doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.05.046

# PGS 支架的合成、特性及在生物医学中应用的研究进展 *

蔺会春 熊金升 刘 清 元亮亮 梁 鹏△

（哈尔滨医科大学第一临床医学院神经外科 黑龙江 哈尔滨 150001）

**摘要:** 聚癸二酸甘油酯(PGS)是一种生物可降解的高分子聚合弹性体,因其良好的性能,在许多生物医学研究中应用广泛。PGS 支架的机械性能与机体软组织相似,依从性好,降解时以表面侵蚀的方式降解,不伴有膨胀或变形,周围组织炎症反应、纤维变性轻,与多种细胞相容性好。基于 PGS 良好的性能,主要应用于软组织替代和软组织工程,比如心肌、血管、神经、软骨、视网膜、鼓膜,另外也有用于药物转运载体、组织粘附材料的研究。

**关键词:** 组织工程支架;聚癸二酸甘油酯;生物相容性

**中图分类号:** R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)05-976-06

# Synthesis, Properties and Biomedical Applications of Poly(Glycerol Sebacate)*

*LIN Hui-chun, XIONG Jin-sheng, LIU Qing, YUAN Liang-liang, LIANG Peng*△

*(Department of Neurosurgery, First Medical College of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)*

**ABSTRACT:** Poly(glycerol sebacate) (PGS) is a biodegradable polymer increasingly used in a variety of biomedical applications because of its good performance. PGS is an elastomeric polymer with mechanical properties similar to human tissues, which allows mechanical compliance with tissue and enables facile surgical handling of the polymer. Especially important for the present application, PGS degrades through a surface erosion process that results in loss of mass with no detectable swelling or change in the geometry of the bulk polymer. Recent studies demonstrate the in vitro biocompatibility of PGS with 3T3 human fibroblasts, baboon primary endothelial progenitor cells and smooth muscle cells, rat Schwann cells, and mouse retinal progenitor cells. In vivo studies have shown that PGS causes less inflammation and fibrosis than poly (lactide-co-glycolide), a well-studied and widely used biomaterial, and in contrast to poly(lactide-co-glycolide), PGS does not induce a foreign body giant cell response.

**Key words:** Tissue engineering scaffold; Poly (glycerol-sebacate); biocompatibility

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

**Article ID: 1673-6273(2015)05-976-06**

聚癸二酸甘油酯(PGS)是一种生物可降解的高分子聚合弹性体,由 Yadong Wang 等人于 2002 年报道[1],因其良好的体内相容性和生物降解能力，在生物医学工程中应用日趋广泛。PGS 支架的机械性能与机体软组织相似,依从性好,以表面侵蚀的方式降解、不伴有膨胀或变形,周围组织炎症反应、纤维变性轻,与多种细胞如 3T3 成纤维细胞、狒狒血管内皮祖细胞、平滑肌细胞、鼠施万细胞、视网膜祖细胞相容性好[26]。PGS 的机械特性和降解动力学可以根据应用的需要，通过控制固化时间、温度、反应物浓度或者丙烯酸化的程度等加以调整。基于 PGS 良好的性能,主要应用于软组织替代和软组织工程,比如心肌、血管、神经、软骨、视网膜、鼓膜,另外也有用于药物转运载体、组织粘附材料的研究[2]。

## 1 PGS 的合成

PGS 是 Yadong Wang 等人于 2002 年报道,是由甘油和癸二酸按摩尔比 1:1 通过聚缩反应合成，最初的合成方法分两步:1、预聚过程,反应物在 120℃ 氩气环境下反应 24 小时,然后真空压强由在超过 5 小时时间内由 1 torr 将至 40 mtorr；2、交联过程,预聚物置入 40 mtorr、120 ℃ 条件下 48 小时[1]。以上方法应用广泛,虽然后来有关于通过改变合成参数[20]和温度[35]以改变产物性能的研究,其基本过程仍如上所述。

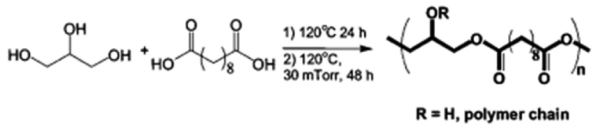


**图 1 合成 PGS 的反应式**[1]

Fig.1 Reaction scheme for the synthesis of poly(glycerol sebacate)[1]

然而这种方法需要的条件( > 80 ℃ , < 5 Pa,反应时间 > 24 h,真空等)过于苛刻,导致不能在体内合成或联合温度敏感的分子,Nijst 等人利用 UV 光聚合作用克服这一缺陷：以丙烯酸盐对 PGS 进行化学修饰合成 PGSA，在 DMPA 存在下光聚合

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31040033);黑龙江省自然科学基金项目(D201081)

作者简介:蔺会春(1985-),男,硕士研究生,E-mail:cometxyz1@163.com

△通讯作者:梁鹏,男,主任医师、教授,主要研究方向:干细胞以及脊髓损伤神经修复,

电话:0451-85555880,E-mail: liangpengd@yahoo.com

(收稿日期:2014-09-07 接受日期:2014-09-30)

作用可在常温环境下迅速进行,另外调节丙烯酸化程度亦可改变 PGSA 的性能[6]。

JIN GAO 等[3]对以上方法进行了改进,用盐熔融法制做平片状和管状 PGS 支架:氯化钠微粒研磨至 75 ~150 μm 大小并加入模具中(模具由聚四氟乙烯包被的不锈钢盘、聚四氟乙烯包被的高精度钢垫和永久磁铁组装成,通过选择不同厚度的垫片可以改变盐粒层厚度进而改变 PGS 厚度),置入 37 ℃ 、80 % 相对湿度温箱中 8 小时,再转入 120 ℃ 、100 mTorr 的真空环境中干燥过夜,将 PGS 的四氢呋喃(THF)溶液(3.2 mL,3.3 wt%)加入其中, 放置 30 min 使 THF 挥发, 然后转移到 150 ℃ 、100 mTorr 真空温箱固化 48 小时,最后浸泡在等离子水中 24 小时后冷却至室温 (前 12 小时需每 4 小时换一次水); 制作管状 PGS 的模具是由固体石蜡心轴和纵向分为两半的聚四氟乙烯套筒构成。

Crapo 等[4]后来提出了 2 种制作无缝的管状支架的方法,在心轴材料、涂层条件和模具装配方面各有不同,并与原始方法进行对比,通过分别检测 PGS 产量和特性发现,热固缩法合成的具有 PGS 产量高、次品少、厚度均匀、孔隙多而分布均衡等优点, 且细胞相容性好。该方法以聚烯烃丙烯酸酯(poly(olefin))作为热固缩套筒,环绕在由聚四氟乙烯(PTFE)套管包裹的钢条周围。新设计模具的分上下两部分,内径 7.94 mm,长 60 mm,可以保持盐槽宽度(热固缩法为 1.33 mm 而另 2 种为 1.19 mm)以致支架壁厚度,以适应心轴直径增加的 0.5 mm。加工的过程增加了从 120 ℃(≦5min) 冷却到 20 ℃ 以去除 poly(olefin)的过程。

## 2 PGS 的特性

根据抗拉试验,PGS 的应力应变曲线表现为低模量、大延长率,是一种有弹性的、结实的材料。PGS 的应力应变曲线类似于橡胶,其弹性性质来源于共价交联无规卷曲形成的三维网络结构。比如 PGS 的拉力杨氏模量为 0.282± 0.0250 MPa,极限抗拉强度 >0.5 MPa;与之相比,聚 4- 羟基丁酸(P4HB)的拉力杨氏模量为 253± 5.29 MPa, 极限抗拉强度为 10.4± 0.554 MPa,说明 PGS 的机械性能优于 P4HB。PGS 的杨氏模量介于韧带(含大量弹性蛋白和胶原蛋白)和肌腱(主要为胶原)之间,损伤应变(267± 59.4 %)近似动脉和静脉(达 260 %)而高于筋膜(达 18 %),说明 PGS 的机械性能与机体组织相似[1]。

PGS 的机械性能可以通过改变以下三个参数进行调整:固化温度,甘油和癸二酸的摩尔比以及固化时间[20,35,36]。Chen 等人[35]研究显示,固化温度在 110 ℃ 、120 ℃ 、130 ℃ 时产物的杨氏模量分别为 0.056 MPa、0.22 MPa、1.2 MPa。Kemppainen 和 Hollister 等人[20]研究结果显示杨氏模量随着甘油摩尔比例增加而降低,随着固化时间延长而增加。PGSA 的丙烯酸基团影响交联的密度,因而丙烯酸化程度(DA)改变可以影响机械性能。PGSA 的杨氏模量(0.05 MPa(DA=0.17),1.38 MPa(DA=0.54))和抗拉强度(0.05 MPa,0.50 MPa)与丙烯酸化程度线性相关[6,37]。

PGS 机械性能稳定, 浸泡于水中 24 小时后仍保持不变[1]。在体内 60 天后以表面侵蚀的方式完全降解, 降解过程中保持外形不变和表面完整,其质量呈线性丢失,而机械强度恒定;与之不同的是 PLGA 以块状溶解方式降解,其机械强度随质量丢失而下降,几何形状发生变化[1]。

在生物相容性实验中,将 NIH 3T3 成纤维细胞分别接种于 PGS 与 PLGA 表面,6 天后观察发现 PGS 组细胞活力、形态及增殖速度明显优于对照组(PLGA 组);在体内实验中,将 PGS 与 PLGA 分别种植于大鼠皮下,2 周后 PLGA 组发现支架周围形成 -140 μm 纤维增生囊, 而 PGS 组仅见极少或没有纤维增生[1,5]。

## 3 PGS 在生物医学中的应用

### 3.1 PGS 支架用于心肌修复

PGS 作为一种合适的心肌组织工程材料引起了广泛关注,多数研究注重于以 PGS 为基质的心肌补片的开发, 目的在于向梗死局部输送健康心肌细胞并支持左心心肌收缩[35,53,8-10]。要成功之作人工心肌补片,PGS 基质的硬度必须与天然心肌组织匹配[11]。心肌细胞大约占心肌组织的 1/3,非心肌细胞主要是成心脏纤维细胞(CFs),研究发现 CFs 在人工心肌组织重塑中具有重要作用。Milica 等人[10]在研究中发现,以成纤维细胞预处理 PGS 之后再接种培养心肌细胞,可以为心肌细胞提供一个更好的微环境(可能是由于成纤维细胞对支架改造),有利于心肌细胞的粘附、分化,能够显著提高工程心肌组织的收缩功能。

由于心肌的各向异性,以前的支架机械结构与心肌兼容性不足,支架的选择受到很大局限。George C 等人[8]首次提出,利用微加工技术, 将 PGS 支架加工为一种折叠式蜂巢状三维支架,其各向异性与天然心肌更加相似,且硬度和各向异性均可调控,可以克服以前支架机械结构方面的主要限制,并且与心肌细胞共培养时可以促进心肌细胞规律性排列、诱导其形成方向依赖的电生理特性,适合心肌细胞的生长。Auré lie 等人[9]对这种折叠式蜂巢状三维支架(ALH PGS)应用有限元分析方法进行数学建模,创建了一种有限元模型,可以根据模型设计合成各向异性更适合心肌组织、硬度更小(可以加强心肌细胞介导的收缩功能)的 ALH PGS 支架。Rebekah 等[12]根据有限元模型设计了一种双层组装的 PGS 三维弹性支架, 可以更好地模拟天然心肌的结构和机械特性,不仅提供了一种增加心肌细胞功能组装的支架设计,也是三维弹性支架进一步计算和实证研究的基础。

### 3.2 动脉组织工程中的 PGS 弹性支架

目前, 用于心脏搭桥手术的血管替代治疗有自体移植、同种异体移植、人工材料移植,但因为其实用性少、血栓并发症、顺应性不协调以及迟发内膜增生等原因,在直径小于 6 mm 的动脉中使用较受限制。Kee-Won Lee 等人[13]应用盐熔融法,制作出一种管状 PGS 支架(外径 7 mm),并植入经特殊培养的平滑肌细胞,电镜扫描显示其管壁厚度一致(539± 18 μm),官腔面大小毛孔随机分布,并且所有毛孔相连通,且与平滑肌细胞相容性良好,能很好的支持在脉冲流细胞反应器中的平滑肌细胞定向培养, 表明这种支架在动脉组织工程中有很好的应用前景。

人工小动脉移植后,若其与动脉顺应性不协调,长期灌流会出现内膜增生、再狭窄甚至闭塞等严重并发症。血管壁中层含有大量由平滑肌细胞合成的弹性蛋白并整合为弹力纤维,形成了血管的弹性和顺应性, 在血管组织工程中具有重要意义

[16]。PETER 等人[14]在实验中以 PGS 与 PLGA 为基质分别构建人工动脉，检测发现 PLGA 人工动脉表达胶原蛋白多，表现为塑性变形，而 PGS 人工动脉表达弹性蛋白多，表现为弹性变形、能自动恢复、与天然血管相似，表明 PGS 在生理顺应性上优于 PLGA，更适合作为人工动脉基质。Kee-Won 等人 [15]将 PGS 制成血管状，在脉冲流细胞反应器中与平滑肌细胞共培养，3 周后检测显示其弹性蛋白含量约为天然血管的 20 %，类似天然血管成分，这是在没有外生因素和病毒转染条件下首例组织工程合成成熟的、有组织的弹性蛋白的报道，是组织工程合成小动脉的重要进步。

**表 1 生物医学常用的各种多聚材料的相关特性比较**

Table 1 Compilation of relevant properties of biomaterials used in biomedical applications

| Polymer | Origin | Polymer type (E or T) | Young's modulus | Tm(℃) | Tg(℃) | Tensile strength (MPa) | Degradation mechanism | Degradation time | Application area | References |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PGA | Synthetic | T | 7-10GPa | 225 | 36 | 70 | Surface | Faster degradation; 6 months in vivo | Hard and soft tissue engineering; durg delivery | [38,39] |
| PLGA | Synthetic | T | 40.4-13 4.5MPa | 159.75 | 59.25 | 2.1-2.6 | Bulk | 32 %weight loss observed at 5 weeks in vitro | Hard and soft tissue engineering; durg delivery | [40,41] |
| PLLA | Synthetic | T | 1-4GPa | 182.4 | 65.1 | 30-80 | Surface | Slow degradation, at least 4 years in vivo | Hard and soft tissue engineering; durg delivery | [42-44] |
| PCL | Synthetic | T | 343.9-36 4.3MPa | 56-64 | -60 | 10.5-16.1 | Surface | Slow degradation of up to 4 years in certain conditions in vivo | Hard tissue engineering; durg delivery. Composites of PGS for soft tissue engineering | [7,45-47] |
| P(3HO) | Natural | E | 1-1.2MP a | 46.6 | -35.5 | 1.8 | Surface | No dataavailable for in vivo degradation | Soft tissue engineering;wound dressing | [50] |
| P4HB | Synthetic | E | 253± 5.29 MPa | - | - | 10.4± 0.554MPa | - | - | Soft tissue engineering | [51,52] |
| P(3HB) | Natural | T | 3.5GPa | 169 | 1.9 | 43 | Surface | 24-30 months in vivo | Bone tissue engineering; durg delivery and biomedical devices | [48,49] |
| PGS | Synthetic | E | 0.04-1.2 MPa | -25.4 | 6 | >0.5 | Surface | 60 days invivo | Soft tissue engineering, drug delivery, tissue adhesive | [1,35] |

Note: T = thermoplastic; E = elastomeric; Tm = melting temperature; Tg = glass transition temperature; PCL = poly (ε -caprolactone); PGA = polyglycolic acid; PGS = poly(glycerol-sebacate); P(3HO) = poly(3-hydroxyoctanoate); P(3HB) = Poly(3-hydroxybutyrate); PLGA = poly(lactic-co-glycolic acid); PLLA = poly(L-lactide acid); P4HB = poly-4-hydroxybutyrate.

### 3.3 PGS 作为神经引导材料

神经修复和再生由于能直接影响病人的生活质量而受到广泛重视，神经组织工程的成就在于应用类似于细胞外基质并能支持细胞生长的人工支架调节细胞行为和组织生长，传统的自体神经嫁接方法和最新的神经重建疗法仍面临许多问题[17]，许多组织工程材料如 PGA，PLLA，PLGA，聚丙交酯 ε -己内酯(poly(lactide-ε -caprolactone))，可生物降解聚氨酯(biodegradable polyurethanes)，聚磷腈(poly(organo)phosphazenes)，碳酸己内酯环丙烷(trimethylene carbonate-caprolactone)等[54-60]，由于引起明显的肿胀和促炎性，经研究不利于神经组织工程应用。Sundback 等[18]将 PGS 与施万细胞(Schwann cell)在体外共培养，以 PLGA 作为对照组，通过检测发现 PGS 对施万细胞代谢活动、粘附、增殖没有毒性，不会引起细胞凋亡，相似或优于 PLGA；在体内降解时 PGS 与 PLGA 相比，不发生肿胀，周围组织炎症反应及纤维变性轻微，表明 PGS 与 PLGA 相比具有明显的优越性，说明 PGS 是可以应用于神经重建的优秀的候选

材料;PGS 适用于神经组织工程的另一证据是其杨氏模量(0.04 ~ 1.2 MPa)接近神经组织(0.45 MPa)。与丙交酯 / 乙交酯、丙交酯 / 己内酯共聚物在体内膨胀 100 ~ 300 %相比,PGS 几乎没有膨胀,PGS 的这个优点减少了膨胀扭曲的基质使管腔变窄从而阻止神经再生的出现[6]。Sundback 等的实验证明 PGS 的这些优良特性可以用于神经再生的研究,不过仍需要进一步的实验研究以获得大量体内外实验数据。

### 3.4 PGS 用于软骨组织工程

虽然有报道认为,PGS 由于能促进细胞去分化、mRNA 过度表达以及降解速度过快等原因不适合应用于软骨组织工程[19],也有报道认为,可以通过改变 PGS 聚合时基础材料的摩尔比和固化时间,甚至用微加工方法设计三维结构,使得支架性能适合于软骨组织工程,此外通过有限元模型,可以有效地预测所设计的支架的性能,开发出适合软骨组织工程的新型支架结构,因此 PGS 支架可以用于支持软骨组织的再生[20]。Catherine 等[21]在实验中将纤维软骨细胞接种到 PGS 支架中共培养 4 周后,检测到有大量胶原和粘多糖表达,细胞大量增殖,检测细胞支架复合体的切线模数与羊颞下颌关节盘相近,表明 PGS 在颞下颌关节盘组织工程中有极大的应用潜力。

### 3.5 视网膜变性疾病的治疗

视网膜变性疾病是由于感光细胞退化、光电信号转化功能障碍,可引起视力损害甚至失明。目前的治疗只能延缓疾病进展,而不能挽回丢失的感光细胞[22,23]。William 等人[22]合成厚度为 45 μm 的 PGS 薄片,作为视网膜前体细胞(RPCs)移植的载体,用于视网膜变性疾病的感光细胞替代治疗,研究发现 PGS 的机械特性与视网膜组织相近,优于之前报道的 PMMA、PLA/PLGA 等支架。

视网膜移植治疗视网膜变性疾病的实验研究已进行了数十年,供体视网膜与宿主视网膜神经元之间难以形成有功能的突触连接是视网膜移植手术应用于临床的重要难题[24]。Christopher 等人[25]将经过多肽(RGD)修饰、以静电纺纳米纤维(层粘连蛋白和 PCL)包被的 PGS 薄片与供体视网膜共培养,形成的复合体利于细胞粘附,并在共培养过程中去除了神经节细胞、视杆双极细胞、无长突细胞等,有利于供体视网膜与宿主视网膜神经元之间形成突触连接。Fredrik 等人[26]报道了一种选择性消除宿主感光细胞的方法:显微镜下将厚 45μm 的 PGS 薄片置入视网膜下腔,28 天后,PGS 降解,种植区的感光细胞层消失而视杆双极细胞、无长突细胞等仍保留、未受影响,这种方法从宿主方面为供体视网膜与宿主视网膜神经元之间形成突触连接提供了良好的环境。

### 3.6 用于鼓膜穿孔的治疗

目前慢性耳部感染多采用鼓膜造孔置管引流术治疗,引流管拔出后,由于鼓膜组织再生能力差,部分病人出现慢性鼓膜穿孔难以愈合。Aaron 等[27]在试验中制作用南美栗鼠制作鼓膜穿孔(3 ~ 4 mm)的动物模型,以线轴状的 PGS 塞子填塞修补穿孔,6 周后所有 11 只实验动物中有 10 只穿孔愈合,组织学观察显示穿孔部位有新血管生成,表明 PGS 可以用于鼓膜穿孔的修补。Sundback 等[28]在进一步的实验中显示,应用灵活的两步固化过程可以合成任何大小的线轴状 PGS 塞子,PGS 良好的弹性性能使得 PGS 塞子置入过程简单易行,并且 PGS 可以促进细胞移行并稳定内外细胞层,使穿孔关闭。

### 3.7 应用 PGS 作为生物可降解的药物载体

局部给药可以减小药物的全身毒副反应,同时增加局部药物浓度,提高疗效,目前常用的方法是多聚物控制药物释放[29]。Zhi-Jie Sun 等人[30]以氟脲嘧啶(5-fluorouracil)与 PGS 复合得到 5-FU-PGSs,此复合体在 PBS 中降解的过程中能保持原有形状,电镜扫描显示其表面形成不规则凹凸面,累积氟脲嘧啶释放统计显示第 1 天有双向的爆发释放高峰,7 天释放完毕,并且体内实验要比体外实验快,HE 染色显示移植复合体周围没有明显炎症反应,与周围组织相容性好、无组织毒性,以上表明,PGS 是合格的可降解药物载体之一。在后续实验中证实,5-FU-PGSs 的聚缩温度决定其机械特性、降解和药物释放,提高聚缩温度,可降低 5-FU 释放速率。Zhi-Jie Sun[31]等用姜黄素(curcumin)和 PGS 合成一种多聚复合物 poly(glycerol-sebacate-curcumin),体外实验证实该复合物能抑制人胶质瘤细胞(U87 和 T98 cells)生长,在体内表现出持续的药物线性模式释放。Irene 等[32]将 PGS 做成带微孔(100 ~ 150 μm)的管状,管腔填环丙沙星满固体粉末,制成基本的渗透泵结构,在体外药物释放试验中检测药物释放速率,结果显示药物释放形式为零级控制释放,装置显示出良好的功能效果和稳定性,在泌尿系疾病尤其是慢性前列腺炎的治疗中有很好的应用前景。

### 3.8 用于组织粘附材料

壁虎足底每个趾垫都有若干行微小的绒毛,绒毛末梢具有很多分叉,当压在物体表面时产生分子吸力从而能够黏附在光滑表面,受此启发 Alborz 等[33]用 PGSA 模仿壁虎足底形状制做出一种组织表面粘附材料,由于 PGSA 良好的组织相容性、弹性性能和可吸收性,可以用于替代缝合、空腔脏器水密缝合,疝、溃疡、烧伤的网眼材料,止血敷料等。Howard 等[34]实验发现,在腹腔手术中在损伤局部垫敷 PGS 薄片,可以有效防止术后腹腔内组织粘连。

综上所述,PGS 是一种具有无限改进和应用潜力的新型组织工程材料,由于其优良的特性,十年来在生物医学领域中得到了广泛关注及研究,但也必须清楚地认识到这种材料目前还处在研发的初级阶段,要正式运用到临床还需要很长的过程。展望今后一段时间的研究方向,会集中在以下几个方面:①改进 PGS 合成过程,优化 PGS 组成成分和性能;②对 PGS 材料微加工和三维组装,使其顺应性更适合机体组织;③探索应用于更多的生物医学领域,如在脑组织、脊髓组织等中应用。在政府正确导向、合理规范以及广大临床、科研人员的努力下,PGS 生物支架在未来生物工程中一定会发挥巨大的作用。

## 参 考 文 献(References)

[1] Wang Y, Ameer G A, Sheppard B J, et al. A tough biodegradable elastomer[J]. Nature biotechnology, 2002, 20(6): 602-606

[2] Rai R, Tallawi M, Grigore A, et al. Synthesis, properties and biomedical applications of poly (glycerol sebacate) (PGS): A review [J]. Progress in Polymer Science, 2012

[3] Gao J, Crapo P M, Wang Y. Macroporous elastomeric scaffolds with extensive micropores for soft tissue engineering [J]. Tissue engineering, 2006, 12(4): 917-925

[4] Crapo P M, Gao J, Wang Y. Seamless tubular poly (glycerol sebacate) scaffolds: High yield fabrication and potential applications[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2008, 86(2): 354-363

[5] Wang Y, Kim Y M, Langer R. In vivo degradation characteristics of poly (glycerol sebacate)[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2003, 66(1): 192-197

[6] Nijst C L E, Bruggeman J P, Karp J M, et al. Synthesis and characterization of photocurable elastomers from poly (glycerol-co-sebacate) [J]. Biomacromolecules, 2007, 8(10): 3067-3073

[7] Sant S, Hwang C M, Lee S H, et al. Hybrid PGS-PCL microfibrous scaffolds with improved mechanical and biological properties [J]. Journal of tissue engineering and regenerative medicine, 2011, 5(4): 283-291

[8] Engelmayr G C, Cheng M, Bettinger C J, et al. Accordion-like honeycombs for tissue engineering of cardiac anisotropy [J]. Nature materials, 2008, 7(12): 1003-1010

[9] Jean A, Engelmayr G C. Finite element analysis of an accordion-like honeycomb scaffold for cardiac tissue engineering [J]. Journal of biomechanics, 2010, 43(15): 3035-3043

[10] Radisic M, Park H, Martens T P, et al. Pre treatment of synthetic elastomeric scaffolds by cardiac fibroblasts improves engineered heart tissue[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2008, 86(3): 713-724

[11] Marsano A, Maidhof R, Wan L Q, et al. Scaffold stiffness affects the contractile function of three dimensional engineered cardiac constructs[J]. Biotechnology progress, 2010, 26(5): 1382-1390

[12] Neal R A, Jean A, Park H, et al. Three-Dimensional Elastomeric Scaffolds Designed with Cardiac-Mimetic Structural and Mechanical Features[J]. Tissue Engineering Part A, 2012, 19(5-6): 793-807

[13] Lee K W, Wang Y. Elastomeric PGS Scaffolds in Arterial Tissue Engineering[J]. Journal of Visualized Experiments: JoVE, 2011 (50)

[14] Crapo P M, Wang Y. Physiologic compliance in engineered small-diameter arterial constructs based on an elastomeric substrate [J]. Biomaterials, 2010, 31(7): 1626-1635

[15] Patel A, Fine B, Sandig M, et al. Elastin biosynthesis: the missing link in tissue-engineered blood vessels [J]. Cardiovascular research, 2006, 71(1): 40-49

[16] Lee K W, Stolz D B, Wang Y. Substantial expression of mature elastin in arterial constructs[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011, 108(7): 2705-2710

[17] Subramanian A, Krishnan U M, Sethuraman S. Development of biomaterial scaffold for nerve tissue engineering: Biomaterial mediated neural regeneration[J]. J Biomed Sci, 2009, 16(1): 108

[18] Sundback C A, Shyu J Y, Wang Y, et al. Biocompatibility analysis of poly (glycerol sebacate) as a nerve guide material [J]. Biomaterials, 2005, 26(27): 5454-5464

[19] Jeong C G, Hollister S J. A comparison of the influence of material on in vitro cartilage tissue engineering with PCL, PGS, and POC 3D scaffold architecture seeded with chondrocytes[J]. Biomaterials, 2010, 31(15): 4304-4312

[20] Kemppainen J M, Hollister S J. Tailoring the mechanical properties of 3D-designed poly (glycerol sebacate) scaffolds for cartilage applications[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2010, 94 (1): 9-18

[21] Hagandora C K, Gao J, Wang Y, et al. Poly (Glycerol Sebacate): A Novel Scaffold Material for Temporomandibular Joint Disc Engineering[J]. Tissue engineering Part A, 2012, 19(5-6): 729-737

[22] Klassen H J, Ng T F, Kurimoto Y, et al. Multipotent retinal progenitors express developmental markers, differentiate into retinal neurons, and preserve light-mediated behavior[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2004, 45(11): 4167-4173

[23] Neeley W L, Redenti S, Klassen H, et al. A microfabricated scaffold for retinal progenitor cell grafting [J]. Biomaterials, 2008, 29 (4): 418-426

[24] Ghosh F, Wong F, Johansson K, et al. Transplantation of full-thickness retina in the rhodopsin transgenic pig [J]. Retina, 2004, 24(1): 98-109

[25] Pritchard C D, Arnér K M, Neal R A, et al. The use of surface modified poly (glycerol-co-sebacic acid) in retinal transplantation[J]. Biomaterials, 2010, 31(8): 2153-2162

[26] Ghosh F, Neeley W L, Arnér K, et al. Selective removal of photoreceptor cells in vivo using the biodegradable elastomer poly (glycerol sebacate)[J]. Tissue Engineering Part A, 2009, 17(13-14): 1675-1682

[27] Wieland A M, Sundback C A, Hart A, et al. Poly (glycerol sebacate) -engineered plugs to repair chronic tympanic membrane perforations in a chinchilla model [J]. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 2010, 143(1): 127-133

[28] Sundback C A, McFadden J, Hart A, et al. Behavior of poly (glycerol sebacate) plugs in chronic tympanic membrane perforations [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2012

[29] Sun Z J, Chen C, Sun M Z, et al. The application of poly (glycerol-sebacate) as biodegradable drug carrier [J]. Biomaterials, 2009, 30(28): 5209-5214

[30] Sun Z J, Sun C W, Sun B, et al. The Polycondensing Temperature rather than Time Determines the Degradation and Drug Release of Poly (Glycerol-Sebacate) Doped with 5-Fluorouracil [J]. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2012, 23(6): 833-841

[31] Sun Z J, Sun B, Tao R B, et al. A poly (glycerol-sebacate-curcumin) polymer with potential use for brain gliomas[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2012

[32] Tobias I S, Lee H, Engelmayr G C, et al. Zero-order controlled release of ciprofloxacin-HCl from a reservoir-based, bioresorbable and elastomeric device [J]. Journal of Controlled Release, 2010, 146(3): 356-362

[33] Mahdavi A, FerreirMahdavi A, Ferreira L, et al. A biodegradable and biocompatible gecko-inspired tissue adhesive [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008, 105(7): 2307-2312

[34] Pryor II H I, O'Doherty E, Hart A, et al. Poly (glycerol sebacate) films prevent postoperative adhesions and allow laparoscopic placement[J]. Surgery, 2009, 146(3): 490-497

[35] Chen Q Z, Bismarck A, Hansen U, et al. Characterisation of a soft elastomer poly (glycerol sebacate) designed to match the mechanical properties of myocardial tissue[J]. Biomaterials, 2008, 29(1): 47-57

[36] Liu Q, Tian M, Shi R, et al. Structure and properties of thermoplastic poly (glycerol sebacate) elastomers originating from prepolymers with

different molecular weights [J]. Journal of applied polymer sci- ence, 2007, 104(2): 1131-1137

[37] Ifkovits J L, Padera R F, Burdick J A. Biodegradable and radically polymerized elastomers with enhanced processing capabilities [J]. Biomedical Materials, 2008, 3(3): 034104

[38] Hurrell S, Milroy G E, Cameron R E. The degradation of polyglycolide in water and deuterium oxide. Part I: the effect of reaction rate[J]. Polymer, 2003, 44(5): 1421-1424

[39] Böstman O M, Laitinen O M, Tynninen O, et al. Tissue restoration after resorption of polyglycolide and poly-laevo-lactic acid screws [J]. Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, 2005, 87 (11): 1575-1580

[40] Subramanian A, Krishnan U M, Sethuraman S. Fabrication of uniaxially aligned 3D electrospun scaffolds for neural regeneration [J]. Biomedical Materials, 2011, 6(2): 025004

[41] Damadzadeh B, Jabari H, Skrifvars M, et al. Effect of ceramic filler content on the mechanical and thermal behaviour of poly-l-lactic acid and poly-l-lactic-co-glycolic acid composites for medical applications [J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2010, 21(9): 2523-2531

[42] Zhang D, Kandadai M A, Cech J, et al. Poly (L-lactide)(PLLA)/multiwalled carbon nanotube (MWCNT) composite: characterization and biocompatibility evaluation [J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2006, 110(26): 12910-12915

[43] Radford M J, Noakes J, Read J, et al. The natural history of a bioabsorbable interference screw used for anterior cruciate ligament reconstruction with a 4-strand hamstring technique [J]. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery, 2005, 21(6): 707-710

[44] Walton M, Cotton N J. Long-term in vivo degradation of poly-L-lactide (PLLA) in bone[J]. Journal of biomaterials applications, 2007, 21 (4): 395-411

[45] Eshraghi S, Das S. Mechanical and microstructural properties of polycaprolactone scaffolds with one-dimensional, two-dimensional, and three-dimensional orthogonally oriented porous architectures produced by selective laser sintering [J]. Acta Biomaterialia, 2010, 6(7): 2467-2476

[46] Lam C X F, Hutmacher D W, Schantz J T, et al. Evaluation of polycaprolactone scaffold degradation for 6 months in vitro and in vivo[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2008, 90 (3): 906-919

[47] Lam C X F, Savalani M M, Teoh S H, et al. Dynamics of in vitro polymer degradation of polycaprolactone-based scaffolds: accelerated versus simulated physiological conditions [J]. Biomedical Materials, 2008, 3(3): 034108

[48] Taguchi K, Taguchi S, Sudesh K, et al. Metabolic pathways and engineering of PHA biosynthesis[J]. Biopolymers, 2002, 3: 217-247

[49] Williams S F, Martin D P. Applications of PHAs in medicine and pharmacy[J]. Biopolymers, 2002, 4: 91-127

[50] Rai R, Keshavarz T, Roether J A, et al. Medium chain length polyhydroxyalkanoates, promising new biomedical materials for the future [J]. Materials Science and Engineering: R: Reports, 2011, 72 (3): 29-47

[51] Poirier Y, Nawrath C, Somerville C. Production of polyhydroxyalkanoates, a family of biodegradable plastics and elastomers, in bacteria and plants[J]. Nature Biotechnology, 1995, 13(2): 142-150

[52] Sodian R, Sperling J S, Martin D P, et al. Technical report: fabrication of a trileaflet heart valve scaffold from a polyhydroxyalkanoate biopolyester for use in tissue engineering [J]. Tissue engineering, 2000, 6(2): 183-188

[53] Chen Q Z, Ishii H, Thouas G A, et al. An elastomeric patch derived from poly (glycerol sebacate) for delivery of embryonic stem cells to the heart[J]. Biomaterials, 2010, 31(14): 3885-3893

[54] Widmer M S, Gupta P K, Lu L, et al. Manufacture of porous biodegradable polymer conduits by an extrusion process for guided tissue regeneration[J]. Biomaterials, 1998, 19(21): 1945-1955

[55] Evans G R D, Brandt K, Widmer M S, et al. In vivo evaluation of poly (L-lactic acid) porous conduits for peripheral nerve regeneration [J]. Biomaterials, 1999, 20(12): 1109-1115

[56] Hadlock T, Sundback C, Hunter D, et al. A polymer foam conduit seeded with Schwann cells promotes guided peripheral nerve regeneration[J]. Tissue engineering, 2000, 6(2): 119-127

[57] Den Dunnen W F A, Van der Lei B, Schakenraad J M, et al. Poly (DL-lactide-?-caprolactone) nerve guides perform better than autologous nerve grafts[J]. Microsurgery, 1996, 17(7): 348-357

[58] Robinson P H, Van Der Lei B, Hoppen H J, et al. Nerve regeneration through a two-ply biodegradable nerve guide in the rat and the influence of ACTH4-9 nerve growth factor[J]. Microsurgery, 2005, 12(6): 412-419

[59] Langone F, Lora S, Veronese F M, et al. Peripheral nerve repair using a poly (organo) phosphazene tubular prosthesis [J]. Biomaterials, 1995, 16(5): 347-353

[60] Pego A P, Poot A A, Grijpma D W, et al. Copolymers of trimethylene carbonate and ε -caprolactone for porous nerve guides: synthesis and properties[J]. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2001, 12(1): 35-53

[61] Den Dunnen W F A, Van der Lei B, Robinson P H, et al. Biological performance of a degradable poly (lactic acid-ε -caprolactone) nerve guide: Influence of tube dimensions[J]. Journal of biomedical materials research, 2004, 29(6):