

# 胶原蛋白-合成高分子复合材料的 研究现状和发展方向

张其清 王 淳

(中国医学科学院生物医学工程研究所生物材料研究所, 天津 300192)

**[摘要]** 在综述国内外研究成果的基础上, 回顾胶原蛋白以及与合成高分子形成的复合材料(主要是水凝胶)在生物医学领域方面的研究现状, 对该材料今后的发展方向也做了初步的探讨。胶原蛋白和一些合成高分子化合物(如聚甲基丙烯酸羟乙酯, 聚乙烯醇等), 作为生物材料已得到广泛的应用, 而两者形成的复合材料水凝胶具有良好的生物相容性和理化性质, 是一类新型的生物材料, 具有很大的研究和应用价值。该材料可用于软组织替代物、药物释放系统、组织引导再生、组织工程等方面, 成为一类“理想”的生物材料。

**[关键词]** 胶原, 合成高分子, 复合生物材料, 水凝胶

## 1 研究现状

### 1.1 胶原蛋白

胶原蛋白约占人体蛋白总量的近三分之一, 是结缔组织的主要成分, 其物理、化学及生物学性质已得到广泛和深入的研究。经过适当提取处理的胶原具有良好的生物相容性和生物降解性, 有可能成为一种理想的生物材料<sup>[1,2]</sup>。胶原单独作为生物材料在临床上的应用主要有以下几个方面:

(1) 内植物, 如心脏瓣膜、主动脉瓣、人工血管等, 其抗原性可通过适当的酶或酸处理, 去除末端肽而得到降低或消除。其力学性质可通过化学或物理方法(如辐射)交联而得到改善<sup>[3,4]</sup>。

(2) 胶原线, 可用作手术缝线, 在许多方面特别是体内可降解性, 都优于肠线和丝线。张其清等对此做了广泛深入的研究, 并研制成功了产品进入市场<sup>[5]</sup>。

(3) 胶原管, 可用于神经修复<sup>[4]</sup>。

(4) 胶原膜, 可用作人工皮<sup>[6]</sup>、透析、人工肾和固定化酶的载体, 经交联后可作人工角膜<sup>[7]</sup>。随着一种称为“组织引导再生术”(GTR术)的临床治疗技术的发展, 胶原膜作为一种有效的GTR材料而受到重视, 并已在国内商品化<sup>[8]</sup>。由于胶原膜所携带的药物可随载体的降解而释放, 所以可将其用作药物控制释放系统<sup>[9]</sup>。胶原膜的其它应用还包括用于烧伤敷料、包扎止血材料、协助治疗骨损伤和组织细胞培养<sup>[10]</sup>。

(5) 胶原水凝胶。胶原的稀水溶液可被制成透明的凝胶作为眼玻璃体替代物。这种凝胶生

本文于1995年2月6日收到。

物相容性好,可在两个月内被降解吸收,但强度不够理想,通过针头注射时结构容易破碎<sup>[11]</sup>。胶原水凝胶亦可被制成一种良好的药物释放体系,其释放速率可被人为控制<sup>[9]</sup>。

尽管胶原以其优良的性质得到生物材料界的欢迎和重视,但其不可避免的弱点也限制了它的应用。如胶原具有天然材料共有的弱点:物理机械性能差,其生物降解性在某些应用上也是一个弱点。而合成材料尽管力学性能良好而且性能稳定,但生物相容性普遍较差。因此产生了“复合材料”的概念,即制备胶原-高分子复合材料,使其同时具有两种材料的共同优点,互相补充,取长补短,从而向实现发展“理想”的生物材料的目标迈进了一步。

下面仅介绍胶原-合成高分子复合材料水凝胶的研究情况。

## 1.2 胶原-合成高分子复合材料水凝胶

(1) 水凝胶。水凝胶是一种由亲水大分子交联而成的三维网络。它具有一定的形状、高的含水量、良好的溶胀性能、良好的柔性和弹性、较低的表面张力、较好的亲水性等特殊性质。可见,水凝胶与活体组织的结构和性质极为相似,因此在生物医学材料领域有广泛应用<sup>[1,2]</sup>。

(2) 胶原-聚甲基丙烯酸羟乙酯(PHEMA)水凝胶。早在1960年PHEMA水凝胶就被提出作为一种生物材料<sup>[12]</sup>,其后被广泛用作软组织替代物和药物释放体系。PHEMA能够吸水膨胀至一特定体积而且有弹性、柔性、可塑性、化学惰性、生物惰性,并可通过交联程度的调节而改变其弹性模量<sup>[13]</sup>。PHEMA体系可允许水溶性大分子渗透释放<sup>[14]</sup>。PHEMA水凝胶经化学交联,同时与黑色素形成互贯网络,可作为吸收紫外线的眼内植物<sup>[15]</sup>。然而,在体内长期植入PHEMA会引起钙化,而且材料既不降解,也缺乏吸附和促进细胞生长的能力,因此出现了PHEMA-胶原复合材料。PHEMA-胶原水凝胶可通过PHEMA和胶原酸溶液的物理共混制得<sup>[6]</sup>,或由胶原与HEMA单体先混合再聚合的方法制得<sup>[17]</sup>。M. Stol等人发现了可以合成胶原与HEMA任意比例的复合物的方法,并发现它可以促进肌细胞在体外的分化而用于细胞培养<sup>[16]</sup>。

其它研究表明,由于胶原的加入,复合材料水凝胶在鼠皮下植入六个月后,未出现任何组织坏死、钙化、肿瘤产生和感染,即无毒无害,生物相容性好,可通过调节胶原含量和交联度来控制材料的降解<sup>[17]</sup>。又有研究发现,复合水凝胶的钙化程度随胶原含量而增大,并认为20%的胶原含量最适于用作生物医学材料,而较高胶原含量的材料可用于体外研究<sup>[18]</sup>。

继对材料本身的研究之后,开展了对PHEMA-胶原水凝胶的临床应用研究。K. P. Rao等人研究了荧光素标记的牛血清白蛋白(BSA)在PHEMA-胶原水凝胶中的释放,发现BSA在此体系中以零级释放,而且释放速率可通过适当调节体系的性质,如交联度、两组分的相对比例、载体孔隙度等加以预设和控制<sup>[19]</sup>。M. Stol等人做了一系列研究,将PHEMA-胶原复合物植入作为骨缺损的修复,发现其中胶原对新骨的形成可能有一定的刺激性<sup>[20]</sup>。将该复合物用于颌面外科的软、硬组织修复后,结果令人鼓舞<sup>[21]</sup>。随后,又把PHEMA-胶原复合物用于牙周病治疗,也取得了成功的结果,但仍需进一步肯定和探讨<sup>[22]</sup>。

(3) 胶原-聚乙烯醇(PVA)水凝胶。PVA作为经典高聚物之一,又具有一定生物相容性,所以很早就被用作生物医学材料,并被透彻地研究过<sup>[1,2]</sup>。近年来,PVA水凝胶的研究主要包括作为抗凝血材料表层和化学释放系统。PVA分子的羟基能于肝素末端的丝氨酸共价结合,再经醛类交联后形成固定了肝素的水凝胶,可作为合成材料的表面覆盖层,而达到抗凝血的目的<sup>[23]</sup>。随后,Y. Ikada等人研究了PVA水凝胶的三维结构和交联条件(辐射和化学交

联)对蛋白质渗透的影响,发现低分子量的葡萄糖和胰岛素可以透过交联的PVA网络,而高分子量的白蛋白和IgG(免疫球蛋白G)的扩散程度很低<sup>[24]</sup>。PVA水凝胶还具有形状记忆的特点,并被用于水的净化工程。

除单独使用PVA外,也有人开始把PVA与胶原联系在一起进行研究。有人曾以测量PVA海绵上吸附的人体胶原的量,来研究伤口的愈合<sup>[25]</sup>。人们曾尝试用CNBr活化PVA表面,从而使其与胶原结合,增强材料的生物相容性<sup>[26]</sup>。张其清等对胶原-PVA复合材料作了深入的研究,在成功的复合工艺基础上,研制出复合缝线、复合膜和复合水凝胶<sup>[27]</sup>,已经或将要用于外科手术、GTR术、抗癌药物控制释放和软组织修复等方面。

(4) 胶原-其它合成高分子材料水凝胶。胶原与聚丙烯酸酯类、聚氨酯、尼龙等材料的复合也有人进行过研究,但以胶原-PHEMA、胶原-PVA为最典型和最引人注目,所以仅举此二者为例。目前对于胶原蛋白-合成高分子复合材料的研究大多集中于理论性质、半实用性方面,如材料的复合方法、复合机理、理化及生物学性能、材料整体和表面结构、表面修饰的方法和机理以及水凝胶的溶胀扩散的研究等,虽然取得了许多有价值的结果,但距实际应用于临床的有效的生物材料这个目标还有相当距离。同时,对于这类新型的生物材料,今后的研究应以临床应用为引导,一切从临床对材料的要求出发,并进行必要的理论基础研究,使这类新型材料尽快地转化为商品而实现应用。如胶原-合成高分子复合材料水凝胶用作眼玻璃体替代时,通过对材料的折光率、动态粘弹性、组织相容性以及成形工艺条件的探索,进一步对复合材料的复合机理、三维结构、表面性能等进行研究,以达到理论指导实践,实践促进理论不断完善的目标。

## 2 发展方向

(1) 胶原-合成高分子复合材料水凝胶最直接的用途是用作软组织替代物,目前仅能达到暂时代替,因为胶原或早或晚会降解,进而导致材料的分解。而当用作眼玻璃体的长期替代物时,不仅要求材料不能降解,而且必须具有近似天然玻璃体的折光率、粘弹性和可注射性,当然必不可少的具有极好的组织相容性,这是对材料性质的更高要求。这些问题应当通过对复合材料的复合工艺、结构控制等途径来解决。而胶原的性质,特别是它的组织引导再生能力——如果进一步得到证实——即使它最终被降解吸收,也将对材料与肌体的一体化起很大作用。

(2) 药物释放系统一直是生物材料领域的一大热门,而胶原-合成高分子材料水凝胶又是其中的热点之一。今后努力的方向是在不断改善体系本身结构和性能的基础上,与更多的不同种类、不同性质的药物或化学物(如小分子药物、大分子药物、亲水性和亲油性药物、多肽、蛋白质、生物活性因子、抗体等)相结合,达到定位的、释放过程可预设和控制的、不丧失活性的释放<sup>[28]</sup>。

(3) 应该把相当的注意力集中到胶原的组织引导再生能力的进一步证实和开发利用上来。再生胶原及其合成高分子复合材料被制成特定的三维结构,组织细胞可以爬行长入孔隙中,形成组织与植入材料的融合。复合材料可以制成膜状,用作组织引导再生。随着胶原的体内降解,合成高分子材料将为新生组织提供骨架,从而达到新生组织与植入物结构真正的融合,实现从简单的、暂时的替代到永久的、真正的重建。

(4) 当细胞在胶原凝胶骨架上培养时会丧失抗原性, 因此尝试将带有活细胞群落的胶原平台作为一种杂化人工器官植入体内而减少免疫排斥反应, 即所谓“组织工程”。今后的方向是设法使活细胞的培养定向化, 通过改变平台的表面结构和表面性质, 或改进培养技术, 使活细胞群落增殖分化, 真正成为一个器官, 而不仅仅是一种细胞简单的克隆。

(5) 日益发展的物理、化学知识为研究和修饰水凝胶表面提供了应有尽有的手段, 使我们几乎可以随心所欲地改变和观察生物材料最重要的表面, 今后的重点在于研究生物材料在人体的内环境中与活组织接触受到的种种影响和发生的种种变化, 为材料在分子水平上的设计和改进提供最直接和最有价值的信息, 最终设计出与人体内蛋白和细胞发生快速精确反应的材料表面, 实现生物材料的工程化<sup>[29]</sup>。

总之, 今后将通过对复合材料水凝胶的本身结构和性质及其与生命体之间关系的深入研究, 改进复合方法, 从分子水平上设计材料, 制造出真正“理想”的生物材料, 甚至实现最终的整个组织和器官的替换和重建, 而胶原-合成高分子复合材料水凝胶将对此做出很大的贡献。

### 参 考 文 献

- [1] 师昌绪主编. 材料大辞典. 北京: 化学工业出版社, 1994. 436.
- [2] 顾汉卿主编. 生物医学材料科学. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1993, 324—330.
- [3] Rosenberg N et al. Surgical Forum, 1955, **16**: 242—246.
- [4] Kurt H Stenzel. Collagen as a Biomaterial. Annual Review of Biophysics and Bioengineering, 1974, **3**.
- [5] Zhang Qiqing et al. Polymer and Biomaterials. The Netherlands: Elsevier Science Publishers B. V. 1991, 189—194.
- [6] Bear R S et al. Final Report, Contract OEMcmr 1942—1943, **286**: 83.
- [7] Dunn M W et al. Collagen Membranes in Experimental Corneal Surgery. Journal of Ophthalmic Surgery, 1971, **2** (1).
- [8] Zhang Qiqing et al. Study of Collagen Membrane as Guided Tissue regeneration Material, Proceedings of the 19th Annual Meeting of Society For Biomaterials, Birmingham, AL, USA, 1993.
- [9] Rubin A L et al. Journal of Clinical Pharmacology, 1973, **13** (8): 309—312.
- [10] Stenzel K H et al. Annual Review of Biophysics and Bioengineering, 1974, **3**: 231—253.
- [11] Pruett R C et al. Archive Ophthalmology, 1972, **88**: 840—843.
- [12] Wichterle O. Nature, 1960, **165**: 117—118.
- [13] Kost J et al. Hydrogels in Medicine and Pharmacy, 1987, **3**: 95—108.
- [14] Heller J et al. Biomaterials, 1983, **4**: 262—266.
- [15] Chirila T V et al. Journal of Cataract Refract Surgery, 1991, **17**: 596.
- [16] Stol M et al. Biomaterials, 1985, **6**: 193—197.
- [17] Jeyanthi R and Rao K R. Biomaterials, 1990, **11**: 238—243.
- [18] Cifkova I et al. Biomaterials, 1987, **8**: 30—34.
- [19] Rao J K et al. Biomaterials, 1994 **15** (5): 383—389.
- [20] Smetana K Jr et al. Biomaterials, 1992, **13** (9): 639—642.
- [21] Stastny K et al. Biomaterials, 1993, **14** (14): 1105—1108.
- [22] Zavrel V et al. Biomaterials, 1993, **14** (14): 1109—1112.
- [23] Evangelista R A et al. Biomaterials, 1986, **7**: 206—211.
- [24] Burezak K et al. Biomaterials, 1994, **15** (3): 231—238.
- [25] Diegelmann R F et al. Journal of Surgical Research, 1986, **40** (3): 229—237.
- [26] Tabata Y et al. Biomaterials, 1986, **7** (3): 234—248.

- [27] Zhang Qiqing et al. Study of collagen-polyvinyl alcohol as a biomedical implant material. Proceeding of 10th European Conference on Biomaterials, Switzerland, 1993. (Poster #8).
- [28] Langer R. Science, 1990, **28**: 1527-1533.
- [29] Rather B D. Journal of Biomedical Materials Research, 1993, **127**: 837-850.

## COLLAGEN-SYNTHETIC POLYMERIC COMPOSITE MATERIALS —REVIEWS AND PERSPECTIVES

Zhang Qiqing     Wang Chun

(Department of Biomaterials, Institute of Biomedical Engineering,  
Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192)

**Abstract** In this article, we review some major progresses made in the field of biomedical materials research on the application of collagen protein and its composites formed with certain synthetic polymers (e. g. polyhydroxyethyl methacrylate and polyvinyl alcohol). Some potential development and application of the materials are discussed tentatively. Due to their biocompatibility and physico-chemical properties, the collagen-synthetic polymer hydrogels will find wide application in soft tissue substitution, drug delivery system, guided tissue regeneration, tissue engineering, etc.

**Key words** collagen, synthetic polymer, composite biomaterial, hydrogels

---

### 中德科学合作的新进展

首届中德两国科学基金组织联合发起的“科学管理和研究资助联合研讨会”于5月29日在北京举行。这是近年来特别是德国科尔总理访华以来，两国友好关系不断发展、科技合作不断加强的新进展。全国政协副主席、中国工程院院长朱光亚院士，国家自然科学基金委员会主任张存浩院士，副主任胡兆森教授等20多位中国专家、学者，德国德意志研究联合会(DFG)秘书长米勒博士为首的15位德国科技组织的领导与专家、学者，出席了会议。德国驻华大使赛康德先生也出席了会议。这次会议旨在回顾两国近年科技关系不断得到发展和深化的情况，总结交流进行科学管理和研究资助工作的经验，研究共同关心的科学政策和科学管理问题，探讨加强与深化中德科技合作交流的新途径与新措施，为两国业已存在的友谊注入新的活力。

朱光亚在发言中指出：这次会议的议题很重要。发展科技的关键问题是制定政策和加大投入两件大事，会议应从哲学、经济、管理、科学规律与科学基金等更广泛的层面上，探讨这两个问题的解决途径，通过进一步合作与交流，为两国的科技进步作出新的贡献。

德国的科学基金制，作为一项事业是比较发达和历史悠久的。在中国科学基金制形成发展过程中，曾借鉴过德意志研究联合会等国外成功的管理经验。这次会议将推动中国科学基金制不断完善与发展，并向法制建设方向前进。

(政策局宣传调研处供稿)