

低温等离子体表面处理技术在生物医用材料中的应用*

冯祥芬 谢涵坤 张菁

(东华大学理学院 上海 200051)

摘要 合成高分子材料无法完全满足作为生物医用材料所需要的生物相容性和高度的生物功能要求,为解决上述问题,文章介绍了一种表面处理方法——等离子体表面改性技术以其特有的优点在生物医用材料中的应用情况.通过等离子体处理后,能够在高分子材料表面固定生物活性分子,达到作为生物医用材料的目的.

关键词 高分子材料,生物医用材料,等离子体表面改性技术

LOW-TEMPERATURE PLASMA TECHNIQUES IN SURFACE MODIFICATION OF BIOMATERIALS

FENG Xiang-Fen XIE Han-Kun ZHANG Jing

(School of Science , Donghua University , Shanghai 200051 , China)

Abstract Since synthetic polymers usually can not meet the biocompatibility and bio-functional demands of the human body, surface treatment is a prerequisite for them to be used as biomaterials. A very effective surface modification method, plasma treatment, is introduced in this paper. By immobilizing the bio-active molecules with low temperature plasma, polymer surfaces can be modified to fully satisfy the requirements of biomaterials.

Key words polymer, biomaterials, plasma surface modification techniques

1 引言

生物医用材料是指用于医疗的能植入生物体或能与生物组织相结合的材料.因此作为生物医用材料,除了要具有一定的功能特性和力学性能外,还必须满足生物相容性的基本要求.否则生物体会对材料产生排异反应,材料也会对生物体产生不良影响,如引起炎症、癌症等.一般说来,纯合成材料是不可能同时满足这些要求的.由于生物材料和生物体接触时主要是在表面,因此可以对人工合成的生物材料进行表面改性.其方法主要有两种:一种是将功能材料与生物相容性好的材料复合在一起;另一种是对功能材料进行表面改性,从而使其具备良好的生物相容性.

表面改性方法包括化学的和物理的方法.通常化学方法比较繁琐,且大量应用有毒化学试剂,容易对环境造成严重污染,对人体也有极大危害.与其相比,低温等离子体表面处理技术具有工艺简单、操作简便、易于控制、对环境无污染等优点,正日益受到

人们的青睐.低温等离子体中含有各种活性粒子:电子、离子,各种激发态的原子、分子及自由基等.在这些活性粒子的作用下,材料的表面性质将会发生改变.等离子体表面改性技术的特点是(1)它对材料表面的作用深度仅数百埃,不会影响基体材料的性质;(2)能够处理各种形状的表面;(3)有较强的杀菌作用.因此低温等离子体技术是生物医用材料较为理想的表面处理技术.

2 低温等离子体表面改性技术

低温等离子体是由大量正负带电粒子和中性粒子组成,并表现出集体行为的一种准中性气体,在实验室里一般是通过气体放电产生的.一个典型的等离子体发生装置如图1所示.

按物理性质,低温等离子体大致有三种:(1)热等离子体(或近局域热力学平衡等离子体)(2)冷等

* 上海市自然科学基金(批准号:E99)、国家留学回国人员基金资助项目

2001-04-09 收到初稿,2001-06-04 修回

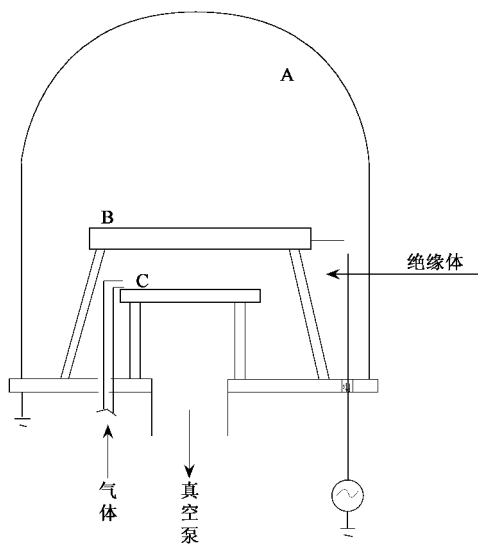


图1 等离子体发生装置示意图(A——真空室, B——rf电极, C——基电极)

离子体(非平衡等离子体)(3)燃烧等离子体.非平衡态的等离子体的特点是,其电子和离子各自分别处于平衡态,但电子温度可以很高,而离子和原子之类的重粒子温度却非常低.比如在辉光放电的反应管中,其内部电子温度 T_e 可达到 10eV (相当于 $1 \times 10^5\text{K}$),而离子温度 T_i 只有数百K.这意味着一方面电子具有足够高的能量使反应物分子激发、离解和电离,另一方面反应体系又得以保持低温,乃至接近室温.这样一来,不仅设备投资少,省能源,在普通的实验室里易于实现,而且,特别适宜于对不耐高温的生物医用高分子材料的表面改性.

冷等离子体电子的能量一般约为几个到几十个电子伏特,高于聚合物中常见的化学键能.因此,等离子体可以有足够的能量引起聚合物内的各种化学键发生断裂或重组,表现在大分子的降解,材料表面和外来气体、单体在等离子体作用下发生反应.

近年来,等离子体表面改性技术在医用材料改性上的应用已成为等离子体技术的一个研究热点.低温等离子体对材料表面改性可分为两类:等离子体聚合和等离子体表面处理.等离子体聚合是利用放电把有机类气态单体等离子化,使其产生各类活性种,由这些活性种之间或活性种与单体之间进行加成反应形成聚合膜.而等离子体表面处理是利用非聚合性无机气体(Ar 、 N_2 、 H_2 、 O_2 等)的等离子体进行表面反应,通过表面反应在表面引入特定官能团,产生表面侵蚀,形成交联结构层或生成表面自由基.在经等离子体活化而成的表面自由基位置,能进一

步反应产生特定官能团,如氢过氧化物^[2].较为普遍的是在材料表面导入含氧官能团^[3],如 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OOH}$ 等.还有人在材料表面引入了胺基^[4].在材料表面生成自由基或引入官能团后,就可与其他高分子单体反应进行接枝(即材料表面形成的自由基或官能团引发单体分子与之发生作用)或聚合,或直接在材料表面固定生物活性分子.

低压气体放电的环境,特别是高能电子及离子和自由电子、自由基的存在,提供了常规化学反应器中所没有的化学反应条件,既能使原气体中的分子分解,又可以使许多有机物单体产生聚合反应.等离子体聚合可提供超薄、均匀、耐磨的连续薄膜,而且具有较好的粘附性,其他性能也优于化学法制备的聚合膜.

3 低温等离子体技术在生物医用材料表面改性中的应用

作为生物医用材料,除了要满足特定功能外,还必须具备生物相容性.生物相容性包括血液相容性和组织相容性两部分.前者表示材料与血液之间相互适应的程度,而后者反映材料与除了血液以外的其他组织之间相互适应的能力.大量实验表明,低温等离子体技术确实能有效地改善生物医用材料的血液相容性和组织相容性.

3.1 血液相容性

对植入生命体内的材料的一个重要的要求就是它能与血液相容而不会引起血凝、毒性和免疫反应.这样的材料称为血液相容性材料.材料表面和血液接触后,首先是血浆蛋白立即被吸附到材料表面,然后经过一系列的生物效应,最后导致血小板不可逆的聚集而形成血栓(见图2).

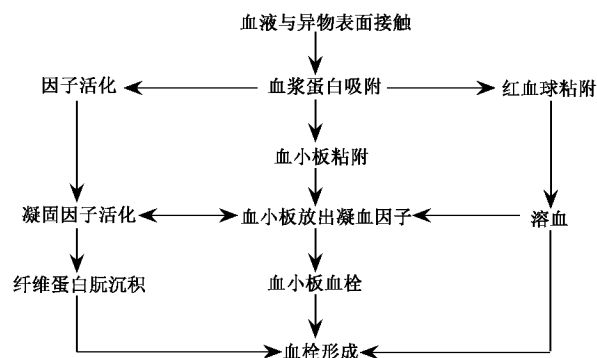


图2 血液与生物材料相互作用形成血栓的机理

理想的血液相容性聚合物材料应当没有如下特征：

- (1) 聚合物释放一些成分或它的降解产物进入血液,引起血凝结、炎症、致癌和毒性反应；
- (2) 聚合物缺乏机械柔韧性,从而引起血流中的湍动,结果会出现血小板活性和炎症反应以及血栓；
- (3) 聚合物会引发炎症反应和滞后感染。

由此看到,血液相容性是聚合物性质的多参量函数。在这个意义上,制备理想的血液相容性聚合物具有相当高的难度。因此,如何改善和提高材料的血液相容性和抗凝血性能仍是基础研究和材料制备的关键问题。在制造心脏瓣膜,体外血液循环器件,人工血管和其他接触血液的医疗器件方面都迫切需要抗凝血材料。抗凝血材料的研究被认为是生物材料研究水平的重要标志。

由于生物材料和血液接触主要是在材料的表面上,所以研制抗凝血材料的主要工作是对材料表面进行合成设计。常用的方法是对材料进行表面修饰,如在聚合物表面涂覆血液相容性良好的有机薄膜或直接在材料表面固定抗血栓物质如肝素。肝素是一种应用很广的抗凝血材料,关键在于用什么方法把它牢牢地结合在高分子材料的表面。经研究,离子型或共价键的结合是有效的方法。但许多高分子材料不具有能直接固定生物活性分子的官能团,因此必须在材料表面赋予这种官能团。应锡璋等^[5]采用低温等离子体接枝技术,使肝素以共价键形式直接固定在高分子(聚氨酯、聚乙烯等)表面,制成具有光滑白雾状的抗凝血界面。对内壁接枝肝素的抗凝血血管进行凝血因子的检测表明,接枝具有显著的抗凝血功能,而且管内壁固定着的肝素不易脱落。万程等^[6]用氩等离子体对聚氨酯(PU)进行表面处理,然后放入60℃的肝素溶液中4h,使肝素能以共价键的形式接枝上去。PU在等离子体高能粒子的轰击下,产生许多自由基并引入含氧的极性基团,有可能通过这些极性基团和肝素发生反应。Young等人^[3]在聚对苯二甲酸乙二酯(PET)表面等离子体接枝丙烯酸(AA)后,再利用表面的羧基官能团与聚乙烯氧(PEO)耦合。PET表面的胺基能够把肝素或胰素共价固定在材料表面。体外血液相容性实验表明,在PET表面固定了肝素或胰素后,能够抑制血小板的粘附和活化,以及血浆蛋白的活性,因此改性后的PET具有良好的抗血栓性。

除固定化肝素外,用等离子体沉积包覆对材料进行表面处理也能达到改善材料血液相容性的目

的。比如活性碳可用于血液透析,但是纯碳的释放会导致血凝结和血细胞损伤。活性碳颗粒表面通过等离子体沉积工艺包敷一层六甲基二硅醚(HMDS)薄膜之后,再用狗、绵羊的血液渗透,通过两种活性碳的实心柱实验证实, HMDS膜可以有效地减少血细胞损伤和血小板衰亡^[7]。此外,也可通过高分子结构的变化来改变血液相容性。Lin等人^[8]发现用等离子体聚合法得到的二甲基硫酸盐和三异丙基亚磷酸盐的共聚物的血液相容性优于三异丙基亚磷酸盐聚合物。

血液组分大部分为水,材料的血液相容性很大程度上表现为亲水性。等离子体沉积膜显示出独特的优势。在等离子体作用过程中,发生特定的化学反应形成聚合物膜,其亲水基团(如—OH、—COOH等)往往暴露在外,使得薄膜表现出良好的亲水性。这一性质为膜所固有,不受血液浓度和粘度变化的影响。

3.2 组织相容性

组织相容性是指机体组织与外来物的相容程度,它包括两方面的含义:一方面是机体对外来物的反应;另一方面是外来物对机体的影响。

机体对外来物具有本能的排异性。任何异物,即使是无毒的高分子材料进入机体,也必然会受到排斥,引起程度不同及持续时间不同的反应。决定高分子材料最终是否能被机体接受的因素,一个是高分子材料自身的化学稳定性,另一个是高分子材料与机体组织的亲和性。另外,要求材料对基体不会产生不良影响,如引起炎症、过敏、致畸、癌症等反应。组织相容性涉及的对象是组织和细胞。组织相容性高分子的合成设计和血液相容性高分子的要求一样,也是基于疏水性、亲水性、它们的微相分离结构以及表面改性。

当生物材料和活体相接触时,材料内一些低分子物质(如增塑剂、稳定剂、引发剂和未反应的单体等)的渗出会对人体产生许多不良的反应。为此必须使材料表面不仅生物相容性好,而且须具有一定的屏障层,以防止这些物质渗入体内或血液内。Chang等人^[9]对PP、PET、PVC、硅橡胶和聚丙烯酸甲酯(PMA)分别进行Ar等离子体交联或乙烯等离子体覆盖处理,结果表明不纯物的渗出可减少90%。

聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)早在20世纪40年代就被用作隐形眼镜材料。但是PMMA的亲水性不佳,氧气通透性差,这些缺陷导致佩带者感觉不适。安田等^[10]利用乙炔、水、氮气生成的等离子体聚合膜涂覆在甲基丙烯酸甲酯接触透镜上,可提高材料的

亲水性,减少透镜与角膜上皮细胞的粘连.他们将等离子体处理后的接触透镜装在兔子的眼睛上,能够连续三个月维持透明度,而未损伤角膜. Shan - hui Hsu 等人^[11]在聚氨酯(PU)表面接枝丙烯酸以增进细胞在材料表面的粘附、生长.聚氨酯具有较好的生物相容性和机械性能,可以用作人工血管,但细胞在PU表面的粘附能力比较差.丙交酯是一种生物可降解材料,被用于组织工程材料. Shan - hui Hsu 等人用等离子体方法在PU上接枝丙交酯后进行体外细胞粘附实验,发现成纤维细胞和皮肉细胞在接枝后的PU表面粘附能力都明显提高,且细胞在接枝后的PU表面比较分散,而细胞的分散程度影响细胞的粘附和生长能力.细胞的粘附能力、吸附速率提高的原因是由于接枝后的PU表面含有的羧基官能团增多,材料表面的羧基官能团对细胞的粘附起重要作用^[12].并且用等离子体处理后的或接枝后的PU表面吸附的血小板的数量和活性都明显下降.接枝在PU表面的丙交酯理论上可在水溶性环境下降解,因此聚氨酯经等离子体接枝处理后能起到促进细胞生长而又不危害机体环境的作用.还有人研究了固定生理活性物质的组织相容性材料.胶原质是一种应用很广的生物活性分子,具备极强的吸附水分子的能力,正负电荷能够在其表面均匀分布,并且是一些寄生细胞如纤维细胞和上皮细胞的受体^[13],并能吸附蛋白质.还有一大优点是可生物降解,对生物环境不会产生不良影响. Shyh - Dai Lee 等人^[14]在硅树脂橡胶(SR)上等离子体引发接枝丙烯酸后,再将胶原质接枝到聚丙烯酸的羟基上,模拟细胞实验表明,细胞在接枝后的SR上的吸附、生长能力都明显提高.

目前,国内有不少单位正在利用等离子体表面处理技术积极开展生物医用材料的表面改性及表面膜合成研究,以解决抗凝血、生物相容性、高分子聚合物表面亲水性、抗钙化及细胞吸附生长、抑制等关键技术问题.中国科学院上海硅酸盐研究所利用等离子体喷涂技术,在生长ZrO₂等涂层改善人工骨的研究方面取得了重要进展.他们正在使生物医学材料表面处理走向实用化.中国科学院上海冶金研究所、西南交通大学、上海中山医院等单位合作,利用IBAD(离子束辅助沉积)技术在热解碳上生长非晶和晶态金红石型氧化钛薄膜,用于改善材料的抗凝血性.体外试验及动物体内样品试验表明,用IBAD生长氧化钛涂层的热解碳的血液相容性显著优于临床应用的热解碳人工心瓣.东华大学理学院准备利

用脉冲等离子体材料表面修饰最新技术,在胶原材料表面涂覆有利于神经营养因子CNTF共价固定并具有特定物理形态的功能膜.利用CNTF营养因子对细胞吸附生长的促进作用,促进常规细胞及CNTF转基因细胞在其上的吸附生长分化.这对研究筛选适于常规细胞及转基因细胞发挥正常生理功能的生物活性表面涂层及技术,扩大现有生物材料的应用范围,深入研究这类因子对细胞吸附及生长的影响,及细胞与生物材料表面的反应机制,构建新一代具特定修复、再生功能的智能生物材料,都具有重要的意义.

随着全球人口老龄化和运动创伤的增多,人们对生物医用材料提出了非常大的需求,因此各国对生物材料的研究与开发都投入了大量的人力、物力和财力.目前已有许多内植器官、人工组织和体外辅助装置等都在开发研究和临床应用中.低温等离子体表面处理技术以其特有的优点正被许多科学工作者用于生物材料的表面改性及表面膜合成研究.但是这些研究大多处于开发阶段或动物实验阶段,离实用化还有一段路程.对医用高分子材料的抗凝血性、生物组织相容性的提高仍是今后医用高分子材料研究中的一个首要问题.这些研究需要化学、物理化学、生物化学、生物学、物理学和医学等多方面专家的努力.

参 考 文 献

- [1] Suzuki M, Kishida A *et al.* *Macromolecules*, 1986, 19 :1809
- [2] Fujimoto K, Inoue H. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1993, 27 :1559
- [3] Yong Jin Kim, Inn-Kyn Kang. *Biomaterials*, 2000, 21 :121
- [4] Liming Dai, Heather A W S *et al.* *Surf. Interfac. Anal.*, 200, 29 :46
- [5] 应锡璋等. *生物医学工程杂志*, 1996, 13(2) :168 [Ying X Z. *Journal of Biomedical Engineering*, 1996, 13(2) :168 (in Chinese)]
- [6] 万程等. 见 第五届全国等离子体科学和技术会议论文集, 1989 :122 [Wan C *et al.* In :*The Fifth Nation Meeting on Plasma Science and Technique*, 1989 :122 (in Chinese)]
- [7] Ranter Buddy D *et al.* In :*Agostimo R ed. Plasma Deposition, Treatment and Etching of Polymer*. San Diego :Academic Press, 1990. 464—485
- [8] Jui-Che Lin, Yui-Fang Chen, Chuh-Yung Chen. *Biomaterials*, 1999, 20 :1439
- [9] Chang F Y *et al.* *J. Appl. Polym. Sci.*, 1973, 17 :2915
- [10] [日] 浅井道彦. *生物医学工程杂志*, 1987, 1(1) :64
- [11] Shan-hui Hsu, Wei-Chih Chen. *Biomaterials*, 2000, 21 :359
- [12] Vogler E A, Bussian R W. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1987, 21 :1197
- [13] Hyness R O. *Cells*, 1987, 48 :549
- [14] Shyh-Dar Lee, Ging-Ho Hsiue *et al.* *Biomaterials*, 1996, 17 :1599