体积时,将导致膜结构的破坏或破裂,细胞内容物渗

出。

在材料引起的凝血过程中,两个过程是十分重要的,即:血浆蛋白的非特异性吸附和小板的吸附与活化^[27]。血液与材料接触之后,首先在极短的接触时间内引发各种不同血浆蛋白分子在材料表面形成吸附层,血浆蛋白竞争性吸附的结果除了取决于蛋白质本身的性质外,还受到材料表面性质的影响。

碳是组成生物体的基本元素,是一种与人体生物相容性很好的材料,特别是具有优良的血液相容性,目前在心血管系统中的应用主要集中于低温热解碳、类金刚石碳沉积涂层的研究^[28]。这些碳涂层显示出优异的抗凝血性能,以碳氢化合物热解生成的低温各相同性碳(LTIC)是其中最具代表性的一种,以其制成的人工心脏瓣膜拥有优异的血液相容性,已在全世界获得了广泛的临床应用。

多壁碳纳米管是碳家族的新成员,碳原子以石墨结构构成碳纳米管管壁。因此,在结构上与 LTIC 有相似性^[29]。有研究认为^[30],分散在聚氨酯基体膜中的多壁碳纳米管由于其特有的高表面活性,会对血浆蛋白分子产生更强的作用,这种强相互作用可能是聚氨酯抗凝血性得以提高的主要原因。

5 讨论与展望

纳米技术及纳米复合材料已经越来越多的进入了我们的生活,从不同方面促进了我们各领域的飞速发展。纳米聚氨酯复合材料因其良好的生物学性能,逐渐进入我们心血管领域。但若实际应用,它目前还存在几个问题:①对其生物学性能没有一个系统的评价和实验标准。②活体的半体内试验结果并不完善,也没有相应的体内试验数据。③没有实际的临床应用试验。

纳米科技将成为 21 世纪的主导技术之一,将对传统的生物医学产生深远的影响。碳纳米管的制备、性能也其应用的探索研究已经成为碳纳米科学技术的一个重要方面。随着人们对碳纳米管的结构与性能的深入认识和了解,碳纳米管有望在人工器官与组织工程、药物(基因)运载、重大疾病的早期诊断、生物医学仪器研制等众多方面发挥重要作用。

参考文献(References)

- [1] 宋会文.碳纳米管的功能化及聚氨酯复合材料研究.上海交通大学博士论文,2008
Song Hui-wen, et al. The functionalization of carbon nanotubes and the research of polyurethane composite [D]. The doctoral dissertation of Shanghai Jiao Tong University, 2008
- [2] Feng L, Andrade JD, et al. Protein adsorption on low temperature isotropic carbon: V. How is it related to its blood compatibility [J]. Biomaterials Science Polymer Edition, 1995, 7(5): 439-452
- [3] Guo S Z, Zhang C, Wang W Z, et al. Preparation and characterization of polyurethane/multiwalled carbon nanotube composites [J]. Polymer Composites, 2008, 16(8): 501-507
- [4] Zhao Cai-xia, Zhang Wei-de, Sun Dong-cheng, et al. Preparation and mechanical properties of waterborne polyurethane/carbon nanotube composites [J]. Polymer Composites, 2009, 30(5): 649-654
- [5] Meng Qing-han, Hu Jin-lian, et al. Self-organizing alignment of carbon nanotube in shape memory segmented fiber prepared by in situ polymerization and melt spinning [J]. Composites Part A, 2008, 39(2): 314-321
- [6] Moniruzzaman M, Winey KI, et al. Polymer Nanocomposites Containing Carbon Nanotubes [J]. Macromolecules, 2006, 39(16): 5194-5205
- [7] Flahaut E, Durien M.C, M. Remy-Zolghadri, et al. Investigation of the cytotoxicity of CCVD carbon nanotubes towards human umbilical vein endothelial cells [J]. Carbon, 2006, 44(6): 1093-1099
- [8] Pan Hua-long, Liu Lu-qi, Guo Zhi-xin, et al. Carbon Nanotubes From Mechanochemical Reaction [J]. Nano Letters, 2003, 3(1): 29-32
- [9] Rolando B, Stefania L, Agnese M, et al. Fibrinogen Conformation and Platelet Reactivity in Relation to Material-Blood Interaction: Effect of Stress Hormones [J]. Biomacromolecules, 2003, 4(6): 1506-1513
- [10] Rahul Sen, Zhao Bin, Daniel Perea, et al. Preparation of single-walled carbon nanotube reinforced polystyrene and polyurethane nanofibers and membranes by electrospinning [J]. Nano Letters, 2004, 4(3): 459-464
- [11] Li Kuang, Chen Qi-ying, et al. Fullerene-containing Polyurethane films with large ultrafast nonresonant third-order nonlinearity at telecommunication wavelengths [J]. J. Am. Chem. Soc, 2003, 125: 13648-13649
- [12] 王静蓉. 碳纳米管改性方法对其与聚氨酯的复合材料性能的影响 [J]. 合成纤维, 2010, 39(10): 16-19
Wang Jing-rong. Effect of carbon nanotubes Modification Methods on Properties of Polyurethane/Carbon Nanotube Composite [J]. Syntex in China, 2010, 39(10): 16-19
- [13] 陈宝林, 王东安. 血液相容性抗凝血生物医用高分子材料的制备及其机制 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(29): 5505-5510
Chen Bao-lin, Wang Dong-an, et al. Preparation and mechanism of anticoagulant biomedical polymer materials with blood compatibility [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2011, 15(29): 5505-5510
- [14] 孔桦, 许海燕, 等. 纳米碳改性聚氨酯复合材料的表面抗凝血性 [J]. 基础医学与临床, 2002, 22(2): 113-116
Kong Ye, Xu Hai-yan, et al. Resistance to surface blood coagulation by the Nano-Carbon modified polyurethane composite [J]. Basic medical sciences clinics, 2002, 22(2): 113-116
- [15] 许海燕, 孔桦, 等. 聚氨酯/碳纳米纤维复合材料的结构和抗凝血性能 [J]. 材料研究学报, 2003, 17(2): 127-131
Kong Ye, Xu Hai-yan, et al. Structure and hemocompatibility of polymer/carbon nanofiber composite [J]. Chinese Journal of Materials Research, 2003, 17(2): 127-131
- [16] 邹迪婧, 赵红, 齐民, 等. 溶剂对静电纺丝聚氨酯纤维仿生涂层的影响 [J]. 功能材料, 2007, 38(7): 1176-1181
Zou Di-jing, Zhao Hong, Qi Min, et al. The effect of solvent to electrospinning polyurethane bionic coating [J]. Journal of Functional Materials, 2007, 38(7): 1176-1181
- [17] 郭小天, 许海燕, 等. 碳纳米管及其复合材料在生物医学领域的研究进展 [J]. 生物医学工程学杂志, 2006, 23(2): 438-441
Guo Xiao-tian, Xu Hai-yan, et al. Research and Development of biomedical application of carbon nanotubes and Related composites

- [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2006, 23(2): 438-441
- [18] Li Buay, koh, Isabel Rodriguez, Subbu S, et al. A novel nanostructured poly (lactic-co-glycolic-acid)-multi-walled carbon nanotube composite for blood-contacting applications: Thrombogenicity studies [J]. Acta Biomaterialia, 2009, 5(9): 3411-3422
- [19] Elena Bekyarova, Yingchun Ni, Erik B. Malarkey, et al. Applications of Carbon Nanotubes In Biotechnology And Biomedicine [J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2005, 1(1): 3-17
- [20] Meng J, Kong Hua, Han Zhao-zhao, et al. Enhancement of nanofibrous scaffold of multiwalled carbon nanotubes/polyurethane composite to the fibroblasts growth and biosynthesis [J]. Biomedical Materials Research Part A, 2009, 88A: 105-116
- [21] Yasutake M, Shirakawabe Y, Okawa T, et al. Performance of the carbon nanotube assembled tip for surface shape characterization [J]. Ultramicroscopy, 2002, 91: 57-62
- [22] 董生, 袁正, 吴胜伟, 等. 碳纳米管 - 聚氨酯膜的力学特性及生物相容性初步研究 [J]. 介入放射学杂志, 2011, 20(2): 127-130
Dong Sheng, Yuan Zheng, Wu Sheng-wei, et al. The mechanics and biocompatibility characteristics of carbon nanotubes-polyurethane composite membranes: a preliminary study [J]. Journal of Interventional Radiology, 2011, 20(2): 127-130
- [23] A Shvedova, V Castranova, E Kisin, et al. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells [J]. Toxicology Environmental Health, 2003, 66(20): 1909-1926
- [24] Lam C K, Sarkar S, Wise K, Rice-Ficht A C, et al. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation [J]. Toxicol Sci, 2004, 77: 126-134
- [25] Harekrishna D, Niranjana K, Ranjan d k, et al. Biocompatible hyper-branched polyurethane/multi-walled carbon nanotube composites as shape memory materials [J]. Carbon, 2010, 48(7): 2013-2022
- [26] Meng J, Kong H, Xu HY, et al. Improving the blood compatibility of polyurethane using carbon nanotubes as fillers and its implications to cardiovascular surgery [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2005, 74 A (2): 208-214
- [27] 周雪锋, 江筱莉, 顾宁, 等. 医用聚氨酯表面功能化与血液相容性: 水分子的作用 [J]. 化工学报, 2009, 60(6): 1341-1350
Zhou Xue-feng, Jiang Xiao-li, Gu Ning, et al. Surface functionalization of polyurethane for medicine and blood compatibility: role of H₂O [J]. Industry and Engineering (China), 2009, 60 (6): 1341-1350
- [28] 李文波, 周晨, 曹成波, 等. 医用聚氨酯材料研究新进展 [J]. 中国生物医学工程报, 2011, 30(1): 131-134
Li Wen-bo, Zhou Chen, Cao Cheng-Bo, et al. New Development of Polyurethanes in Medical Applications [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2011, 30(1): 131-134
- [29] 孟洁, 宋礼, 孔桦, 等. 血浆蛋白分子在碳纳米管无纺膜表面吸附行为的研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2007, 24(1), 55-60
Meng Jie, Song Li, Kong Hua, et al. Study of the adsorption behaviors of plasma proteins on the single-walled carbon nanotubes [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2007, 24(1): 55-60
- [30] 霍丹群, 詹冬妮, 侯长军, 等. 生物材料的生物相容性综合评价研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2006, 23(6): 1350-1354
Huo Dan-qun, Zhan Dong-ni, Hou Chang-jun, et al. Study on all-round evaluation of biocompatibility of biomaterial [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2006, 23(6): 1350-1354

(上接第 1175 页)

- [25] Giessing M, Slowinski T, Deger S, et al. 20-year experience with elderly donors in living renal transplantation [J]. Transplant Proc, 2003, 35(8): 2855-2857
- [26] Qien CM, Reisaeter Ar, Leivestad T, et al. Living donor kidney transplantation the effects of donor age and gender on short- and long-term outcome [J]. Transplantation, 2007, 83(5): 600-606
- [27] 赵修义, 邵亚辉, 汪延明, 等. 亲属活体肾供者肾小球滤过率与年龄的相关性及其临床意义 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2010, 34 (5): 277-281
Zhao Xiu-yi, Shao Ya-hui, Wang Yan-ming, et al. Correlation and clinical significance between glomerular filtration rate and age in living-related kidney donors [J]. International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine, 2010, 34(5): 277-281
- [28] 赵豫波, 石炳毅, 陈正, 等. 老年活体供肾移植术后供者安全性及受者移植效果的分析 [J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30 (6): 327-330
Zhao Yu-bo, Shi Bin-yi, Chen Zheng, et al. The safety for donors and effectiveness for recipients of living-related donor kidney transplantation from elder donors [J]. Chinese Journal of Organ Transplantation, 2009, 30 (6): 327-330