

聚乳酸/羟基磷灰石复合材料

姚芳莲 王浩 陈炜 孟继红 姚康德*

(天津大学化工学院 天津 300072)

摘要 聚乳酸/羟基磷灰石材料作为一种新型的复合材料,具有生物活性、可吸收性和降解性,在生物医学领域有广泛应用。本文介绍了该复合材料的制备、力学性能、界面相容性、降解行为和生物相容性。

关键词 聚乳酸 羟基磷灰石 复合材料

Research and Development of Polylactide Hydroxyapatite Composites

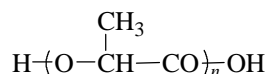
Yao Fanglian, Wang Hao, Chen Wei, Meng Jihong, Yao Kangde

(School of Chemical Technology and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract Polylactide/hydroxyapatite materials, as a class of composites, which have good bioactivity, absorbability and biodegradability and promising applications in biomedical fields, are receiving more and more attentions. In this paper, some recent research developments on the preparation, mechanical properties, interface compatibility, degradation behavior, biocompatibility of PLA/HA composites are introduced.

Key words Polylactide, Hydroxylapatite, Composites

聚乳酸(PLA)无毒、无刺激性,具有良好的生物相容性和生物降解特性,是 FDA 认可的一类生物材料。它在体内代谢的产物是乳酸、CO₂ 和 H₂O,不会在体内重要器官聚集,对生物体没有不良影响。其结构式如下:



常用的聚乳酸产品是聚左旋乳酸(PLLA)和聚消旋乳酸(PDLLA)两种,它们的性能差别很大。结晶态的 PLLA 具有较高的力学强度,但降解速度缓慢,可在体内长期存留,它们价格昂贵,在普通 X 线下不能显影,只能依靠 CT、MRI 检测植入情况,不利于术后观察。非晶态的 PDLLA 的降解则较快,初始强度和强度维持时间不足,且有一定的并发症,不能很好地用于松质骨骨折的内固定^[1]。

羟基磷灰石(HA)是自然骨的主要成分,约占人体骨重量的 60%左右,一直被公认是材料在硬或软体组织连接中起关键作用的物质。其晶体的结构式为: Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂。合成 HA 在组成成分和结构上与自然骨组织的钙盐一致;在生物学特性方面,它具有极好的生物活性、骨传导性,能为新骨的形成提供生理支架作用,与骨组织形成直接的骨性结合。但它在张力方面表

姚芳莲 女, 38 岁, 博士, 副教授, 现从事功能高分子和生物高分子研究。*联系人, E-mail: yaofanglian@tju.edu.cn

2002-11-12 收稿, 2003-04-01 修回

现出脆性, 没有足够的强度和疲劳承受力, 易断裂, 加工性能差, 不适合单独作为骨折内固定材料使用^[2]。

将 PLA 和 HA 复合制成生物降解复合材料, 是希望把两者的优点集于一体, 一方面对聚乳酸作为内固定材料使用时的初始力学强度及强度衰减速度进行调控, 满足骨折内固定材料的机械强度要求; 另一方面使没有生物活性的聚合物材料具有生物活性和骨结合能力, 符合骨组织工程的生物学要求。

1 PLA/HA 复合材料的制备及力学性能

PLA/HA 复合材料的制备方法主要有: (1)熔融共混(MB)法: HA 粉末经表面处理后加入 PLA 中, 在高于 PLA 玻璃化温度或软化温度的条件下共混; (2)溶液-超声分散(SUD)法: 先将 PLA 溶解在适当的溶剂中, 然后加入经过处理的 HA 粉末, 通过搅拌和超声波作用使 HA 粒子均匀分散在 PLA 溶液中, 最后除去溶剂; (3)原位共聚法: 在丙交酯开环聚合前将 HA 加入, 在一定温度和高真空状态下由引发剂引发聚合制得。

廖凯荣等^[3]分别以 MB 法和 SUD 法制备了 PDLA/HA 复合材料, 并用取向模压技术制得弯曲强度最高可达 175MPa 的圆棒($f=3.2\text{mm}$)。他们指出, 两种方法均使 PDLA 的相对分子质量降低 25%~28%。溶液共混得到的复合物, HA 粒子在 PDLA 基质中分布均匀且无团集现象; 而熔融共混得到的复合物, HA 粒子在 PDLA 基质中分布不均并有明显的团集现象。但溶液共混复合必须彻底除去残留溶剂, 否则影响材料的力学性能及其使用。从图 1 可以看出, 65°C 模压下棒材的弯曲强度显著比 90°C 模压的高; 模压温度相同时, MB 法制备的复合物的弯曲强度高于相应的 SUD 法制备的复合物, 复合物中 HA 的质量含量对材料的力学强度也有显著影响。MB 法制备的复合物中, 当 $w(\text{HA})$ 为 5% 时, 其弯曲强度达最大值且高于纯 PDLA 的相应值; 而 SUD 法制备的复合物中, 弯曲强度最大值对应的 $w(\text{HA})$ 为 10%~15%。

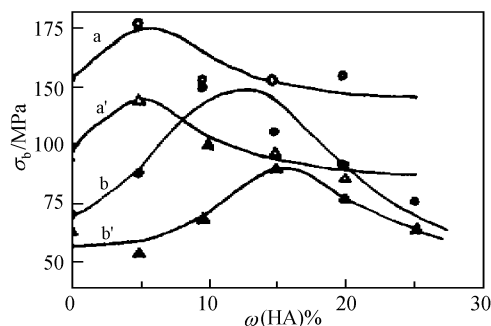


图 1 PDLA/HA 棒材的弯曲强度

Fig.1 Bending strength of PDLA/HA rods

复合物制备方法: a, a'为 MB 法; b, b'为 SUD 法

模压温度: a, b 为 65°C; a', b'为 90°C

原位共聚法制得的 PLLA/HA 材料中两类材料之间存在化学结合力, 复合材料有较高的压缩强度和抗张强度; 该复合方式改善了纤维增强聚乳酸、聚乳酸表面涂层 HA 所存在的界面结合力差的问题^[4]。全大萍等^[5]系统讨论了原位共聚法制备 PDLA/HA 复合材料过程中 HA 的比

例和粒径对 PDLLA 的分子量及复合材料力学性能的影响。为排除因分子量差异过大而难以比较 HA 的含量对复合材料力学性能的影响,他们控制丙交酯单体和引发剂摩尔比 $[M]/[I]$ 在一适当范围,所得材料的初始力学性能结果如表 1 所示。从表 1 可以看出,随着 HA 含量的增加,复合材料的弯曲强度、剪切强度先增加后下降,最高弯曲强度为 90MPa,剪切强度为 72.0MPa。他们进一步指出,为保证 PDLLA 具有较高的分子量,HA 的比例应控制在 15%~30% 范围内,粒径应小于 15 μm 。

表 1 PDLLA/HA 复合材料的初始力学性能^[5]
Tabl.1 The starting mechanical properties of PDLLA/HA composites^[5]

$[M]/[I]$ HA/(wt)%	M_v	S_b/MPa	t_s/MPa	E_b/GPa
2000 0	23.0×10^4	81.3 ± 4.2	54.2 ± 2.8	3.1 ± 0.7
4000 15	20.0×10^4	89.5 ± 7.6	71.5 ± 4.5	4.5 ± 1.0
6000 30	24.5×10^4	90.0 ± 6.8	72.0 ± 4.2	6.9 ± 0.8
6000 50	17.5×10^4	53.3 ± 3.7	44.3 ± 3.7	8.0 ± 1.2
6000 30 ^[a]	11.0×10^4	42.5 ± 4.1	31.0 ± 4.3	5.6 ± 1.1
6000 30 ^[b]	3.4×10^4	16.2 ± 2.3	11.2 ± 2.5	3.0 ± 0.8

S_b : 弯曲强度; t_s : 剪切强度; E_b : 弯曲模量; [a]: HA<4.5 μm (800 $^\circ\text{C}$ 锻烧);

[b]: HA<4.5 μm (60 $^\circ\text{C}$ 未锻烧); 其它组分中 HA<15 μm (800 $^\circ\text{C}$ 锻烧)

Shikinami 等^[6]用机械共混法制得了超高力学性能的可吸收 PLLA/HA 复合材料。材料的弯曲强度达 270MPa, 远高于用于皮质骨固定的材料要求(弯曲强度大于 100MPa), 其弯曲模量也几乎与用于皮质骨固定的材料要求相同。他们已将此材料投入了实际的应用中。

Kasuga 等^[7]报道了 HA 纤维与 PLLA 的复合, 试验表明, 只要引入少量的 HA 纤维, 材料的弹性模量就有显著提高, 而材料的弯曲强度则几乎不变。随着 HA 纤维含量的增加, 材料最大应变下降且脆性上升。

Deng 等^[8]通过一种溶剂浇铸法制得了纳米 HA/PDLLA 复合材料, 观察表明, 聚合物基质与纳米 HA 晶体紧密结合, 材料的抗张强度由于 HA 的加入而提高, 屈服应力却没有因纳米 HA 晶体的存在而下降。

李亚军等^[9]将羟基磷灰石、聚乳酸和造孔剂混合在一起, 通过控制造孔剂的粒度, 制得了孔隙直径为 100~500 μm 的多孔 PDLLA/HA 复合材料。他们的研究表明, 该结构能够提高聚乳酸的力学性能和引导成骨特性, 且对羟基磷灰石的过快降解具有控制作用, 从而保证骨组织恢复速度与材料降解速度一致。

2 PLA/HA 复合材料的界面相容性

复合材料中有机相与无机相之间的界面相容性是决定复合材料力学强度的重要因素, 界面之间强的结合力往往使复合材料具有优良的力学性能, 这一点已引起相当的重视^[10,11]。

极性的 HA 粒子与非极性的 PLA 基质间难于产生相互作用, 界面结合有待改善; 通常选用的微米级 HA 粒子在 PLA 溶液中会逐渐沉降, 使得无机相在有机基质间难于均匀分散^[12]。程俊秋等^[13]指出, 纳米粒子具有高比表面积、高表面自由能、与聚合物的截面粘接强度高等优点, 将纳米 HA 粒子填充入 PLA 中, 可望获得特别的界面结合效果并增强增韧, 大大提高材料的综

合性能。但纳米粒子易于团聚是需解决的主要难点。

为了提高 HA 粒子在 PLA 基质中的分散性和增强两者界面间的粘结力, 薄颖慧等^[14]用 PDLLA、棕榈酸和三甲基一氯硅烷分别对 HA 进行表面改性, 改善了 HA 粒子表面与有机介质相间的相容性, 其中尤以 PDLLA 改性的效果最好。全大萍等^[15,16]在制备 PDLLA/HA 复合材料前, 先后用硅烷(A-174)、聚丙烯酸(PAA)偶联剂对 HA 进行表面处理, 结果表明偶联剂改变了 HA 的表面性质和聚集状态, 并使复合材料的界面层结构发生了变化, 导致复合材料玻璃化转变温度升高及力学性能改善, 如图 2 所示。

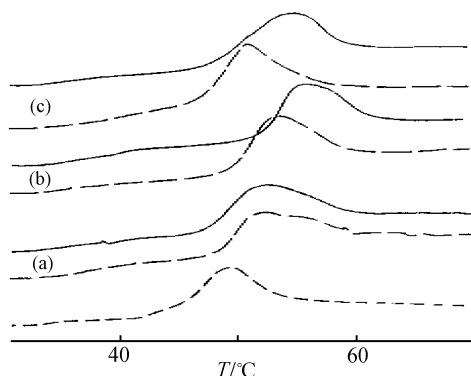


图 2 PDLLA(点)与 PDLLA/HA 复合材料的 DSC 曲线
Fig.2 DSC curves of PDLLA(dot) and PDLLA/HA composites
虚线: 15(wt)%HA; 实线: 30(wt)%HA
(a)PDLLA/HA; (b)PDLLA/A-174-HA; (c)PDLLA/PAA-HA

从图中可以看出, PDLLA/PAA-HA、PDLLA/A-174-HA 复合材料在玻璃化转变过程中均出现一强吸收峰, 且随着 HA 含量的增加, 吸收峰向高温方向移动, 这主要是由于偶联剂使得复合材料中相间界面作用增强, PDLLA 大分子链段运动受到制约所引起的。而 PDLLA/HA 复合材料中随着 HA 含量的增加, 吸收峰的大小及位置基本未发生变化, 这是由于疏松的大颗粒 HA 与 PDLLA 基质之间缺乏界面作用力, PDLLA 大分子链段的运动并未受到阻碍。

3 PLA/HA 复合材料的降解行为

PLA/HA 复合材料的体外降解行为是评价材料的初始力学强度和强度衰减速率是否适合于用作骨折内固定材料的重要依据。复合材料降解的影响因素很多, 且难以控制, 故降解实验数据极为分散, 对比困难。

PDLLA/HA 复合材料的生物降解率、吸水率和失重率均明显低于单纯 PDLLA 材料, 降解速度减慢^[17]。这一方面可提高材料的强度维持时间, 另一方面也可避免短期内大量降解产物释放, 从而可提高材料的生物相容性。廖凯荣等^[18]的研究结果显示 HA 对 PDLLA 的降解有较大抑制作用, 材料的力学强度保持时间比纯 PDLLA 长。纯 PLA 材料的“双态降解”现象在 PDLLA/HA 复合材料中同样出现。PDLLA 的降解符合一级反应动力学, HA 的存在对降解反应级数没有影响; 但复合材料中的 PDLLA 的降解速率常数均比纯 PDLLA 小, 从降解速率常数计算的半衰期即分子量下降一半所需的时间则比纯 PDLLA 的长, 见表 2。

表 2 不同 HA 质量分数的复合物的降解速率常数 k 和半衰期 $t_{1/2}$
Tab.2 The degradation rate constants k and $t_{1/2}$ of PDLLA in composites with different mass concentration of HA

项 目	w(HA)/%				
	0	5	10	15	20
$k \times 10^3/\text{周}^{-1}$	7.13	5.80	5.20	3.40	4.07
$t_{1/2}/\text{周}$	9.7	12.0	13.3	20.4	17.0

Furukawa 等^[19]将超高强度 HA/PLLA 复合材料置于缓冲液、兔肌肉和骨组织中,进行了生物降解行为研究。研究表明,该复合材料的弯曲强度维持在 200MPa 以上 25 周,150MPa 以上 52 周;分子量在 8 周后降低到初始分子量的 45%,52 周后降到初始分子量的约 10%。材料在不同植入部位的降解结果为:体外降解最慢,肌肉内居中,骨内最快,骨组织内细胞反应更严重^[20]。

全大萍等^[21]研究发现 PDLLA/HA 复合材料在体内外降解中分子量、力学性能首先大幅度下降,重量损失滞后,体内降解速率稍快于体外,但均为简单本体水解;碱性的 HA 缓冲了 PLA 的酸性降解产物,有可能减轻或消除 PLA 降解产生过量的酸性产物而引起的非感染性炎症,调控材料的降解速率。

4 PLA/HA 复合材料的生物相容性

为促进聚乳酸与骨组织的早期结合,Verheyen 等^[22]将 HA 等离子喷涂在 PLLA 表面,厚度达 50 μm 。组织化学分析证明了 HA 的作用类似一种物理屏障,减慢了水分子等降解介质的进入和降解产物的释放速率。他们还证明 HA 涂层由于被组织内细胞吞噬、体液溶解,材料表面产生了一些不规则洞穴,因而促进了材料与组织的结合。他们还进一步指出^[4],HA 与 PLLA 复合后,材料具有了一定程度的骨结合能力,这种骨结合能力可使应力在材料-骨界面均匀分布,有利于内固定的稳定,也增强了材料的生物学活性,提高了复合材料的生物相容性。

有研究指出^[23]:HA 既可从三维方向均匀增强材料强度,也使复合材料在普通 X 射线下显影,价格便宜,克服了 SR-PGA、SR-PLLA 等只能从单一方向增强材料强度和只能依靠 CT、MRI 检测植入情况的缺点。组织学观察见材料周围有明显新骨生成,新骨表面有活跃的成骨细胞,材料在髌部与骨组织直接接触,无纤维膜分隔,说明加入 HA 后,HA 溶解产生的 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 可沉积在界面与钙化骨基质形成骨性结合,对新骨的形成和骨结合能力有一定程度的促进作用。

郭晓东等^[1]利用自行研制的 PDLLA/HA 复合材料进行了一系列生物相容性实验,包括 Ames 试验、溶血试验、凝血试验和肌肉、骨内长期植入试验等。结果证明 PDLLA/HA 材料无毒性、无刺激性和致突变性,不会引起溶血或凝血,具有很好的生物相容性。

Roether 等^[24]采用淤浆浸渍(slurry-dipping technique)和 EPD(electrophoretic deposition technique)两种非常有价值的工艺,开发制得了具有生物活性和可吸收性的 PDLLA/HA 玻璃复合材料。他们研究发现,经过乙醇预处理后,降低了 PDLLA 的疏水性;生物活性玻璃稳定、均一地在 PDLLA 泡沫表面涂层,并适当地渗入聚合物多孔网状结构中。随后进行的模拟人体实验证实,羟基磷灰石涂层厚度随着时间的推移迅速增加。这种 PDLLA/HA 复合材料的生物高活性显示出它在硬和软骨架组织工程中的巨大应用潜力。

5 结语

综上所述, PLA/HA 复合材料既具有良好的力学性能和生物活性, 又具有可吸收性和降解性, 从实验室到临床研究都有很大的进展, 有望代替目前广泛使用的金属材料, 是一种有很大发展前途的新型内固定材料。但是, 这类材料由于作为填充体的 HA 粉体与 PLA 基体两者间的界面结合力较弱, 在应用时其复合界面处首先遭到破坏, 导致其机械强度丧失过快, 这也是它未能得到广泛应用的重要原因。因此, 改善 HA 与 PLA 之间的界面相容性和分散性, 且不引入有害物质成为制备 PLA/HA 复合材料的关键技术。进一步的研究应集中于降低该材料的生产成本和根据客观需要设计新的微观结构(如分级多孔和分级涂层结构), 从而使材料具有更优越的性能。

参考文献

- [1] 郭晓东, 郑启新, 杜靖远 等. 生物医学工程学杂志, 1999, 16(2): 135~139.
- [2] 刘 芳, 贾德民, 王迎军. 生物医学工程学杂志, 2001, 18(3): 448~450.
- [3] 廖凯荣, 卢泽俭, 薄颖慧. 中山大学学报(自然科学版), 2000, 39(6): 59~63
- [4] C C P M Verheyen, J R De Wijn, C A V Blitterswijk et al. J. Biomed. Mater. Res., 1993, 27(4): 433~444.
- [5] 全大萍, 卢泽俭, 李世普 等. 中国生物医学工程学报, 2001, 20(6): 485~488, 515.
- [6] Y Shikunami, M Okuno. Biomaterials, 1999, 20: 859~877.
- [7] T Kasuga, Y Ota, M Nogami et al. Biomaterials, 2001, 22: 19~23.
- [8] X Deng, J Y Hao, C S Wang. Biomaterials, 2001, 22: 2867~2873.
- [9] 李亚军, 阮建明. 中南工业大学学报, 2002, 33(3): 261~265.
- [10] Q Liu, J R De Wijn, D Bakker et al. J. Mater. Sci.: Mater. in Med., 1996, 7(9): 551~557.
- [11] Q Liu, J R De Wijn, D Bakker et al. J. Mater. Sci.: Mater. in Med., 1998, 9(1): 23~30.
- [12] R Y Zhang, X Ma Peter. J. Biomed. Res., 1999, 44(4): 446~455.
- [13] 程俊秋, 段 可, 翁 杰 等. 化学研究与应用, 2001, 13(5): 517~520.
- [14] 薄颖慧, 廖凯荣, 卢泽俭 等. 中山大学学报(自然科学版), 1999, 38(3): 43~47.
- [15] 全大萍, 李世普, 袁润章 等. 复合材料学报, 2000, 17(4): 114~118.
- [16] 全大萍, 廖凯荣, 卢泽俭 等. 复合材料学报, 2001, 18(2): 22~26.
- [17] 郭晓东, 郑启新, 杜靖远 等. 中国生物医学工程学报, 2001, 20(1): 23~27, 20.
- [18] 廖凯荣, 赵剑豪, 罗丙红 等. 中山大学学报(自然科学版), 2001, 40(1): 44~47.
- [19] T Furukawa, Y Matsusue, T Yasunaga et al. Biomaterials, 2000, 21: 889~898.
- [20] 郭晓东, 郑启新, 杜靖远 等. 中国生物医学工程学报, 2001, 20(3): 200~205.
- [21] 全大萍, 卢泽俭, 廖凯荣 等. 功能高分子学报, 2000, 13: 41~45.
- [22] C C P M Verheyen, W J A Dhert, P L C Petit et al. J. Biomed. Mater. Res., 1993, 27(4): 775~781.
- [23] 郑启新, 郭晓东, 杜靖远 等. 中国生物医学工程学报, 2000, 19(2): 217~222.
- [24] J A Roether, A R Boccaccini, L L Hench et al. Biomaterials, 2002, 23: 3871~3878.