

## Abstract

In this reaserch work, we had basic reaserch on anticoagulant material which is one kind of polymeric biomaterials. The development of biomedical materials will greatly impulse technology innovation . But when many synthetic macromolecule contact with blood , there would be a serial of reaction in contacting such as coagulation on the interface. Thus it limit macromolecule application in contacting with blood. So how to improve the antithrombogenicity of the biomaterials is always one of main reaserch and development content. Silicone material has the characteristic of innocuous, insipid, good anticoagulantion, good biocompatibility, bioinertia, good air-permeability because of unique chemical structure. Silicone material is always the reaserch focus and development in the field of biomaterial.

Hydrosilylation is one of the most important synthetic reactions for the formation of carbon-silicon bonds on a laboratory and an industrial scale. Many organic silicon compounds can be synthesized with hydrosilylation reactions. The hydrosilylation of alkenes results in alkylsilanes that are versatile starting materials for natural products and polymers. PHMS with n-butyl methacrylate were prepared by the hydrosilylation reaction, using Pd as the catalyst, improving adhesive strength on the surface of medical polymers.

The structure of the grafted silicone was analyzed by FTIRS and  $^1\text{H-NMR}$ . The surface and constitution of the modified PVC were determined by X-ray photoelectron spectroscopy (XPS). The contact angle of grafted polymer films was measured by a contact angle geniometer. Blood Routine Examination, Static Antithrombogenic Test, Measuring Oxygen Saturation with venous blood were conducted to evaluate the blood compatibility of materials.

The FTIR,  $^1\text{H-NMR}$  and XPS indicated that n-butyl methacrylate has been grafted to the chain of PHMS, and the grafted polymer can adhesive on the surface of PVC. The SEM and the results of Blood Routine Examination indicated that the grafted

polymer can make membrane on the surface of PVC, and it can keep the normal function 24 hours in vitro. The results of Static Antithrombogenic Test revealed that grafted PHMS has good anticoagulation. To further evaluate the anticoagulation of grafted polymer we made the test of Measuring Oxygen Saturation with venous blood, the results reveals that It can be satisfactory for the use condition with Oxygen Saturation more than 90%.

**Key words:** PHMS, n-butyl methacrylate, hydrosilylation, anticoagulant, synthesis

## 西北工业大学

### 学位论文知识产权声明书

本人完全了解学校有关保护知识产权的规定，即：研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位属于西北工业大学。学校有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版。本人允许论文被查阅和借阅。学校可以将本学位论文的全部或部分内 容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。同时本人保证，毕业后结合学位论文研究课题再撰写的文章一律注明作者单位为西北工业大学。

保密论文待解密后适用本声明。

学位论文作者签名：王大伟

2007年3月23日

指导教师签名：程青芳

2007年3月23日

## 西北工业大学

### 学位论文原创性声明

秉承学校严谨的学风和优良的科学道德，本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下进行研究工作所取得的成果。尽我所知，除文中已经注明引用的内容和致谢的地方外，本论文不包含任何其他个人或集体已经公开发表或撰写过的研究成果，不包含本人或其他已申请学位或其他用途使用过的成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式表明。

本人学位论文与资料若有不实，愿意承担一切相关的法律责任。

学位论文作者签名：王大伟

2007年3月23日

## 第一章 文献综述

### 1.1 生物医用高分子材料

#### 1.1.1 生物医用高分子材料简介

人的健康长寿依赖于医学的发展,现代医学的进步已经越来越依赖于生物材料和器械的发展。用不到生物材料的医学诊断和治疗在现代医学中几乎是不可想象的。生物医用材料是生物医学科学中的最新分支学科,它是生物学、医学、化学、物理学和材料学交叉形成的边缘学科<sup>[1, 2]</sup>,是用于人工组织或器官制备、高性能医疗器械的研制、药物新剂型的开发和仿生效应研究的基础。

生物医用材料又简称生物材料,是一类具有特殊性能或功能,可对生物体器官和组织进行诊断、治疗和修复与置换或增进其功能的一类材料<sup>[3-5]</sup>。

生物医用高分子材料是生物医用材料的一个重要组成部分,在医学领域使用的高分子材料,是一类用于诊断、治疗和器官再生的材料,具有延长病人生命、提高病人生活质量的作用<sup>[6]</sup>。在生理环境中,高分子材料所接触的除了无生命的物质外,更有器官、组织、细胞、细胞器以及生物大分子等不同层次的活的有机体。医用高分子材料的研究和开发已成为推动现代医学进步和提高临床水平的重要领域。

科学技术和医学的蓬勃发展,特别是高分子科学、医学、生物学等学科相互渗透,极大地推动了合成高分子材料在生物医学领域中的应用新型高分子材料的研制开发,为生物材料的研究和应用提供了极大的发展空间和机会。特别是 20 世纪 60 年代后高分子材料分子设计的提出和应用,使得各种功能高分子材料如雨后春笋般地涌现,进一步推动了医用高分子材料的发展,同时也为研制人工器官提供了材料来源。

#### 1.1.2 医用高分子材料的分类及其特点

目前医用高分子材料主要有非降解型和生物降解型两种<sup>[7]</sup>。

1. 非降解型医用高分子材料主要是聚氨酯、硅橡胶、聚乙烯据丙烯酸酯等, 广泛用于韧带、肌腱、皮肤、血管、人工脏器、骨和牙齿等人体软、硬组织及器官的修复和制造、粘合剂、材料涂层、人工晶体等。其特点是大多数不具有生物活性, 与组织不易牢固结合, 易导致毒性、过敏性等反应;

2. 生物降解型医用高分子材料主要成分是聚乳酸、聚乙烯醇及改性的天然多糖和蛋白质等, 在临床上主要用于暂时执行替换组织和器官的功能, 或作药物缓释系统和送达载体、可吸收性外科缝线、创伤敷料等。其特点是以降解, 降解产物经代谢排出体外, 对组织生长无影响, 目前已成为医用高分子材料发展的方向。

## 1.2 医用高分子材料的具体要求

医用高分子材料作为一类特殊用途的高分子材料, 它们在使用过程中常与生物机体、血液、体液等接触, 是直接用于人体或用于与人体健康密切相关的, 因此对进入临床使用阶段的医用高分子材料具有严格的要求。在临床使用之前, 都必须对材料本身的物理化学性能、机械性能以及材料与生物体及人体的相互适应性进行全面的评价, 通过后经国家管理部门批准才能临床使用。具体要求有<sup>[8]</sup>:

### 1.2.1 对医用高分子材料本身性能的要求

(1)耐生物老化性。对于长期植入的医用高分子材料, 生物稳定性要好。但是, 对于暂时植入的医用高分子材料, 则要求能够在确定时间内降解为无毒的单体或片段, 通过吸收、代谢过程排除体外。因此, 耐生物老化性只是针对某些医学用途对高分子材料的一种要求。

(2)物理和力学稳定性。针对不同的用途, 在使用期内医用高分子材料的强度、弹性、尺寸稳定性、耐曲挠疲劳性、耐磨性应适当。对于某些用途, 还要求具有界面稳定性, 例如人工髋关节和人工牙根的松动问题与材料—组织结合界面的稳定性有关。

(3)易于加工成型。

(4)材料易得、价格适当。

(5)便于消毒灭菌。

### 1.2.2 对医用高分子材料的人体效应的要求

(1)无毒,即化学惰性。一般而言,化学结构稳定的纯净高分子材料对肌体是无毒的。因此,医用高分子材料要经过仔细纯化,材料的配方组成和添加剂的规格要严格控制,成型加工的工艺条件、环境以及包装也要严格保证。

(2)无热原反应。

(3)不致癌。

(4)不致畸。

(5)不引起过敏反应或干扰肌体的免疫机理。

(6)不破坏邻近组织,也不发生材料表面钙化沉积。

(7)对于与血液接触的材料,还要求具有好的血液相容性。血液相容性一般指不引起凝血(抗凝血性能好)、不破坏红细胞(不溶血)、不破坏血小板、不改变血中蛋白(特别是脂蛋白)、不扰乱电解质平衡。

### 1.2.3 对医用高分子材料生产与加工的要求

除了对医用高分子材料本身具有严格的要求之外,还要防止在医用高分子材料生产、加工、过程中引入对人体有害的物质。

(1)严格控制用于合成医用高分子材料的原料的纯度,不能带入有害杂质,重金属不能超标。

(2)医用高分子材料的加工助剂必须是符合医用标准。

(3)对于体内应用的高分子材料,生产环境应当具有适宜的洁净级别,符合GMP标准。

医用高分子材料在化学结构上的变化,使其能在医学领域满足各种各样的治疗目的,用途十分广泛,如表 1-1 所示。

表 1-1 医用高分子材料应用范围

应用领域	应用目的	实例
治疗器械 (长期和短期)	修复和替代受损组织器官	人工血管、人工骨和软骨、人工皮肤、人工晶体、齿科填充物等
	辅助或暂时替代受损器官的功能	人工心脏、人工肾、人工肝、人工胰
	一次性医疗用品	注射器、输液管、缝合线、医用黏合剂
药物制剂	药物控制释放	部位控制：定位释放(导向药物) 时间控制：恒速释放(缓释药物) 反馈控制：脉冲释放(智能释放体系)
诊断检测	临床检测技术	试剂盒、生物传感器、免疫诊断微球
生物工程	体外组织细胞培养 血液成分	细胞培养基、添加剂、组织工程支架 血浆成分

### 1.3 常用的医用高分子材料

为了适应和满足现代医学的发展，从而对高分子材料不断提出各种新的要求和希望，也由于合成高分子材料科学与工业的迅速发展，才有可能逐渐向医学领域提供更多更优的高分子材料。由于医用高分子材料原料来源丰富、价格低廉、产品性能优异，具有很好的发展前景。下面介绍几种常用的医用高分子材料的物性和在医学领域的应用。

#### 一、有机硅(Silicone)材料<sup>[9]</sup>

近年来，有机硅高分子材料在医学上获得了广泛的应用，如有机硅橡胶，有机硅季铵盐抗菌防霉剂等。有机硅是指含 Si-O 键交替组成的化合物，其中最重要的是以  $(\text{SiR}_2\text{-O-SiR}_2\text{-O})_n$  为主链而侧链带有有机基团的高分子化合物。因其独特的化学结构而具有许多优异的物化性能和生物相容性。

由于有机硅具有无毒、无味、生物相容性好、无皮肤致敏性、生物惰性、耐高低温、透气性好、独特的溶液渗透性以及物化性能稳定等特点，在医学领域中有了长足的发展。

(1)硅橡胶 有机硅橡胶是医用有机硅高分子材料的大类，具有无毒、无腐蚀、不引起凝血、不致癌、不致敏，注入或在人体内使用后不会引起周围组织炎症和变态反应等特性，与人的机体相容性好，并可耐受苛刻的消毒条件，是一种理想的医用高分子材料。有机硅橡胶制品长期植入人体不丧失其弹性和抗张强度。如人造瓣膜和人造心脏要求不引起血栓；人造血管必须有微细网眼；作人造肾脏透析时，要能透过像尿素等小分子化合物而不能透过血清蛋白等大分子，有机硅橡胶对上述要求完全可予满足。目前，从内科、外科到五官科、妇科，从人工脏器到医用材料，如静脉插管、导尿管、人工心肺机泵管以及各种输血、输液管等，大多是采用硅橡胶制成的。

(2)硅油 二甲基硅油由于其生理惰性及良好的消泡性能，广泛用于医疗方面。有机硅血液消泡剂具有无毒性、对血液无破坏性、消泡快而彻底等优点，用于处理人工血液循环装置及输血用的仪器、器械、器皿，可消除体外循环血液中的氧气泡，保证血液正常流通和心肺手术的实施。

(3)有机硅季铵盐 有机硅季铵盐带有烷氧基团，水解时放出醇，并以化学共价键与活性表面粘接，它具有偶联剂的粘合性能。因它具有活性基团

$\equiv\text{SiR}_1\text{NR}_2^+\text{R}_3\text{R}_4$ ，所以能达到最佳的防霉、抗菌性能。有机硅季铵盐按式水解：



其中水解产物  $(\text{HO})_3\text{SiR}_1\text{NR}_2^+\text{R}_3\text{R}_4$  可与活性表面接枝工具粘接。

## 二、聚氨酯(PU)材料

聚氨酯(PU)是在医学领域中最理想的材料之一。一般由二异氰酸酯与含活泼氢的二元醇、二元胺或二元羧酸进行反应，用聚酯或聚醚大分子二醇为原料与不同的二异氰酸酯反应，采用不同的小分子二醇、二胺、醇胺作扩链剂，控制反应条件，可根据设计要求，得到性能广泛的材料。

聚氨酯弹性体有较好的抗凝血性能，并具有耐磨、弹性、耐挠曲等良好的物理机械性能，已成为被研究和应用最广泛的抗凝血高分子材料之一。近三十年来，



人们对经典的聚氨酯弹性体(嵌段聚氨酯)进行了各种改良、修饰、并在此基础上发展,形成了接枝型聚氨酯、离子型聚氨酯和表面负载抗凝血活性物质的聚氨酯等各种类型的抗凝血聚氨酯材料。

从结构上看,聚氨酯的氨基甲酸酯基(-CONH-)可以看作酰胺基(-NH-)和碳酸酯(-CO-)的组合,因而有独特的性能。它既硬度高又弹性好以及有突出的耐磨、耐撕裂、耐辐射、高强度和化学稳定性。

聚氨酯的医学应用已取得不少成果,并形成了一系列具有使用价值的商品化聚醚聚氨酯生物医用材料,主要应用有以下几个方面:

(1)人工脏器膜和医疗器械 聚醚型嵌段聚氨酯由于具有优良的水解稳定性、血液相容性,其强度又优于硅橡胶,因此在医用弹性体方面占主导地位。如作血泵(人工心脏)和人工血管、心脏助动器心脏旁路、人工肾透析膜、人工心室、人工心脏瓣膜、诊断和治疗导管,心脏起搏器等。

(2)人工皮及假肢 聚氨酯软泡不但富有弹性而且透气性好,适于制作人工皮,这种人工皮可促使人体自身皮肤的生长。另外,聚氨酯有优良的挠曲性,是制作现代最先进的轻便耐用假肢的理想材料。

(3)骨折复位固定材料 人体骨折复位治疗后要固定。以前用石膏绷带,但由于石膏质量重、强度低、透气性差、不耐水,对皮肤有刺激作用,不透X射线,给医生和患者带来诸多不便。而聚氨酯制成的矫形绷带强度大、质量轻、有良好的透气性和耐水性、固化速度快、操作简便,X射线的透射性好,可在X射线照射下进行复位固定,并可在不拆除绷带的情况下随时检查复位固定及骨折愈合情况,提高了治疗效果。

(4)聚氨酯软组织粘合剂  $\alpha$ -氰基丙烯酸酯类软组织粘合剂毒性较大,近十年来快速固化聚氨酯软组织粘合剂有很大发展,已用于心血管外科涂料,防止缝合渗血。一种含氟芳香族异氰酸酯类的聚氨酯粘合剂,可在2分钟内固化用于肝脏撕裂的止血和皮肤切口粘合等。

(5)可降解的聚氨酯和聚氨酯水凝胶 以草酸酯为基础的可降解聚氨酯,用于处理儿童动脉瘤和作医用粘合剂,以聚己内酯或天然产物为基础的聚氨酯在人体内也容易水解和酶解。用亲水的聚乙二醇制备的聚氨酯水凝胶含水率达67%,有的可达80%以上。

此外,聚氨酯还可用作人工食管、气囊,用作急性呼吸不足病人治疗用膜式肺的插管以及透析用锁骨下双腔插管等。

### 三、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)

聚甲基丙烯酸甲酯是最早使用的医用高分子材料之一。到目前,他们仍然使用量最大,用途最广的品种。

这一类化合物包括聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸及聚甲基丙烯酸甲酯等。

聚甲基丙烯酸甲酯俗称有机玻璃,它的分子量从几十万到百万以上,质轻,比重仅为无机玻璃的一半。常温下具有较高的机械强度及良好的抗潮湿性能,可长期在潮湿条件下使用,对水溶性无机盐、碱及某些稀酸有一定稳定性。除醇、烷、烃外,可溶于其他许多有机溶剂和单体。其耐老化性能也较好,光学性能优异,透光率高,能透过普通光线的 90-92%,紫外线的 73-76%,有机玻璃可用机械切削、车刨、钻子等进行加工或挤压注射、压制模铸等成型方法制成各种制品。有机玻璃制品的表面硬度不够高耐磨性较差,在 80-90℃ 的温度下开始软化变形,这些缺点影响了它的应用范围。

有机玻璃有良好的生物相容性、耐生物老化性。医学上被用来作颅骨修补材料人工骨、人工关节、胸腔填充材料、人工关节骨粘固剂,假牙、牙托的应用更为广泛。改性的亲水性聚甲基丙烯酸甲酯在眼科、烧伤敷料和药物微胶囊等方面也都得到广泛应用。

### 四、聚乙烯(PE)

聚乙烯是链状非极性分子,对化学药剂极为稳定,耐酸耐碱。聚乙烯非常坚韧,有一定的柔顺性和高绝缘性。

由于聚乙烯具有优异的物理机械性能,其化学稳定性、耐水性和生物相容性均良好,无味、无毒、无嗅、植入体内无不良反应。因此在医用高分子领域中得到广泛应用,是医用高分子消耗量最大的一个品种。超高分子量聚乙烯耐磨性强摩擦系数很小,蠕变变形小,有高度的化学稳定性和疏水性,是制作人工髌、肘、指关节的理想材料。高密度聚乙烯还可以用作人工肺、人工气管人工喉、人工肾、人工尿道、人工骨、矫形外科修补材料及一次性医疗用品。

### 五、聚氯乙烯(PVC)

聚氯乙烯的聚合度约在 590-1500(即数均分子量约为 3.6-9.3 万),化学稳定

性好,有良好的耐化学药品及耐有机溶剂的性能,在常温对酸(任何浓度的盐酸,90%的硫酸,稀硝酸、碱20%以下)及盐的作用稳定。可溶于二甲基甲酰胺、环己酮、四氢呋喃等溶剂,机械性能和电性能良好,耐光和热的稳定性较差,软化点为80℃,于130℃开始分解变色,析出氯化氢。聚氯乙烯制品分为软制品和硬制品两类。聚氯乙烯的性质可用添加增塑剂来改善,常用的增塑剂有邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二辛酯、环氧大豆油和磷酸三甲酚酯等。增塑剂能使聚氯乙烯的可拉伸性和弹性增加,但抗张强度降低。

近年来发现单体氯乙烯有致癌毒性,许多国家规定医用及食品包装用聚氯乙烯制品的氯乙烯残留量必须小于1ppm溶出量小于0.05ppm增塑剂的聚氯乙烯软制品,如作植入物及制作输血、输液袋和贮血袋等用时必须考虑所用增塑剂的溶血量及毒性,须按材料安全条件严格筛选。

聚氯乙烯制品除其热稳定性较差而难以加热煮沸消毒外,其它性能良好。大量用作贮血、输血袋,以及用来制造输液管、输血管、体外循环装置、人工腹膜、人工尿道、袋式人工肺(氧合袋)及人工心脏等。

#### 六、聚四氟乙烯(PTFE)

聚四氟乙烯是蜡状固体物质,由于其分子的对称性,所以是高度结晶的聚合物,密度高达3.2,其摩擦系数很小,耐热性极好,可在200℃以上连续使用,化学稳定性极强,强酸强碱和各种有机溶剂均不与其作用,所以又有“塑料王”之称。聚四氟乙烯加工与其它热塑性塑料不同,是采用类似“粉末冶金”那种冷压与烧结的方法加工。

聚四氟乙烯由于其有独特的性能如良好的生物相容性,对人体的生理无损害作用,植入人体内无不良反应,耐热性好可以高温消毒等,所以在生物医学工程中应用广泛,如人工心、人工肺、人工血管、人工心脏瓣膜,各种人工管形脏器如人工气管、食道、胆道、尿道和人工腹膜、脑硬膜及人工皮肤等。

#### 七、聚酯(涤纶)纤维(PET)

聚对苯二甲酸乙二醇酯是分子链中含芳环的一类聚酯,五十年代开始实现工业化生产。由于其制品性能优异,为世界各国所重视,故发展迅速。聚酯主要用于制造纤维,先经缩聚反应制得聚酯树脂,再经熔融纺丝加工后处理而成。

聚酯纤维富有弹性,强度高,耐热、耐挠曲、耐腐蚀,吸水性很低,生物相

容性好,其编织物在医学上应用广泛,如人工器官的制造,人工食道、人工眼、创伤覆盖保护材料,心血管修补材料等。

聚酯纤维目前尚存在难于纺成超细纤维、抗凝血性能稍差等缺点,因而还需不断完善以满足医用要求。

#### 1.4 医用高分子材料的血液相容性

作为医用高分子材料,首先应能和这些活的有机体相互容纳,即具有优异的生物相容性。材料的生物相容性包括血液相容性(blood compatibility)和组织相容性(tissue compatibility)两部分。前者是指材料与生物体组织接触后不引起细胞突变、畸变、癌变以及排异反应。表示材料与血液之间相互适应的程度;后者是指材料与血液接触后不引起血浆蛋白质的变性,不破坏血液的有效成分,不导致血液的凝固和血栓的形成<sup>[10]</sup>,反映材料与除了血液之外的其它组织之间相互容纳的能力。其中血液相容性对材料的要求更为苛刻<sup>[11]</sup>。血液相容性的内容很多,既包括材料对血细胞和血蛋白的组成、结构和功能的影响,也涉及材料在血液中的老化。不过目前最突出的是,血液与高分子生物材料接触后,由于材料表面的影响而产生的凝固作用,从而限制了合成高分子在血液接触材料上的应用。

生物医用高分子材料与血液直接接触时,血液和材料之间将产生一系列的生物反应。这些反应表现出血浆蛋白被吸附,血小板粘附、聚集、变形,纤溶系统被激活,最终形成血栓<sup>[12]</sup>。通常情况下,材料表面在与血液接触的数秒内首先被吸附的是血浆蛋白(白蛋白、 $\gamma$ 球蛋白、纤维蛋白原等),接着发生血小板粘附、聚集并被激活,同时一系列凝血因子相继被激活,参与材料表面的血栓形成,血管内形成血栓将引起机体致命性后果。因此,要求制造人工心脏、人工血管、人工心脏的辅助装置及各种进入或留置血管内与血液直接接触的导管、功能性支架等医用装置的生物医用材料,必须具备优良的血液相容性。

相比较而言,血液相容性对材料的要求较组织相容性更为苛刻<sup>[13]</sup>。在医用高分子材料的应用方面,有相当多的器件必须与血液接触,例如各种体外循环系统、介入治疗系统、人工血管和人工心瓣等人工脏器。这些器件和相关材料与血液接触,会引起血液不同的反应。血液是由细胞、蛋白质、有机物(激素)、无机盐及大量水组成的,其中的主要成分都是生物活性的,一旦与外源性固体材料接触,

就有可能发生细胞的附着和激活、蛋白质的吸附与变性等生物反应，导致凝血、溶血、血相改变等不良反应。

血液相容性的内容很多，既包括材料对血细胞和血蛋白的组成、结构和功能的影响，也涉及材料在血液中的老化。不过目前最为突出的乃是，血液与高分子生物材料接触后，由于材料的影响而产生的凝固作用。所以抗凝血性 (antithrombogenicity 或 thromboresistance) 往往就成为血液相容性的代名词。具有优良血液相容性的医用高分子材料对血液或血液成分的功能和性质的影响应在适当的范围内，主要表现在：(a) 血小板粘附较少，不激活血小板，不发生血栓；(b) 不激活凝血系统，促进凝血时间缩短；(c) 无溶血作用；(d) 不对其他血液成分产生不利的影响<sup>[14]</sup>。

生物材料的抗凝血性能是研制各种与血液和组织相接触的人工器官所急需解决的问题<sup>[15]</sup>。抗凝血性医用高分子材料也成为近几年来医用高分子材料研究中最活跃的一个领域。本课题就是围绕着这个中心进行了一系列研究，下面有必要对凝血机理进行深入探讨。

#### 1.4.1 血液与材料接触导致的凝血

血液在高分子材料表面上的凝固是材料与血液相互作用的结果。当普通的材料作为异物与生物体内的血液接触时，在 1-2min 之内就会在材料表面产生凝血现象，其产生于血浆蛋白质、凝血因子、血小板等多种血液成分有关，主要通过以下两种途径：

(1) 激活凝血因子（主要是内源性凝血因子），从而实现为蛋白原变成不溶性纤维蛋白，最后形成红血栓。

(2) 材料与血液接触，在其表面立即粘附血浆蛋白，进而激活血小板，形成白血栓。

这两个过程的发生都来自吸附在异物表面的血浆蛋白质层的诱发。一般认为，材料表面与血液接触后，首先是蛋白质层和脂质沉积和吸附在材料表面上，这个过程比较短暂，只需 5min 左右，其后蛋白质的沉积没有显著增加。这些吸附的分子发生构象上的变化，导致血液中各成分发生相互作用：一方面触发以凝血因子活化为起点的内源性凝血反应；另一方面是血小板、红血球等细胞成分附

着于蛋白质吸附表面,被粘附的血小板发生变形,这些变化是血小板放出第III因子。这第III因子又促进凝血系统的活化,产生凝血反应。红血球变形、破坏产生溶血,同样会发生凝血反应。在凝血反应过程中,血浆中的凝血酶原变成凝血酶,纤维蛋白原变成纤维蛋白,并附着在材料表面上,彼此交联后形成的织网与血小板、红血球等细胞成分交织在一起,形成块状血栓。

凝血过程中,两个值得注意的现象是血小板的粘附和蛋白质的吸附。二者与材料表面的性质密切相关,且对血栓形成起着极其主要的作用。近来,人们为改善其抗凝血性而对聚醚氨酯进行的改性也多以减少二者为目的。血小板粘附是蛋白质吸附后最早观察到的现象之一。在很大程度上,它受到材料表面最初吸附的蛋白质的控制。血小板粘附上蛋白质粘附又导致血小板不同成分从材料表面释放,释放的促凝血酶以及被血小板释放激活的凝血因子X II将分别从外源性途径和内源性途径引起血栓的形成。血栓的形成又促进血小板进一步粘附和聚集。血小板直接或间接沉积在材料表面的数量、血小板的形态学,以及血小板释放的 $\beta$ -抗凝血酶原等因子,都是值得研究的对象。血小板反应受剪切速率和接触时间的影响,剪切速率越高、接触时间越长,血小板粘附量越大。蛋白质吸附层是血液材料进一步反应的主要场所。它所吸附的蛋白质的类型和构象,决定着紧随其后的血小板粘附和其它所有与血栓形成有关的其它反应<sup>[16-18]</sup>。

因此,对于一种抗凝血高分子生物材料来说,其表面既能抑制凝血因子的活化,又能防止血小板的粘附、释放和聚集,缺一不可。

#### 1.4.2 血凝固机理

血液广义地说是结缔组织中的一种,是由液态的血浆和自由悬浮于血浆中的有形成分-血细胞所组成。它也可以看作是一种红色、不透明、具有一定腥味和粘性的液体组织。它在血管中处于流动状态,但是当血液与异物接触或人体自身的某些病理状态下,血液会出现凝固现象。血液由于种种原因,由溶胶状液体变为凝胶状凝块的现象,称为血液凝固。血液在材料表面上的凝固是材料表面与血液相互作用的结果。因此,深入了解血液凝固机理<sup>[19-21]</sup>,对认识材料抗凝血性的本质以及开发新的抗凝血高分子材料都是十分重要的。

对于血液的凝固,体内存在两个对立的系统。一是促使血液凝固和血小板血

栓生成的凝血系统；另一是阻止血液凝固和消除血栓的抗凝血系统。凝血系统主要包括血小板以及把纤维蛋白原转变为纤维蛋白凝胶的所有凝血因子；而抗凝血系统则主要由肝素、抗凝血酶以及使纤维蛋白凝胶降解的纤溶系统所组成。当血液与高分子材料等异物接触时，凝血系统就通过下列两种不同的方式而发挥作用：

- (1)凝血因子的活化，最终导致纤维蛋白凝胶的生长；
- (2)血小板的粘附、释放和聚集，结果导致血小板血栓的形成。

这两个过程的发生都来自吸附在异物表面的血浆蛋白质层的诱发、通过凝血因子活化而把纤维蛋白原转变为纤维蛋白凝胶的途径又有两条。一条是通过凝血因子XII与异物表面蛋白质吸附层接触而诱发的，称为内源性通路；另一条系由III因子引起的，叫外源性通路。血液与高分子生物材料接触而引起的凝固是属于内源性血液凝固。

对于内源性血液凝固的机理已有许多不同的看法。下面是Davie等提出的血液凝固机理。

血液凝固是一组级联反应的结果。这个级联反应开始于凝血因子XII在材料表面（或其吸附的蛋白质层）的活化。活化生成XIIa（a表示活化）是一组蛋白质水解酶，在它的催化下，凝血因子XI就被水解而活化为XIa，生成的XIa与因子VIII及 $Ca^{2+}$ 在血小板磷脂质表面（PF<sub>3</sub>）形成络合物后就把因子X活化Xa。Xa一方面可以把因子XIII活化为XIIIa，另一方面在血小板磷脂质表面于因子V及 $Ca^{2+}$ 组成络合物就把凝血酶原（因子II）活化为凝血酶IIa。IIa不仅能促进血小板的聚集作用及因子XIII的活化作用，而且是纤维蛋白原（因子I）的水解酶，在它的催化下，纤维蛋白原发生水解并聚合而生成可溶性的纤维蛋白。最后，在XIIIa的催化下，这些可溶性的纤维蛋白进一步发生交联，生成网状的结构纤维蛋白凝胶而完成血液凝固。因此，血液的凝固是通过凝血因子之间的级联式活化来完成的，同时也需要聚集态血小板的参加。

在这个级联式反应中，各凝血因子的活化机理是各不相同的，但其活化方式可分为两种。一种是因子XII的接触活化，因子XII是一糖蛋白，分子量约90000，能为血管基膜、胶原及高分子材料等异物表面所活化。由于其活化前后的分子量并没有什么改变。因此一般认为XII的活化只是由于它和异物表面接触后。分子构

象发生了变化所致。与XII的接触活化不同，级联反应系统中其它凝血因子的活化则是通过另一种反式，即酶促反应来实现的。

在上述血液凝固系统的级联反应中，凝血因子X及凝血因子XII的活化都需要磷脂质表面的参与。这种磷脂质主要是由粘附在异物表面的血小板提供的。

当血小板和异物表面（或其所吸附的血浆蛋白质层）接触时，最先发生的是在其上的粘附和变形。变形的结果，一方面使原来位于单位膜中磷脂质的得以暴露并参加凝血因子系统中的级联反应，导致血液的凝固；另一方面则引起血栓收缩素的收缩，使原来储存在细胞器中的许多活性物质释放入血液。这些活性物质进入血液后，有的使微血管收缩，有的则使血小板进一步聚集而生成血小板血栓。因此，血小板的粘附和聚集是血液与材料（异物）接触后发生凝固的另一重要条件，其中粘附作用又是产生聚集作用的基础。抗凝血性差的材料其表面所粘附的血小板，不仅数量多，而且其形状会发生改变而形成许多伪足。正由于这样，材料表面所粘附的血小板数量及其形状改变的程度可以作为判断材料抗凝血性优劣的标准之一；同时，搞清材料表面（或其蛋白质吸附层）的组成、结构与血小板粘附之间的关系也是抗凝血性医用高分子材料研究中的一个重要内容。

### 1.4.3 材料表面与抗凝血性的关系

对材料表面结构触发血液凝固机制的深入认识对抗凝血材料的研究与发展极为重要。材料表面性质与抗凝血性的关系一直是科学家们研究的热点。在深入研究高分子材料的结构与抗凝血性能关系的基础上，许多学者提出了种种血液相容性高分子材料的表面假说：表面能假说<sup>[22]</sup>、界面自由能假说<sup>[23]</sup>、表面负电荷假说<sup>[24]</sup>、肝素表面假说<sup>[25]</sup>、微相分离结构假说<sup>[26]</sup>、亲水疏水最适组成比表面假说<sup>[27]</sup>、维持正常构想假说<sup>[28]</sup>等。在这些假说的基础上，提出了分子设计，采用物理、化学或生物化学等措施，目前已得到了许多具有较好抗凝血性能的高分子材料。

其中林思聪<sup>[29]</sup>等致力于抗凝血材料的分子工程研究，在前人研究的基础上，提出了“主链-侧基协同作用”说<sup>[30]</sup>和“维持正常构象”说<sup>[28]</sup>。“维持正常构象”说在分子水平上回答抗凝血材料、血液相容性材料和生物相容性材料等应具有什么样界面分子结构的问题，其内容有三点：

(1) 血液与材料接触而引发的一系列生化反应，包括血液的凝固在内，在分



子水平上都是起因于血蛋白/血细胞正常(天然)构象的改变。因此,作为抗凝血性生物材料,其表面的分子结构应能维持与其相接触的血蛋白/血细胞的正常构象。

(2)材料表面致使血蛋白/血细胞正常构象变化的力主要有3类:(A)在材料-血液界面形成的化学力;(B)材料-血液接触时,材料表面对血液的物理吸附力,包括氢键、疏水键、色散力和静电力(离子间和偶极间)等;(C)心脏收缩时,血液对材料表面冲击而产生的反冲力。所以,作为抗凝血性材料,其表面的分子结构应能消除或减轻这三类力对血蛋白/血细胞正常构象的影响。

(3)抗凝血性生物材料表面的分子结构必须是海藻状的链结构,这种链结构的特点是水溶性的、与蛋白质等生物大分子间的作用力小以及有足够的链长而能在血液相中漂动。

除了血液相容性外,“维持正常构象”说对于高分子材料生物相容性的提高具有指导意义。

## 1.5 医用高分子材料抗凝血的测定

目前评价医用高分子材料抗凝血性的主要方法可以分为体外的(in vitro)、体内的(in vivo)及半体内的(ex vivo)等三大类。我国GB/T 16886.1-2001<sup>[31]</sup>和GB/T 16886.4-2003<sup>[32]</sup>对医疗器械生物学评价给出了一些概述性的描述。

所谓体外测定法是指把血液从实验动物的心血管系统中抽出,将其与待观察材料以某种方式接触一定时间后,然后在体外观察待测材料对其凝固的影响,且测定血液成分变化或检查材料上血液成分及数量。一般认为,血液与材料接触后,其凝固时间愈长、或在同一时间间隔内其生成的血栓愈少、或材料单位面积上吸附的血小板数目愈少、或吸附的血小板变形愈小,表明材料的抗凝血性愈好。

体内测定是把制成一定形状的材料试样植入实验动物血管系统中的适当部位上,然后观察一定时间间隔后在材料表面和血液中所生成的血栓量、材料表面单位面积上所吸附的血小板和纤维蛋白的量以及材料周围血管内壁的变化等。目前常用的体内测定法主要有野一色泰晴的股(颈)静脉缝线法(femoral Suture test),Kusserow的肾血栓测定法(renalembolus test),Gott的下腔大静脉导管测定法(vena cava ring test)以及出康月夫的下腔大静脉导管测定法(venacava catheter test)等四

种，其中以股静脉缝线法最为简便。

半体内测定法是一类在血液支流或体外循环分流的通道中测定材料抗凝血性的方法。因此，它们既与离体法有所不同，也跟体内法不完全一样，而有其本身的特点。常用的半体内测定法主要有颈静脉插管引流法、流管法、流室法及 A-V 分流法等。

在这三种测定方法中，各自有其优、缺点，见表 1-2。体外法易受环境的影响，所用的实验条件与生物体内的生理条件相差甚远，所以测试结果的准确性较差，往往难于真正反映材料本身的抗凝血性，但由于其操作比较简单，费用也较低，目前一般都用它来初步比较材料抗凝血性的优劣以对大量的试样进行初筛。体内法的主要优点在于它有可能做到在正常生理条件下对材料的抗凝血性进行评价，其测试结果可信度高。但这类方法需要牺牲动物，其手术除了缝线法外，一般都比较复杂；同时，其结果只能根据最后在材料表面及血液中生成的血栓量来评价，既难做到定量也不能为血液与材料表面相互作用提供机理性的信息。半体内法的主要优点在于通过试样室的适当设计，除了可以测定材料的抗凝血性外，还有可能进一步用它来直接观察血液与材料表面相互作用的情况，研究其相互作用的过程，但另一方面分流导管的存在，分流后血液在流体力学上的变化等则都有可能使其测定的结果产生偏差。

表 1-2 血液相容性的评价方法

名称	优点	缺点
体外法	方便、快捷、经济、可作为新材料的初筛	易受环境的影响，测试的结果准确性较差
半体内法	方便、快捷，较为接近真实生理环境	因试验手段的原因，如分流导管的存在导致测定的结果发生偏差
体内法	测试材料处于真实的生理环境，测试结果可信度高	试验周期长，手术复杂，费用高，实验动物差异大，结果常出现矛盾

因此总的来说，材料抗凝血性测定方法的研究还只能说是刚刚开始。方法本身存在的缺点，加上实验动物之间的个体性差异、测定者在手术和操作上的不一

致性以及试样的加工成型乃至清洗处理等条件的不同，都会给测定结果带来较大的失真。因此，目前要比较准确地评价一种材料的抗凝血性，最好是同时采用几种不同的测定方法，进行多次的测定。

目前，通常评价血液相容性的方法有：(1)动态凝血试验<sup>[33]</sup>；(2)体外血小板粘附试验<sup>[34]</sup>；(3)全血凝固实验<sup>[35]</sup>；(4)凝血因子测定实验<sup>[36]</sup>。

## 1.6 抗凝血高分子材料的研究现状

当异物材料与血液相接触时，血浆蛋白就会吸附到材料表面，随后凝血因子的活化和血小板的粘附、激活，最终导致凝血产生。高分子生物材料的抗凝血性是由其表面与血液接触后所生产的蛋白质吸附层的组成和结构所决定的，吸附层的组成和结构又取决于材料表面的组成、化学结构和形态结构<sup>[37]</sup>。制备具有血液相容性表面的生物材料，对于发展血液相容性器件（如：人造血管，心脏瓣膜，人工肺，血液渗析膜，血管内导管等等）是非常重要的。目前发展抗凝血生物材料的途径主要有以下几种：

### 1.6.1 组织工程(Tissue Engineering)

改善抗凝血性乃至血液相容性最理想的途径应是在生物材料骨架上种植、培养血管内皮细胞即组织工程的方法<sup>[38-40]</sup>。所谓组织工程(Tissue engineering)就是应用工程科学与生命科学的原理和方法，在正确认识正常和病理哺乳动物的组织结构与功能关系的基础上，研发、修复、维持或改善组织功能的生物取代物的一门新兴学科<sup>[41,42]</sup>。组织工程的研究包括以下几个部分<sup>[43]</sup>：(1)基质骨架(Scaffold)的制备；(2)在骨架上培养细胞(Seeding)；(3)组织在体外的生理环境(Reactor)中生长成熟；(4)外科移植(Surgical transplantation)；(5)植入骨架的降解与吸收(biodegradation and bioresorption)。组织工程就是要将自体细胞培养成组织/器官，以替代功能丧失的组织/器官。但是，在一般的环境中，孤立的细胞自己不可能形成组织/器官，它们必须依赖骨架作为模板来生长。骨架不仅为细胞繁殖和保持它们各自功能提供保障，而且引导组织再生，控制组织的结构。形象地说，骨架的作用就是像胚胎一样，不断的激发细胞繁殖，构筑新的组织。常用的组织工程用骨架材料有羟基磷灰石<sup>[44]</sup>、聚乳酸类<sup>[45]</sup>等以及天然材料如：胶原<sup>[46]</sup>、甲壳素

/壳聚糖类<sup>[47]</sup>(chitin/chitosan)等,其中高分子生物材料在组织工程用骨架的发展中扮演着举足轻重的角色。

由于细胞的增殖速度也与其在生物材料表面的粘附性有关,对于一般生物材料来讲,细胞在其表面粘附性都不高,粘附后易脱落。提高细胞在生物材料表面粘附的一个有效途径是在材料表面吸附或固定对细胞具有专一作用的蛋白质或多肽链段等活性生物大分子(Integrin 配体,如细胞粘合蛋白, Fibronectin。或在这类蛋白质分子中担负结合功能的肽段 Arg-Gly-Asp, RGD)。目前很多的研究表明,吸附或固定在生物材料表面的对细胞具有专一作用的 Integrin 配体对调节细胞粘附和细胞-材料表面间的相互作用起重要的影响,并且只有当骨架材料表面的分子结构能够使 Integrin 配体和粘附的细胞的构象不变,这些 Integrin 配体才能提高细胞在骨架上的粘附,使粘附的细胞保持原有的细胞活性,在骨架上进一步繁殖、分化,形成组织或器官。因此研究骨架材料表面性质、结构与细胞粘附的关系以及通过表面改性来提高细胞粘附性一直是组织工程的一个重要内容。

## 1.6.2 高分子材料的表面改性(Surface modification)

合成医用高分子材料在人工脏器、硬组织、植入物及临床医疗材料等方面获得日益广泛的应用。然而许多合成高分子材料在与血液接触时,两者的界面会发生一系列复杂的相互作用,导致凝血反应和血栓的形成,从而限制了合成高分子在血液接触材料上的应用。

由于合成医用高分子材料植入体内不可避免和人体组织或血液接触,因此材料表面的影响至关重要。研究表明,生物医学材料的表面通常对生物材料的血液相容性具有决定性的影响。材料的表面电荷、表面张力与表面自由能、亲水性与疏水性、微相分离结构等因素也与材料的抗凝血性能有关。因此,在生物材料血液相容性研究中,除了设计、制备性能优异的新材料外,采用表面改性的方法来提高材料的血液相容性,通过对传统材料进行表面化学处理、表面物理和生物改性是一条有效的途径。

### 1.6.2.1 表面接枝改性(Graft)

生物高分子材料的表面接枝改性,是提高高分子生物材料抗凝血性的一个重

要途径,是指在其它性能都合适的材料表面上构建特定的分子结构,使材料具有或提高抗凝血性能。有关生物高分子材料表面接枝的研究主要集中在两个方面:一是接枝方法的研究,即寻找材料表面的活性点和有效且简单的接枝方法;二是可改善材料抗凝血性的被接枝单体的选择或设计。用高分子生物材料的表面接枝改性提高血液相容性,实际上是通过接枝的单体来实现的。用于生物高分子材料表面接枝的方法主要有化学试剂法,偶联剂法,等离子体法,紫外光照射法,电子束法,高能辐射法,臭氧活化法等等。目前,抗凝血性较好的生物高分子材料主要有三种:表面构建聚氧乙烯链结构类的材料,表面肝素化材料和聚磷酞胆碱类材料。

### (1) 表面构建聚氧乙烯链结构类的材料

将中性亲水性的聚合物固定在材料表面可以提高材料的抗凝血性。而在这些亲水性聚合物中,能够最有效的防止蛋白质吸附和血小板粘附的是聚氧乙烯(PEO)或称为聚乙烯醇(PEG)。PEO链的分子量和接枝密度是影响材料抗凝血性的关键因素,分子量越大其抗凝血性越好,但是当分子量超过10,000时,其抗凝血效果增加就不明显了。

由于PEO的亲水性和独特的水溶解性能,使得用PEO修饰的材料表面如同液体状态一样,聚合物的链表现出相当的柔顺性和活动性<sup>[48,49]</sup>。PEO链的快速运动可能会影响蛋白质和血小板与表面(界面)之间的微热动力学。PEO链在水中能够快速运动具有较大的排斥体积,有利于对蛋白质和血小板的排斥从而减少材料对它们的吸附。具有海藻状PEO链的水溶性、柔顺性以及分子间作用力小等特点,还有利于材料表面对血蛋白和血细胞正常构象的维持<sup>[50]</sup>。另外,PEO链与水之间的界面自由能很小,因此对蛋白质粘附和血小板吸附的驱动力较小。

### (2) 表面肝素化材料

所谓肝素化就是指肝素或其衍生物在材料上的固定化<sup>[51]</sup>,利用离子交换反应及活泼氢原子的反应,可把肝素分别以离子键或共价键方式固定在高分子的主链或侧链上。

肝素是一种分子量为2000左右的硫酸多糖类化合物,其链节单位系由葡萄糖胺磺酸、葡萄糖醛酸及艾社糖磺醛酸等所组成,具有良好抗凝血作用,注入血液中可以在短期内防止凝血。其结构如下:

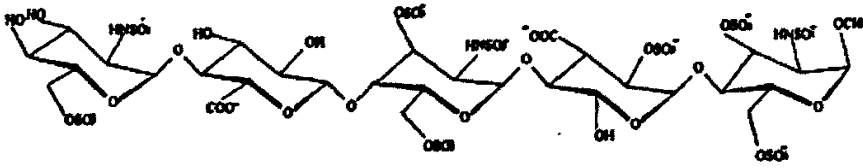


图 1-1 肝素分子中五糖序列结构示意图

肝素是一种水溶性的硫酸氨基聚糖，它通过与抗凝血酶III(AT-III)结合，抑制血液凝固旁路途径中丝氨酸蛋白酶的活性来阻止凝血过程，在生物体内具有强烈抑制凝血激活的作用，临床上主要应用于抗凝血治疗等方面。抗凝血酶III(AT-III)属于丝氨酸蛋白酶抑制剂，是血凝过程中导致凝血的丝氨酸蛋白酶，尤其是凝血酶IIa及Xa的主要抑制剂。同大多数丝氨酸酶与抑制剂的反应相比，AT-III与凝血酶的反应速度较慢，但在肝素存在的情况下，反应速度增加几千倍，能有效抑制血凝过程。研究发现，肝素加速抗凝血酶-丝氨酸蛋白酶的反应依赖于肝素中一个独特的五糖序列，约占自然肝素链的三分之一。

肝素的作用机理是催化和增强抗凝血酶III(AT-III)对凝血酶的结合而防止凝血。通常对这种作用的解释有三种机理<sup>[52-54]</sup>：一是肝素仅结合AT-III，诱导其构象变化而形成的凝血酶/AT-III络合物，它完全丧失了参与凝血的能力；二是肝素开始结合凝血酶，接着AT-III便与肝素-凝血酶络合物相结合。当凝血酶结合肝素之后，它与抗凝血酶III结合的构象变化变得更加敏感；三是抗凝血酶III和凝血酶同时结合到肝素分子上。一般认为第一种机理容易被人们所接受，但其他两种的可能性也不能排斥。尽管具有抗凝血作用的肝素是最早被认识的天然抗凝血产物之一，但人们对它的研究至今仍然热情不减，原因在于它确实是行之有效的抗凝血药物。

肝素无论在体内还是体外，均具有抗凝血作用，在临床上用于防治血栓形成、各种原因引起的弥散性血管内凝血、体外循环等过程中的抗凝处理等。为了避免全身注射肝素带来的危害，同时增加材料的生物相容性，而通过一定的方法将肝素固定在高分子材料表面，可以得到抗凝血的高分子材料。此肝素化表面可降低体外循环后血液中的补体C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>的水平，同时能够防止血小板、纤维蛋白原、脂蛋白及其它大分子蛋白质在材料表面的粘附，从而有效提高人工材料的生物相容性，因此将肝素固定在高分子材料表面上以提高其抗凝血性，是改善材料的抗凝

血性的重要途径,这方面的研究开始于 Gott<sup>[55]</sup>对肝素的固定。目前材料表面肝素化的重点主要放在如何提高材料表面肝素化的浓度和肝素的生物活性。高分子材料表面的肝素化,一般有物理吸附法和化学结合法两种。前者的结合不太牢固,但肝素的构象能够保持,活性较高,稳定性差;而后的结合稳定,但肝素的构象不易保持,肝素的生物活性较低、材料抗凝血性的改善不很明显。目前的解决办法一般是在材料表面先接上柔顺性好的间隔臂(spacer)<sup>[56]</sup>,再固定肝素在间隔臂上,PEO是最常用的间隔臂<sup>[57-61]</sup>。这样既可以维持肝素的天然构象和生物活性,又能使肝素在材料表面结合稳定。壳聚糖与肝素主体结构的相似性,使研究者相信对其进行改性更适合于制备类肝素物质。

### (3) 聚磷酸胆碱类材料

聚磷酸胆碱类抗凝血材料的产生是对细胞膜磷脂中磷酸胆碱结构的模拟而来的。通过化学合成的磷酸胆碱来模拟红细胞膜表面磷脂层的结构来提高材料抗凝血性的研究分别是由英国和日本两个课题组完成<sup>[62-65]</sup>。细胞膜表面主要是由中性的磷脂和磷酸胆碱构成的,磷脂的自组装体—脂质体对生物系统和蛋白质呈现惰性,并且与细胞之间的相互作用较弱。为了使生物材料有象生物膜一样的表面,Ishihara<sup>[66,67]</sup>等合成了很多带有 MPC 的聚合物,用以改善生物材料的抗凝血性。

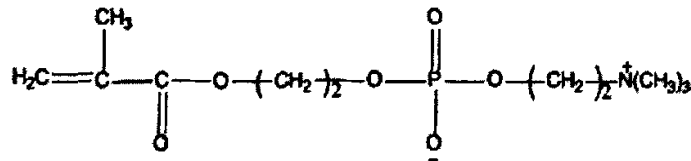


图 1-2 MPC 结构式

目前,研究磷酸胆碱类聚合物来提高生物材料的抗凝血性,已经成为抗凝血生物材料的一个研究热点。所有的研究结果表明,含有磷酸胆碱基团的表面能够有效的防止蛋白质吸附和抑制血小板粘附,从而有效地减少血栓在表面的形成<sup>[68-71]</sup>。

#### 1.6.2.2 表面涂层(Coating)

当导体与血液相接触,其表面很快会吸附一层蛋白质,吸附的过程是一个复杂的动态过程。在这个过程中,蛋白质会改变它的三级结构,并且先吸附上去的

蛋白质还会被血浆中的其它蛋白质所取代<sup>[72,73]</sup>。吸附在异体表面的血纤维蛋白原和其它一些能促进血小板粘附的蛋白质将会导致不可逆转的血小板粘附和活化，最终产生凝血。为了提高材料表面的抗凝血性，还可以在生物材料表面涂覆抗凝血涂层，使生物材料表面钝化，即不让血液与材料表面直接接触。Ishihara 等合成了很多带有 MPC 的共聚物，将它们涂覆在基材表面，可以有效的提高材料的抗凝血性能。并且有人还发现，基材对抗凝血涂层中磷脂基团的分布有重要的影响<sup>[74]</sup>，从而影响涂层的抗凝血性能。表面涂附一层血清蛋白，也能够显著的减少血小板的粘附和活化，提高材料的抗凝血性能<sup>[75,76]</sup>。

Lewis 等<sup>[77, 78]</sup>合成了 MPC、甲基丙烯酸月桂醇酯、甲基丙烯酸羟丙酯和甲基丙烯酸三甲氧基硅丙酯的共聚物抗凝血涂层。这种涂层具有可交联性，交联后能够很好的维持其稳定性，并与基材表面的粘合力加强，可用于涂层有可能脱落或在使用过程中易发生形变的医疗器件。Brynda<sup>[79, 80]</sup>等将肝素与血清蛋白共价结合，根据特定的设计，通过连续吸附技术，在生物材料表面形成共价交联的血清蛋白和肝素自组装体，制备了交互的多层次的抗凝血涂层。Lee<sup>[81, 82]</sup>等合成了含 PEO 的两亲嵌段和接枝共聚物，直接物理涂覆在生物材料表面。PEO 共聚物的涂层要比 PEO 均聚物的涂层稳定的多，因为共聚物中的疏水段与基材表面粘附力强，可以锚固定在基材表面。

### 1.6.2.3 高分子材料与抗凝血添加剂(Additives)物理共混

抗凝血添加剂是含有抗凝血成分的聚合物。将少量的抗凝血添加剂与基材进行共混，就可以得到性能较好的抗凝血材料。抗凝血添加剂多为两亲的共聚物，进入基材本体后，为了减少界面自由能，有在基材表面富集的趋势。Ishihar<sup>[83]</sup>等合成了 MPC-甲基丙烯酸正丁酯和 MPC-甲基丙烯酸正十二烷基酯的共聚物，将其与聚砜共混，提高聚砜血液透析膜的血液相容性。研究表明，加入少量(1%wt)的添加剂就可以显著提高聚砜的血液相容性，并且共混膜在 37℃ 的水中浸 7 天，添加剂的流失也比较少。他们还合成了 MPC-甲基丙烯酸异戊酯和 MPC-甲基丙烯酸环己酯的共聚物，将其加入 SPU 基材中，在很大程度上抑制了血小板粘附和蛋白质的吸附<sup>[84,85]</sup>。将这种 SPU 共混物制成的 2mm 人造血管移植入兔子的大动脉，七个月后仍工作正常，没有血液在血管中凝固。含 PEO 的嵌段共聚物也可作为抗



凝血添加剂与材料共混来提高材料的抗凝血性<sup>[86-88]</sup>。为了防止 PEO-PPO-PEO 抗凝血添加剂从 SPU 基材渗出, Lee<sup>[89]</sup>等在共混中加入交联剂,成膜后加热使其交联,使添加剂链稳定地缠结在 SPU 基材中。

## 第二章 实验部分

### 2.1 原材料

实验所用的主要原料列如下表 2-1。

表 2-1 实验用原料

原料名称	牌 号	规 格	生产厂家
聚甲基氢硅氧烷(PHMS)	—	工业品	四川晨光化工研究院
甲基丙烯酸正丁酯	—	工业品	北京化工厂
甲苯	—	试剂	蚌埠化学试剂厂
甲醇	—	试剂	西安化学试剂厂
二氯甲烷	—	试剂	天津市博迪化工有限公司
医用 PVC 管	—	—	江西洪达医疗器械有限公司
钯炭	—	工业品	陕西开达化工有限责任公司
氮气	—	工业品	西安钢厂
氧气	—	工业品	西安钢厂
二氧化碳	—	工业品	西安钢厂

此外还用到新鲜牛血，肝素钠注射液，碳酸氢钠注射液，生理盐水。

### 2.2 主要仪器设备

实验用主要仪器设备的名称、型号和产地见表 2-2。

表 2-2 实验用仪器及设备

名称	型号	产地
四口烧瓶	WMZK-01	上海华辰医疗仪表有限公司
增力电动搅拌器	JJ-1	江苏丹阳门科教仪器厂
电子天平	DT 300A/0.01g	常熟市金羊砝码仪器有限公司
电光分析天平	TG328B	上海天平仪器厂
接触角测定仪	JY-82	河北承德试验机有限责任公司
电热鼓风干燥箱	—	南京第一医疗器械厂
真空干燥箱	DZF-0	上海跃进医疗器械厂
付立叶变换红外光谱仪	WQF-310	北京第二光学仪器厂
血气分析仪	IRMA	美国 ITC 公司
氧饱和度仪	BioTrend	—
滚压血泵	—	天津市医疗器械研究所
热交换及	—	天津市医疗器械研究所
离心机	—	上海安亭科学仪器厂

### 2.3 有机硅抗凝血材料的制备

在装有搅拌器、回流冷凝管、温度计及分液漏斗的四颈瓶中，加入一定量的甲苯、聚甲基氢硅氧烷和钯炭颗粒，通氮气 10 分钟后，开始搅拌，油浴加热，当温度上升到预定温度时，开始均匀滴加甲基丙烯酸正丁酯（约 1h），回流反应至定量的甲基丙烯酸正丁酯滴加完毕后，继续恒温反应 20 个小时。反应停止后，减压蒸馏除去未反应的甲基丙烯酸正丁酯和溶剂甲苯，将改性产物溶于二氯甲烷，过滤除去钯炭粒子，即得产物。

### 2.4 抗凝血涂层材料的涂覆工艺

将制备出的有机硅抗凝血涂层材料涂覆于 PVC 内壁时，我们采用浸涂的方式，因其溶剂二氯甲烷对 PVC 具有良好的溶胀性，为确保有机硅抗凝血涂层材料均匀涂覆于 PVC 管内壁，同时减小溶剂对 PVC 管的损伤，应控制好溶液的涂覆时间。若时间稍长，二氯甲烷将使 PVC 管溶胀、变软、内壁发黏。当二氯甲烷挥发后将

萃取出 PVC 管中的增塑剂，管子变硬、变大。

当用材料对PVC浸涂冲刷完毕后，由于二氯甲烷的沸点低，很快就可以从管表面挥发完，使改性硅油材料能涂覆于PVC管表面，自然成膜。

## 2.5 有机硅抗凝血涂层结构性能的测试与表征

### 2.5.1 红外光谱

WQF-310 型傅立叶红外光谱仪红，北京第二光学仪器厂，试样为自制样品膜，以表征其结构。

### 2.5.2 核磁氢谱

Bruker AV-300 核磁共振仪，测试用溶剂为  $\text{CDCl}_3$ ，四甲基硅(TMS)为内标。

### 2.5.3 凝胶渗透色谱法(GPC)测定

GPC/MALLS(凝胶渗透色谱-多角度激光光散射联用仪)测定产物的  $dn/dc$  值通过 Wyatt Optilab rEX 型示差折光仪测定，产物  $M_n$  通过 Wyatt Dawn EOS 型多角度激光光散射联用仪测定，四氢呋喃(THF，色谱级)为流动相，流速 1.0mL/min。

### 2.5.4 血常规检测

采用 Sysmex F-820 仪器进行血常规检测。

### 2.5.5 静态抗凝血性能测试

参照改进的 Lee-White 方法测定全凝血时间(whole blood clotting time)法：取处理过的 PVC 管样，各注入新鲜人血（或兔血）0.5ml。立即开始计时，先都静置 5min，此后每 10 分钟晃动一次，直到血液不能再流动为止。记录此时最终凝血时间。

### 2.5.6 表面形态分析

扫描电镜分析 (AMRAY-1000B, Scanning Electron Microscope. 分辨率: 60 埃, 最大放大倍数: 8 万倍), 观察静态抗凝血实验后的 PVC 管内表面的粘附形态。

### 2.5.7 X-射线光电子能谱测定

样品的表面元素采用 PHI-5400 型 X 射线光电子能谱仪(美国 PE 公司)进行分析。全谱分析条件为: Mg 靶, 400W, 通能 89.45eV, 真空度为  $6.0 \times 10^{-8}$ , 光电子的入射角为  $45^\circ$ 。

### 2.5.8 接触角测定

样品的接触角测定采用 JY-82 型接触角测定仪 (河北省承德试验机有限责任公司), 测试液为: 蒸馏水。对于每种样品在测试时左右两边各测一次, 取平均值。

### 2.5.9 膜式氧合器的氧和效果测定

血样为: 牛血(8500ml 的原牛血+4 支肝素钠注射液+1500ml 生理盐水)  
采用 Biotrend 氧饱和度仪对静脉血进行检测。

## 第三章 结果与讨论

### 3.1 有机硅抗凝血材料的合成

#### 3.1.1 材料表面结构模型的构想

抗凝血性能是评价人工医用材料的一项基本指标,尤其是对于与血液相接触的医用材料,因此医用材料的抗凝血性能是研制各种与血液和组织相接触的人工器官所急需解决的问题。一个好的抗凝血生物材料不仅要有好的物化性能和加工性能,而且更重要的是要有好的血液相容性和组织相容性。人造心脏和人造血管等抗凝血生物材料的机械性能主要由材料本身的性质所决定,然而重要的抗凝血性能却是由材料的表面性质所决定的,在各种化学、物理、生物因素中,表面的化学组成和结构最为重要。一般的医用高分子材料在与血液接触时或多或少都会在其表面形成血栓,从而限制了高分子材料在体外循环系统、人工脏器、人工血管等与血液相接触的材料方面的应用,为开发高分子材料在人工内植器官及医疗器械方面的应用,因此研究抗凝血涂层材料就具有非常重要的使用价值。人工肺已广泛应用于心血管手术的体外循环,欧美几乎 100%应用人工肺进行体外循环,国内应用估计也在 50%左右。人工肺也广泛应用于呼吸衰竭的抢救治疗即体外生命支持(ECLS)或体外膜氧合(ECMO),Mortensen 首创的血管内氧合器(IVOX)也已初步应用于临床。对于用于人工肺的抗凝血涂层中除了具有一般的抗凝血性能外,涂层材料更应具有良好的透气性。

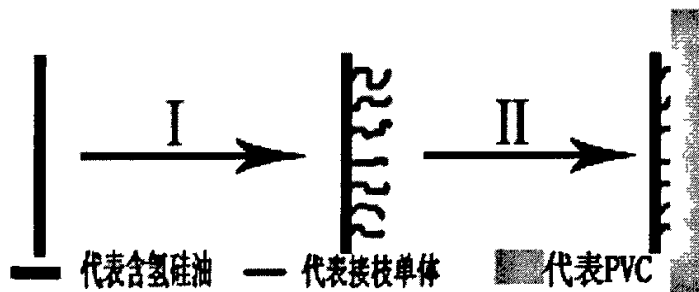
由于血液与医用高分子材料接触主要都在材料的表面上,抗凝血材料的主要工作是在材料表面的合成设计上,即围绕惰性表面,亲水性表面,亲水-疏水微相分离结构的表面以及表面的修饰而展开。

有机硅材料是分子结构中含有硅元素的高分子合成材料,主链是一条由 Si—O—Si 键交替组成的稳定骨架,有机基团与硅原子相连形成侧基。由于有机硅这种特殊结构和组成,决定其作为涂饰材料使它具有耐高低温、耐老化、无毒、无腐蚀和生理惰性优异性能以及优越的耐磨性、耐侯性;还具有良好的透气性

和透水汽性。但由于有机硅的粘附力较差，很难涂覆到常用的医用高分子材料，如：PVC、PP 中空膜载体材料的表面。因此需要对它进行接枝改性，以提高其对载体材料的粘附性能。

有多种对有机硅进行改性的材料，例如丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯、聚氨酯等。其中甲基丙烯酸正丁酯的分子链中含有极性较强的酯基，具有优异的粘附性、柔顺性，所以课题研究选用它作为有机硅的改性材料。

由于有机硅是惰性材料，使得自身就具有较好的抗凝血性，我们只需要对其进行接枝改性，提高材料与医用高分子材料的粘附力，在医用高分子材料表面形成一层具有抗凝血性的薄膜，这样就可使不具有抗凝血性的医用高分子材料“具有”抗凝血性，扩大医用高分子材料的使用范围。下面是表面分子结构模型设计示意图：



其中 I 为接枝改性，II 为溶胀作用、物理交联、化学吸附

图3-1 表面分子结构模型设计示意图

### 3.1.2 总体实验方案的设计

#### 3.1.2.1 反应原理

硅氢加成反应是有机硅化学中研究最多的一类反应，是指含Si-H键的硅化物或聚合物与含有碳碳双键、碳碳叁键或碳氧双键等不饱和键的化合物在一定条件下进行的加成反应，生成相应的加成产物。硅氢加成反应所用硅化合物包括各种氯代硅烷、烷氧基硅烷，它们的烷基、芳基衍生物以及聚合物（如硅油）等几乎所有的含硅氢键的化合物。底物包括各种烯烃、炔烃，取代烯烃、炔烃，以及含有上述不饱和键的聚合物。这一反应包括的范围极广，是合成带功能基的硅化物和聚合物的最有效手段。通过该反应，可以制得许多其它方法难以得到的含官能

基的有机硅单体或聚合物，而且反应条件比较温和，产率高，使用面广，在有机硅化学领域占有重要地位。

Si-H的特点是能够在许多不饱和键上加成，把含硅的基团加到上面，生成含硅化合物。与碳碳双键和碳碳叁键加成，生成水解稳定性好的Si-C键。硅氢加成反应已广泛用于合成各种有机硅单体、中间体及聚硅氧烷等，特别是在合成碳官能硅烷&硅氧烷方面是其他方法所不及的。

早期的硅氢加成反应，多在光、热、过氧化物、偶氮化合物，辅照等条件下进行，反应不易控制，且产物复杂；在上述条件下的硅氢加成反应是按自由基历程进行的，容易聚合的烯烃不能进行硅氢加成，限制了底物和硅氢化合物的种类，所以实际用途不大。与不加催化剂在加热条件下进行的硅氢加成反应相比， $10^{-5}$  mol的铂催化剂就能使反应速度提高 $10^4$ 到 $10^6$ 倍，大约0.1 mol的路易斯碱（如胺，膦等）能使反应速度提高约 $10^3$ 倍，过氧化物的催化剂活性比碱稍好一点，可见金属催化剂的活性最好。1957年Speier<sup>[90]</sup>开发了氯铂酸催化体系，反应条件温和，产率高，选择性好，适用性广，被特称为Speier's催化剂。这一催化体系的发现，使硅氢加成反应进入实用阶段。Speier's催化剂至今仍是最常用的硅氢加成催化剂之一。自五十年代后期以来，对硅氢加成反应的研究进一步深化，发现铂铈、钨、钼、钽、钇、钴等除钌以外的Ⅷ族元素对硅氢加成反应也有催化作用<sup>[91,92]</sup>，Ⅷ族金属主要通过不同的配位体作用制备成各种配合物或固载化合物，用于催化硅氢加成反应，常见的配位体有异丙醇(i-PrOH)、乙醇、四氢呋喃、甲苯、二甲苯、乙酰丙酮、羧酸酯、乙醚、环戊二烯、冠醚和含杂原子冠醚、(聚)硅氧烷、富勒烯及其衍生物和交联聚苯乙烯树脂等。这些配位体一般都含有O, S, N等配位原子，配位原子含有的孤对电子与Ⅷ族金属空的d轨道形成配位键，从而改变Ⅷ族金属的电性，进而改变其催化活性及稳定性；配位体的体积和空间结构又可改变催化选择性。催化机理多认为是配位加成机理，该反应具有反应活性高、选择性好和反应条件温和等优点，在理论和实际应用上均受到人们的高度重视。

硅氢加成反应大多是反马氏规则的，末端烯烃通常得到末端加成产物，不对称络合催化剂对硅氢加成还具有立体选择性，可用于不对称合成。

一般认为，在过氧化物存在下或在辐照条件下的硅氢加成反应是按自由基历程进行的。1954年，Chalk和Harrod提出了在第Ⅷ族金属络合物催化下的硅氢加



成反应均相配位机理，配位加成反应绝大部分是用第VIII族金属络合物或其胶体粒子来催化的。现将反应机理表示如下：

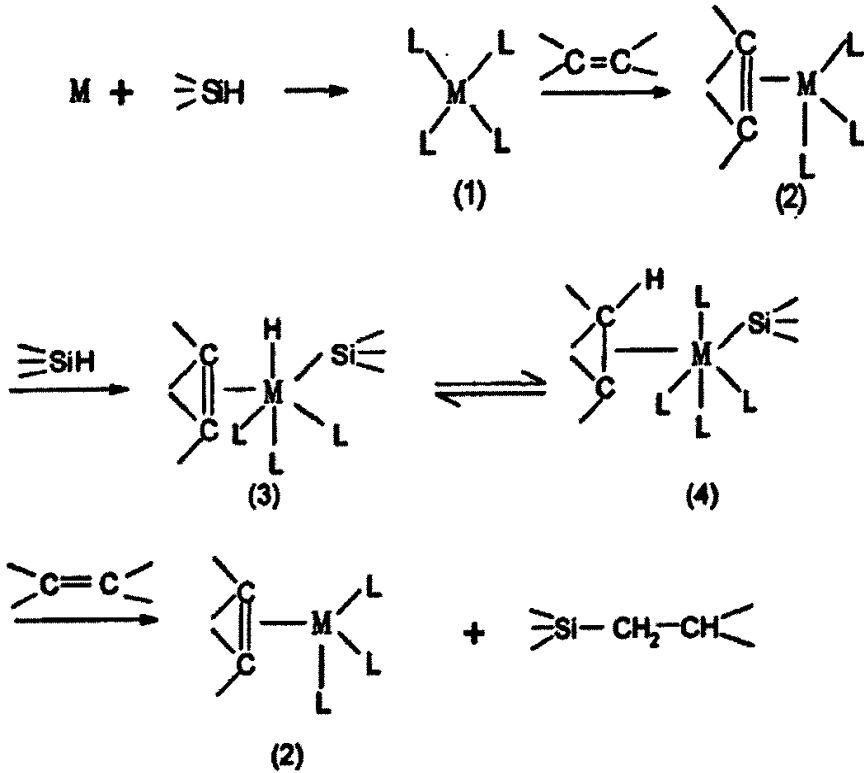


图3-1 第VIII族金属络合物催化下的硅氢加成反应均相配位机理

L表示配位体，上式表示M现被 $\text{>SiH}$ 还原为低价态形式(1)，反应有一诱导期才开始进行；烯配位上去置换下一个配位体生成(2)，而后 $\text{>SiH}$ 加上去把M变为六配位体(3)，接下来，H和 $\text{>C=C<}$ 在M上加成生成(4)，最后在另一个 $\text{>C=C<}$ 的推动下M上的 $\text{-Si}$ 和 $\begin{matrix} \text{>C-C<} \\ \text{H} \end{matrix}$ 结合生成 $\begin{matrix} \text{>C-C<} \\ \text{H} \end{matrix} \text{-Si}$ ，同时生成(2)进行下一个循环。

各类络合物对硅氢加成反应催化的历程虽略有不同，但都是通过烯烃—催化剂中间体或者烯烃、硅烷、催化剂三组分中间体进行的。

金属络合物为主的均相硅氢加成催化剂有了很大发展，他们具有良好的催化活性和选择性，但是在空气中或受潮后易失活，对金属反应器有一定腐蚀性，难

于从反应体系中分离出来和回收再用，这些缺点大大限制了他们的实际应用，尤其是在工业中。

目前，在硅氢化反应领域中，研究较多的是以铂为催化剂。而本文则采用活性碳负载的钯作为催化剂，文献报道中钯对烯烃的硅氢加成也有着较好的催化活性和选择性<sup>[92]</sup>。为了改善有机硅材料与其它医用材料的附着力，我们采取分子设计的方法，向聚甲基氢硅氧烷分子链中接入带极性的官能性单体。将具有柔顺分子链且带极性基团的甲基丙烯酸正丁酯接枝到其分子链上，通过将甲基丙烯酸正丁酯接枝到聚甲基氢硅氧烷主链上，得到侧链带有羧基的改性产物，利用甲基丙烯酸正丁酯的羧基极性提高PHMS对其它材料的附着力。

在本实验中的具体反应原理：

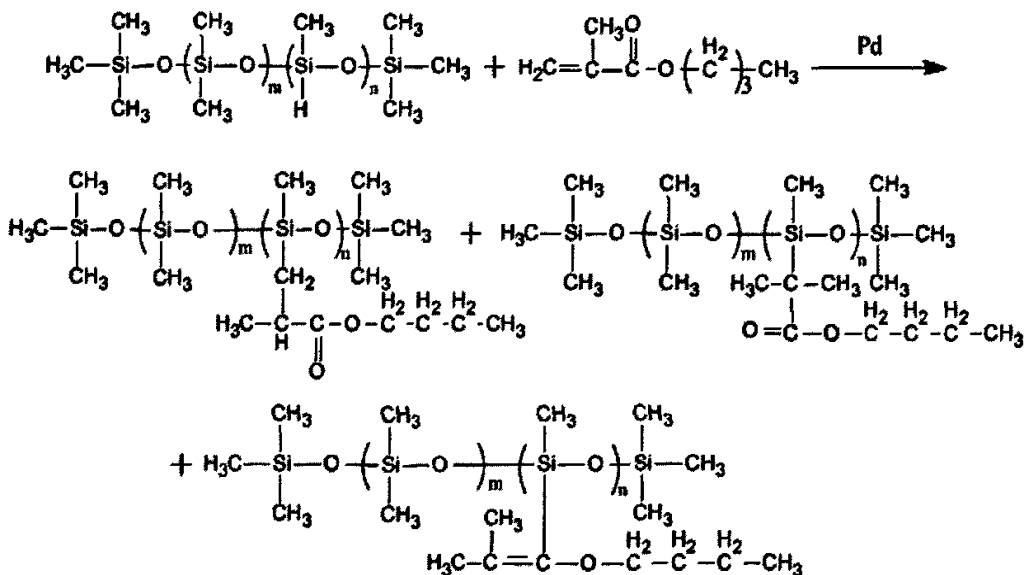


图3-2 本实验反应原理

### 3.1.2.2 硅氢加成反应催化剂的选择

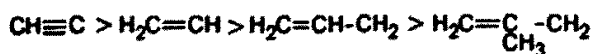
根据分子设计的要求，综合考虑配位加成反应的优缺点，本论文选用活性碳负载钯作为催化剂，以聚甲基氢硅氧烷与甲基丙烯酸正丁酯进行硅氢加成反应，以达到在有机硅链上引入极性基团的目的。

### 3.1.2.3 有机硅材料类型的选择

在硅氢加成反应中, 氢硅烷的反应活性受多种因素的影响, 主要包括诱导效应、位阻效应、共轭效应以及形成配合物的能力。已知氢硅烷加成反应的活性与硅原子上所带的取代基及数量有关, 随Si-H键上H的电子云密度变大而降低。同样, 在有聚甲基氢硅氧烷参与的硅氢加成反应中, PHMS的反应活性也受到其结构的影响。如 $\text{Me}_3\text{SiO}(\text{Me}_2\text{SiO})_m(\text{MeHSiO})_n\text{SiMe}_3$ 的活性大于 $\text{Me}_3\text{SiO}(\text{MeHSiO})_n\text{SiMe}_3$ 。这是因为 $\text{Me}_3\text{SiO}(\text{MeHSiO})_n\text{SiMe}_3$ 中的 $\text{MeHSiO}$ 链节排列紧密, Si-H的相对密度较大; 而 $\text{Me}_3\text{SiO}(\text{Me}_2\text{SiO})_m(\text{MeHSiO})_n\text{SiMe}_3$ 中的 $\text{MeHSiO}$ 链节是无规则地分布于 $\text{Me}_2\text{SiO}$ 节中, 使得Si-H的密度相对降低, 减少了与 $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ 加成时的空间位阻, 使其反应速度大大加快。综合考虑上述各主要因素, 本论文选用Si-H的密度相对适中, 有利于控制反应速度的, 结构式为 $\text{Me}_3\text{SiO}(\text{Me}_2\text{SiO})_m(\text{MeHSiO})_n\text{SiMe}_3$ 的聚甲基氢硅氧烷进行接枝改性。

### 3.1.2.4 不饱和化合物类型的选择

乙烯基化合物进行硅氢加成反应的活性取决于双键上电子云密度及其空间位阻的大小。一般认为, 双键上电子云密度越大, 越有利于加成反应的进行; 空间位阻越大, 则越难进行加成反应, 末端乙烯基反应最快。如, 下列饱和化合物的反应顺序为:



为达到分子设计的要求, 本论文选用单体双键在末端的甲基丙烯酸正丁酯作为接枝单体, 这有利于硅氢加成反应的进行。由于甲基的存在使双键上电子云密度增加, 同时又产生了空间位阻, 在空间位阻起主导作用的情况下, 使得甲基丙烯酸正丁酯与聚甲基氢硅氧烷的加成反应比较缓和, 反应容易控制。

### 3.1.2.5 溶剂的选择

硅氢加成反应一般无需使用溶剂，但为使反应体系成均相，也可使用溶剂。甲基丙烯酸正丁酯与聚甲基氢硅氧烷进行加成反应时，甲基丙烯酸正丁酯单体与聚甲基氢硅氧烷的相容性较差，为此，本论文选用甲苯做溶剂。

### 3.1.3 涂刷原理及工艺

为了能将改性产物顺利地涂刷到医用PVC，PP中空膜表面，选择合适的溶剂及涂覆方法是非常有必要的。

下面我们将改性产物在几种常用溶剂中溶解的情况列表如下：

表 3-1 改性产物在几种常用溶剂中的溶解性

溶剂	甲醇	乙醇	甲苯	二甲苯	四氢呋喃	二氯甲烷	三氯甲烷
溶解性	差	微溶	良	差	微溶	好	一般

由表3-1中的结果，可知改性产物在甲苯与二氯甲烷的溶解性都比较好，对PVC材料也同样具有良好的溶胀性，但二氯甲烷的沸点低，挥发性好，室温条件下在PVC材料表面能迅速挥发，可使改性材料在PVC材料表面能迅速成膜，具有操作方便，快速的效果。

试验过程中我们主要用到的是PVC管材，直径较小，因此对此类材料我们采用的是浸涂方式，在体外循环实验中，用到直径大的容器，我们采用的是涂刷方式，目的都是为了使改性材料能在PVC材料表面能迅速成膜且尽量较小溶剂对PVC材料表面的损伤。通过混合溶剂可较少二氯甲烷对PVC管材料表面的损伤，常用的辅助溶剂是甲醇。

## 3.2 合成产物结构性能的分析与表征

### 3.2.1 红外谱图分析

红外线光谱是研究材料组成最有效手段之一，可对物质分子进行的分析和鉴

定。下面两幅图分别为聚甲基氢硅氧烷和接枝改性聚合物的红外谱图。

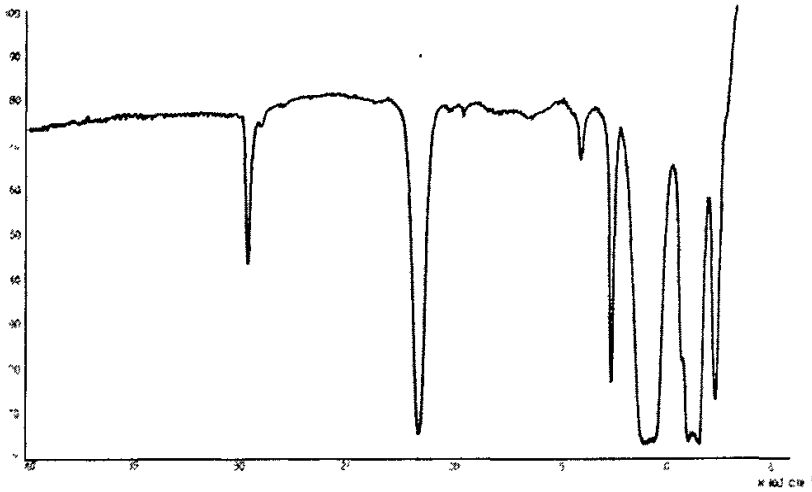


图 3-3 聚甲基氢硅氧烷的红外光谱图

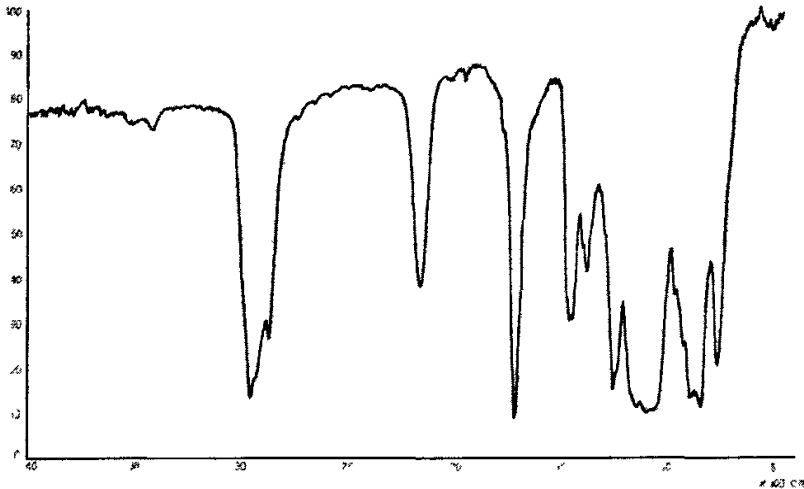


图 3-4 接枝改性聚合物的红外光谱图

图3-4为接枝改性聚合物的红外谱图，通过与聚甲基氢硅氧烷的红外谱图(图3-3)对比可知位于在 $1729\text{cm}^{-1}$ 出现了的强烈的吸收峰为 $\text{C}=\text{O}$ ； $2168\text{cm}^{-1}$ 处还有 $\text{Si}-\text{H}$ 吸收峰； $1466\text{cm}^{-1}$ 处出现了 $-\text{CH}_2-$ 吸收峰； $1387\text{cm}^{-1}$ 处为 $-\text{CH}_3$ 吸收峰；在 $1200\text{cm}^{-1}\sim 1050\text{cm}^{-1}$ 范围内的吸收峰为 $\text{Si}-\text{O}$ 键； $800\sim 730\text{cm}^{-1}$ 出现吸收峰为 $\text{Si}-\text{C}$ 键的伸缩振动频率所致；在 $2875\text{cm}^{-1}$ 出现了较弱 $-\text{CH}-$ 吸收峰；在 $1261\text{cm}^{-1}\sim 1242\text{cm}^{-1}$ 出现的峰可能是 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOR}$ 中酯键的不对称伸缩振动的裂解双峰。虽然合成产物中仍出现了 $\text{Si}-\text{H}$ 键的吸收峰，但峰的强度比聚甲基氢硅氧烷中的强度明显减

弱；C=O键峰的出现表明甲基丙烯酸正丁酯已经接枝到聚甲基氢硅氧烷中。由上说明用钨催化硅氢化反应可行性，但物料比、反应温度、反应时间和催化剂的用量及催化活性，还需做进一步研究和讨论。

### 3.2.2 相对接枝率的测定

相对接枝率的测定可通过红外光谱法、容量法、分光光度法和核磁共振波谱法等方法。本文选择了较为直观，方便得红外光谱法。

在甲基丙烯酸正丁酯接枝到含氢硅油的接枝共聚物的红外光谱图上，测定接枝单体的特征吸收峰的高度和含氢硅油分子链上Si-H在 $2168\text{cm}^{-1}$ 处吸收峰的高度，从而计算出吸光度比 $R$ ，公式如下：

$$R = \frac{A_x}{A} = \frac{\lg(I_{Ox}/I_x)}{\lg(I_o/I)} \quad (3-1)$$

式中： $A_x$ 为甲基丙烯酸正丁酯在 $1729\text{cm}^{-1}$ 处的吸收峰的C=O基团的吸光度； $A$

为含氢硅油分子链上在 $2168\text{cm}^{-1}$ 处Si-H吸收峰的吸光度；

$I_{Ox}$ ， $I_x$ 分别为接枝单体的特征基团C=O吸收峰底部与顶部的高度（入射穿过样品的光能与入射在样品表面的光能）；

$I_o$ ， $I$ 分别为含氢硅油分子链上的特征基团Si-H吸收峰底部与顶部的高度。

根据 Beer-Lambert 定律， $R$  定义为接枝共聚物的相对接枝率，吸广比的大小可以反映出在接枝改性共聚物分子中，含氢硅油分子链上接枝单体甲基丙烯酸正丁酯的相对多少。

### 3.2.3 正交设计与分析

以相对接枝率为标准，根据 Beer-Lambert 定律可计算出相对接枝率。为考察和研究实验条件对接枝聚合物相对接枝率的影响，实验选择了物料比（甲基丙烯酸正丁酯：聚甲基氢硅氧烷）、反应温度、反应时间和催化剂用量四个因素，四个因素分别用 A、B、C、D 代表，各个因素取 3 个水平，采用  $L_9(3^4)$  正交实验来

优化反应条件。

表 3-2 正交实验因素和水平

因素 水平	物料比 A	反应温度 B (±2) /℃	反应时间 C /h	催化剂用量 D /ppm
1	1.5	140	30	50
2	1.3	130	20	40
3	1.1	120	15	30

表 3-3 正交设计及实验结果

实验号	物料比 A	反应温度 B	反应时间 C	催化剂用量 D	接枝率
1	1	1	1	1	20.43
2	1	2	2	2	17.80
3	1	3	3	3	8.76
4	2	1	2	3	11.83
5	2	2	3	1	20.23
6	2	3	1	2	16.08
7	3	1	3	2	10.45
8	3	2	1	3	16.23
9	3	3	2	1	14.16
I	46.99	42.71	52.74	53.49	
II	48.14	54.26	42.46	44.33	
III	40.84	39	39.44	36.82	
R	7.3	14.26	13.3	16.67	

实验列表与结果见表 3-3，用极差分析的方法定量考察了三个因素的影响大小，方差分析结果表明，催化剂用量、反应温度、反应时间和物料比的极差  $R$  值分别为：16.67、14.26、13.3 和 7.3，催化剂用量、反应温度和反应时间对产物的接枝率的影响显著，物料比对产物的接枝率的影响较小。各个因素的影响依次是： $D>B>C>A$ 。由上表的结果可看出： $A$  选水平 2， $B$  选水平 2， $C$  选水平 1， $D$  选水平 1 时为较优水平组合。在本次正交实验中，由于因素  $A$  为次要因素，从节约原料出发，可选取  $A$  物料比为 3 水平，因此  $A_3B_2C_1D_1$  也可能是较好的生产条件。

为了验证  $A_3B_2C_1D_1$  为较好实验条件，我们在该条件下又做了次实验，还是利

用相对接枝率为标准,对实验结果进行判断。该条件下改性产物的红外谱图如下:

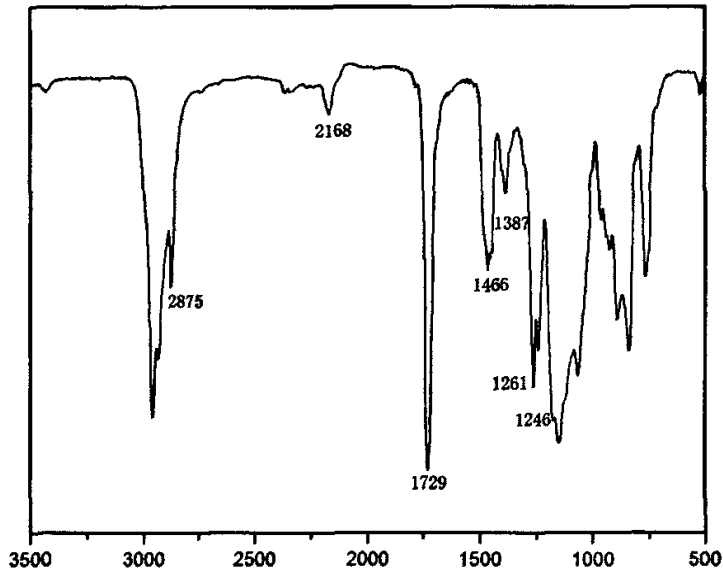


图 3-5 经优化条件后合成产物的红外谱图

由公式 3-1,再结合上图可计算出该条件下合成出的接枝产物的相对接枝率为 22.41,结果明显优于表 3-4 中的,与正交实验分析的结果  $A_3B_2C_1D_1$  为较优实验条件这一说法一致。

### 3.2.4 核磁氢谱分析

为了对接枝改性聚合物的结构作进一步研究,还对其做了核磁氢谱分析。图 3-6 为接枝改性聚合物的核磁氢谱图。在 4.7ppm 处仍有些微弱的 Si-H 的特征峰,说明产物中的活性氢并没有完全反应; 3.95ppm 处为与酯键相连的亚甲基;化学位移在 1.91ppm、1.82ppm 两处可能为与 Si 相连的亚甲基受到次甲基的影响裂分的双峰;1.61ppm、1.41ppm 为正丁酯基中的另外两亚甲基吸收峰;1.1ppm~0.8ppm 为甲基受次亚甲基影响的裂分的三重峰。结合红外光谱可证明聚甲基氢硅氧烷中的 Si-H 与甲基丙烯酸正丁酯中的 C=C 发生了加成反应,形成了化学键。



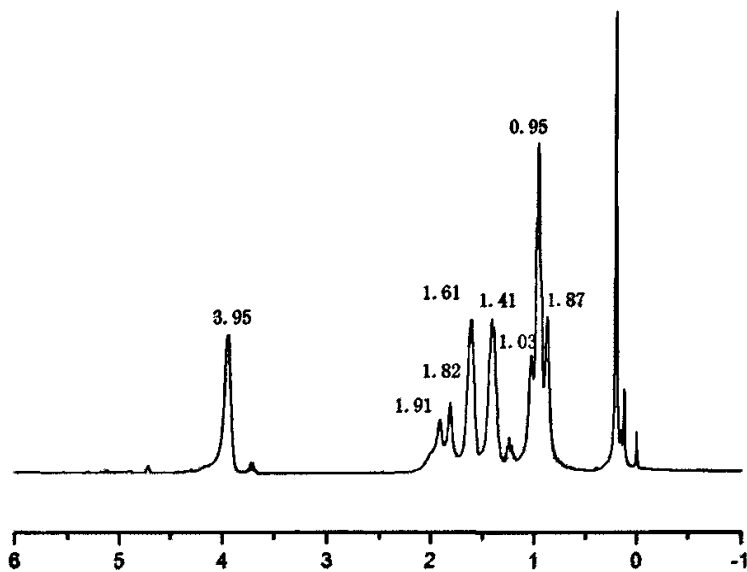


图 3-6 经优化条件下接枝改性聚合物的核磁氢谱图

### 3.2.5 接枝改性聚合物分子量的测定

通过凝胶渗透色谱法(GPC)测定的结果,可以知道接枝改性聚合物的重均相对分子质量、相对分子质量分布,而且得到了数均相对分子质量、 $z$  均相对分子质量等分析数据。

图 3-5 接枝改性聚合物的 GPC 谱图

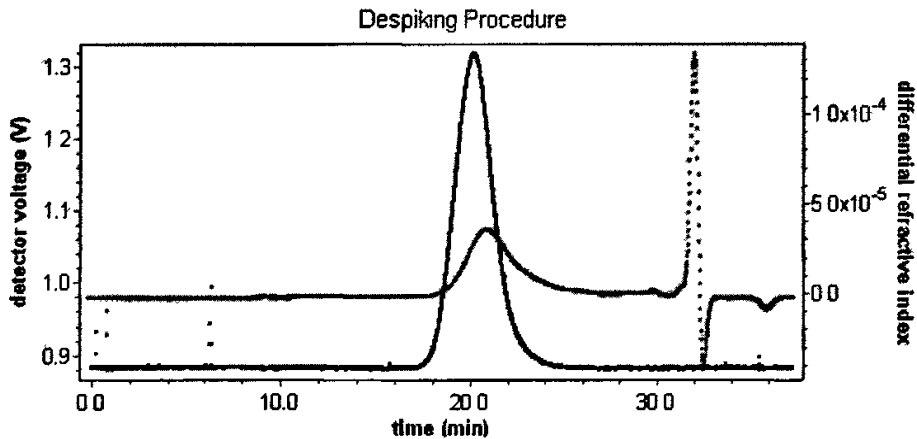


表 3-4 接枝改性聚合物的分子量

分子量及分布指数	数据
数均分子量 $M_n(\text{g/mol})$	$9.006 \times 10^4$
重均分子量 $M_w(\text{g/mol})$	$1.505 \times 10^5$
Z 均分子量 $M_z(\text{g/mol})$	$2.303 \times 10^5$
$M_w/M_n$	1.671
$M_z/M_n$	2.557

测试结果如表 3-4, 图 3-5 为产物的 GPC 谱图, 由图可知, 峰型为单一的窄峰, 并且分子量分布指数较小, 说明合成产物的纯度高, 杂质少且分子大小均一。

### 3.2.6 接枝改性聚合物亲水性能

本文中通过测试聚合物的水接触角来表示有机硅接枝改性聚合物的亲水性。分别将各种条件下合成的接枝改性聚合物配成溶液倒入容器中待溶剂挥发后可自动成膜, 用 JY-82 接触角测定仪测量接枝改性聚合物薄膜与蒸馏水滴的接触角, 测试示意图见图 3-6。 $\theta$  即为待测物质对于该液体的接触角,  $\theta$  值越小, 说明物质与液体的浸润性越好。

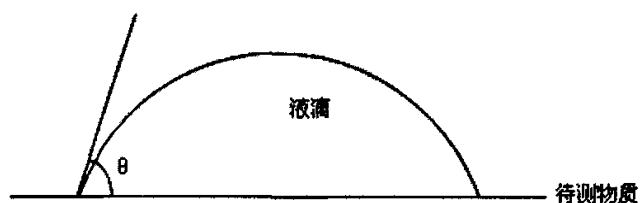


图 3-6 接触角测试示意图

表 3-5 不同条件下接枝改性聚合物膜的水接触角

实验号	1	2	3	4	5	6	7	8	9
接触角( $^{\circ}$ )	61.6	62.8	75.7	70.5	60.6	64.2	72.1	64.9	67.1

聚甲基氢硅氧烷为憎水性材料，侧链基本都是非极性基团，很难吸附在 PVC 管材的表面。为了改善材料与医用 PVC 管的粘附力，我们向材料中接枝带有极性基团酯键的且分子链比较柔顺的甲基丙烯酸正丁酯，提高硅油分子侧链上极性基团的含量。材料侧链上极性基团增多时，可提高了材料与 PVC 管的粘附力。材料的亲水性改善的大小，我们可以通过测试接枝材料的水接触角，用来表示改性材料的亲水性。从表 3-5 中得到的测试结果我们可看出，材料的亲水性虽然得到了改善，但并不太理想，可能酯键为亲油基团有关。材料的水接触角大小，可间接地说明含氢硅油上的接枝酯键的多少，结合正交实验中表 3-5 测得聚甲基氢硅氧烷的相对接枝率，对比可看出对应样品的两个结果基本成正比，说明接枝改性聚合物的亲水性与聚甲基氢硅氧烷的相对接枝率有关。

### 3.3 静态抗凝血性能的测试

将接枝改性聚合物用二氯甲烷为溶剂分别配成不同浓度溶液 (0.5% g/ml, 1% g/ml, 5% g/ml)，以浸涂的方式快速涂刷，即将配好溶液注入已用蒸馏水清洗干燥过的 PVC 管，迅速转动 PVC 管后，将溶液从管中倒出，处理后将其垂直放入烘箱，低温风干。为了对比，还准备了空白组。

静态抗凝血性能测试是指将血液灌入已涂有抗凝血聚合物的管子中，在室温下静置，观察记录凝血时间，且对血液的主要成分（包括：红细胞，白细胞和血小板）进行血常规测试。

为了观察不同浓度条件下接枝改性聚合物的抗凝血性能，参照改进的 Lee-white 方法对接枝改性聚合物用不同浓度溶液处理过的 PVC 管进行了静态抗凝血实验，以研究溶液浓度与抗凝血性的关系。

表 3-6 是空白样和不同浓度下接枝聚合物的静态抗凝血性的结果。从观察结果中可看出用接枝改性聚合物溶液处理过的 PVC 管都具有较好的抗凝血性，相比而言 3#涂层的抗凝血性较好。由于配制溶液的浓度不同，使得溶剂对 PVC 管内表面的溶胀程度不同以及材料在内壁表面形成膜厚的均匀程度不同，导致涂覆后 PVC 管的抗凝血性能各异。1#样中没有浸涂具有抗凝的材料，表面很快就有微血栓形成。2#可能由于浓度较小，待溶剂挥发后并未能在管内壁形成一个完整的膜层，在没有涂覆的区域使得血液与材料表面直接接触，在表面出现微血栓；4#可

能由于浓度较大,在PVC管内形成了表面凹凸不平厚度不均的涂层,加速血小板在材料表面的沉积和聚集,促进了血栓的形成。

表 3-6 不同浓度下接枝聚合物的静态抗凝血性

序号	起始时间	凝血时间及状态
1#	4月24日 10:28	11:06管壁上出现了少量微血栓,13:25在靠近管口处严重凝血,但仍可流动;25日管壁表面出现严重凝血,仍可流动,但出现血清与血色素堆积现象;27日血色素堆积严重
2#	4月24日 10:28	11:06管壁上无血栓,13:25表面光洁,可自由流动;25日管壁上出现了少量微血栓,但仍可流动;28日表面凝血严重,但仍可流动
3#	4月24日 10:28	11:06管壁上无血栓,13:25表面光洁,可自由流动;27日仍可流动,但管壁上出现了微血栓,且血色有点发黑;29日仍可流动
4#	4月24日 10:28	11:06管壁上无血栓,13:25表面光洁,可自由流动;26日管壁上出现了少量微血栓,但仍可流动;29日管壁表面出现严重凝血,摇晃仍可流动。

### 3.4 血常规检测

血常规检测现在又称作血液学分析,是指通过对微量血液的检测,对血液中的红细胞,白细胞和血小板三系统的各项参数的质和量进行分析。在血常规的各项指标中,血色素可以间接反映血液的凝结情况,如果血液发生凝结,血细胞就会互相堆积,单位体积内的血细胞就会增大,从而血色素也增大;血小板可直接反映血液的凝血情况,凝血程度越严重,血小板消耗越多,从而血液中的血小板数也越低。

白细胞(WBC)计数:正常人的参考值范围是 $4.0\sim 10.0\times 10^9/L$ ,白细胞计数低于 $2.5\times 10^9/L$ 时不正常;红细胞(RBC)计数:健康人的红细胞总数的参考范围在 $3.8\sim 5.8\times 10^9/L$ ;血小板(PLT)计数:健康人参考范围是 $100\sim 300\times 10^9/L$ ,血循环中血小板来自于骨髓,寿命为7~10d。

但用血常规法检测,血细胞并不能较准确的直接反映材料的抗凝血性能,所

以一般直接观测血小板数即可。

当血液与高分子生物材料表面接触时，在截面处会发生一系列复杂的相互作用，会引起血小板粘附，进而激活变形，导致凝血反应和血栓的形成。因此，材料表面体外血小板的粘附数量和变形已经成为材料血液相容性评价的一个重要指标。

为了能够更全面的了解在静态抗凝血实验中血液主要指标的变化情况，对红细胞和白细胞同时也进行了定时测量。

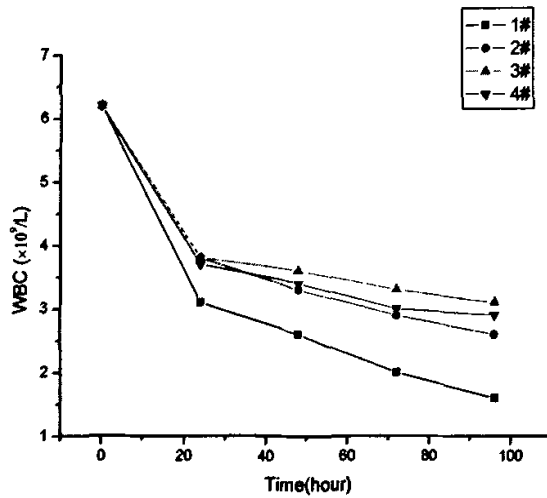


图 3-7 白细胞数随时间变化图

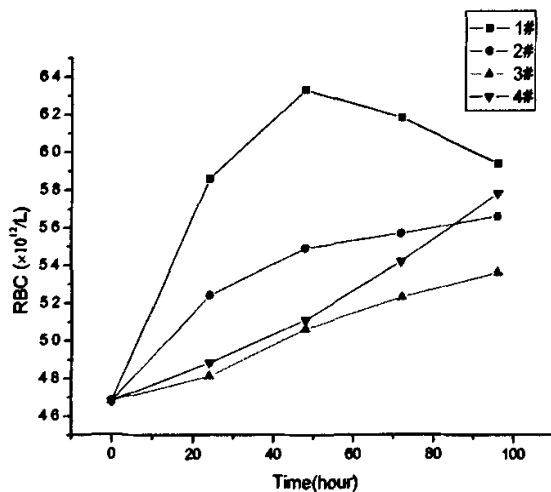


图 3-8 红细胞数随时间变化图

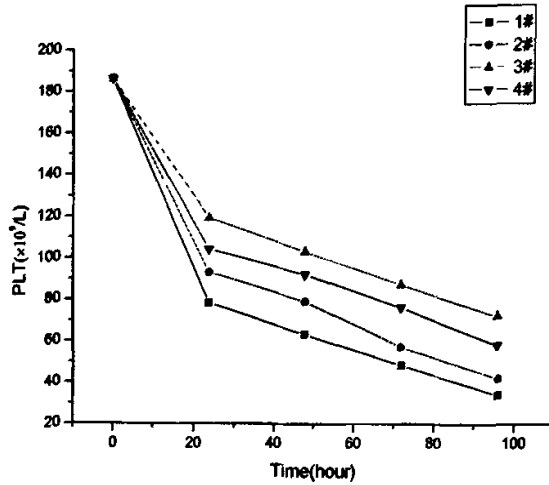


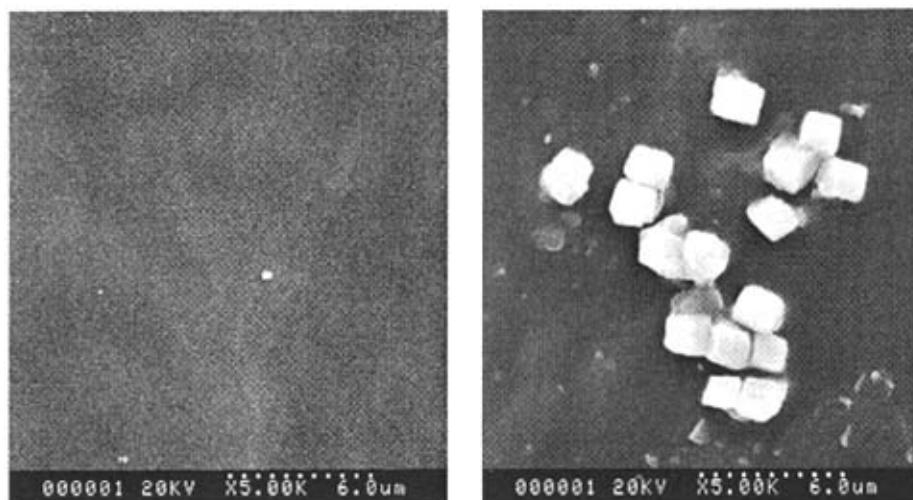
图 3-9 血小板数随时间变化图

图 3-7 至 3-9 分别是血常规中白细胞 (WBC), 红细胞 (RBC) 和血小板 (PLT) 三个项目在 4 个样品在不同时间段 (分别为 24 小时、48 小时、72 小时、96 小时) 测得数量随时间变化图。从图中可看出三个项目都发生了明显的变化, 尤其是在前 24 小时内未涂覆的 1#空白样的各个参数。24 小时后三个项目的数值基本都超出了正常值的范围, 就是说 24 小时后虽然血液仍可继续流动, 但血细胞都已不能满足人机体的正常需求, 血液已经失去了正常的功能。白细胞的迅速减少因为当血液在接触 PVC 管壁时, 由于溶剂对 PVC 管的溶胀导致表面凹凸不平, 白细胞嵌在其中并消耗掉, 促进了血栓的形成; 红细胞增多可能因为 PVC 管内缺氧, 血液的粘滞性增加, 有利于血栓的形成; 血小板数明显下降是由于血小板与材料相互发生作用引起的, 对血小板的粘附、激活一系列凝血和纤溶系统的反应, 粘附在材料表面的血小板能激活附近的血小板, 在材料表面发生聚集, 形成聚集体并进一步形成血栓。

由上可知涂覆接枝改性聚合物在体外静置条件下, 可以维持血液正常功能 24 小时左右。

### 3.5 表面形态分析

为了观测空白样和不同浓度接枝聚合物溶液处理过 PVC 管静态抗凝血实验前后管表面形态, 本文对其做了扫描电镜分析, 具体如下:

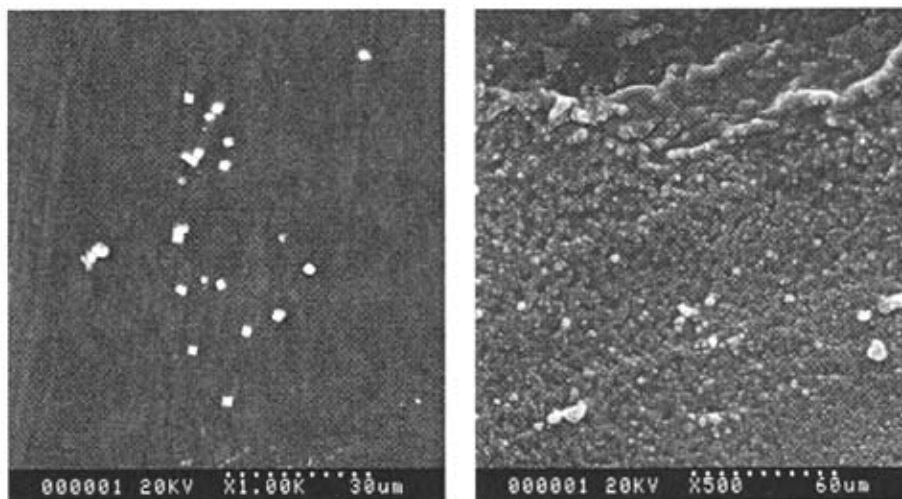


(a)

(b)

图 3-10 静态抗凝血实验前后 PVC 管表面的 SEM

图 3-10 静态抗凝血实验前后 PVC 材料管内表面的扫描电镜照片，对比可知 (b) 图中可明显看出静态抗凝血实验后在 PVC 管的表面有血小板团聚在一起，附着在材料的表面上；且有层薄膜在 PVC 管的表面。



(a)

(b)

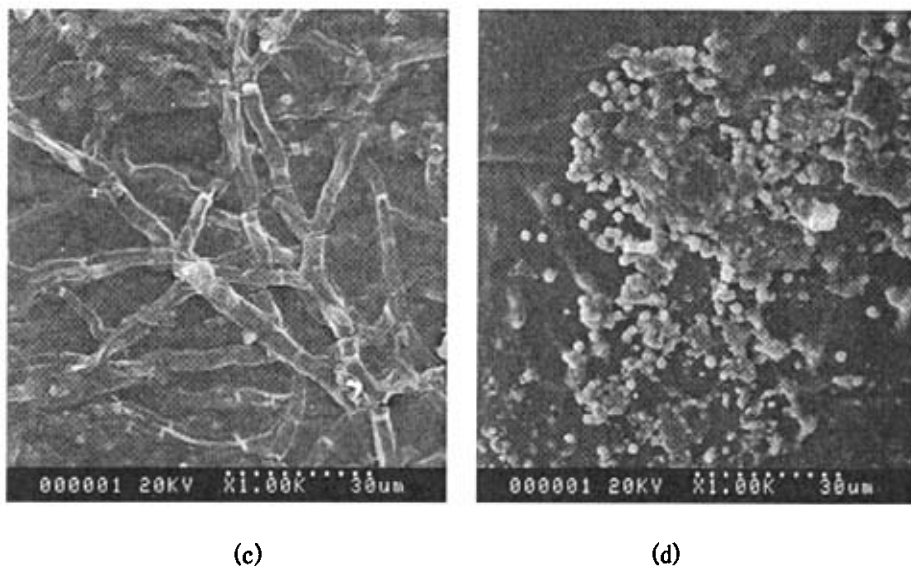


图 3-11 静态抗凝血实验后 PVC 管表面的 SEM

图 3-11 中(a)、(b)、(c)、(d)分别对应着空白组和 3 个不同浓度共四个样品静态抗凝血实验后 PVC 管内表面扫描电镜照片。图(a)为未用接枝改性聚合物溶液处理的 PVC 管内表面形态,与其它三个样品相比,在材料表面吸附着明显抱团的血小板,且 PVC 表面仍保持原样。图(b)为经过 0.5% g/ml 改性材料溶液处理后 PVC 管的 SEM,明显看出涂层有凸起的地方,且材料表面有密密麻麻的小凹坑,这可能与溶液较稀,溶剂对材料过度溶胀,改性材料较少不能连续成膜,导致血小板在凸起处和凹坑附近沉积。从图(c)中可看出,经过 1% g/ml 改性材料溶液处理后,明显看到有改性产物的微纤维附着在材料表面上;改性材料渗透在 PVC 材料表面与之相互结合,且能较好地分布在管的表面;沉积在材料表面的血小板与其他相比也比较少,这可能与涂层的分散均匀程度有关。从图(d)中看出,在 5% g/ml 接枝改性聚合物溶液处理过材料表面有一层不连续,厚度不均匀的涂层,在涂层上面吸附着很多血小板,这可能与涂层的厚度不均匀有关,在这一区域加速了血小板的沉积;PVC 管的内表面也无明显变化,改性材料并没有渗透到 PVC 材料中与之结合只是在表面形成涂层。



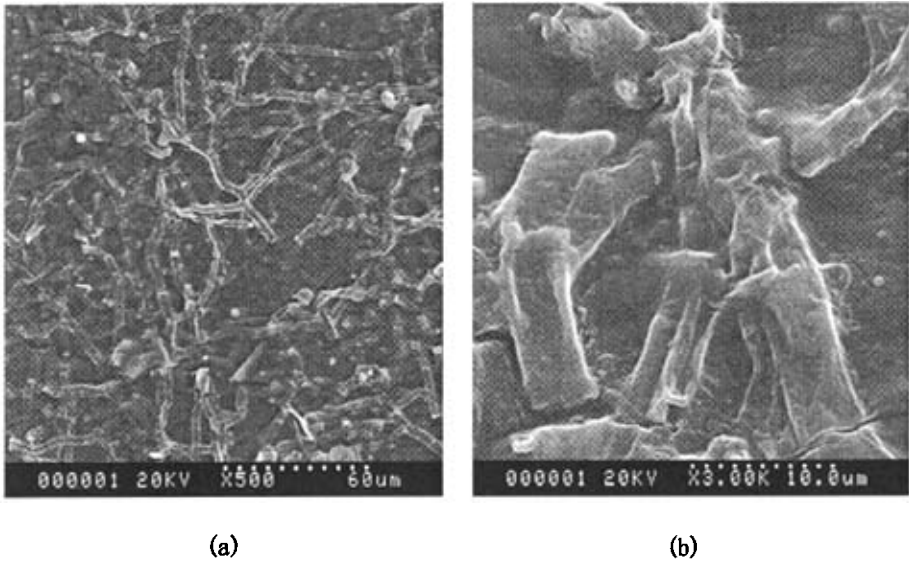


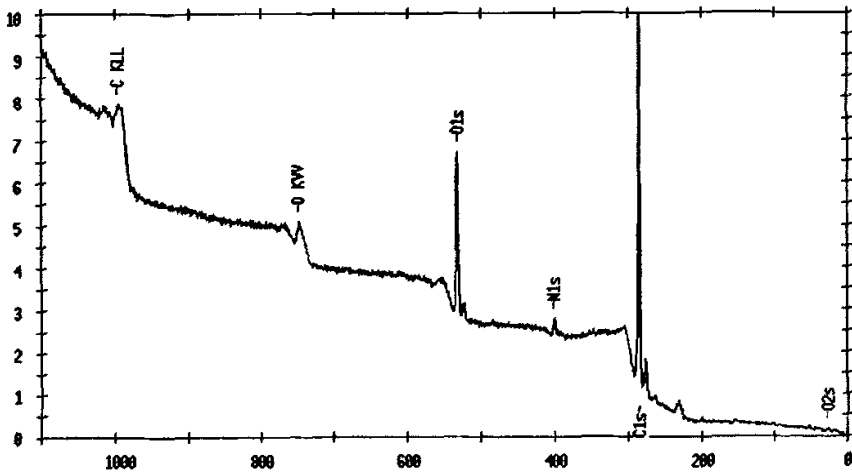
图 3-12 为 1% g/ml 改性材料溶液处理过的 SEM

图 3-12 中(a)为 500 倍条件下观察 PVC 管表面, 从中看出材料以网络状的形态分散在 PVC 管材料的表面, 血小板零星地吸附在材料上; (b)为 3000 倍条件下观察到材料表面的形态, 从中看出改性材料交错地与 PVC 管结合起来, 这有力地表明改性材料能够通过溶剂溶胀与材料交错的结合, 牢牢地和 PVC 大分子缠绕在一起, 在材料表面形成涂层。

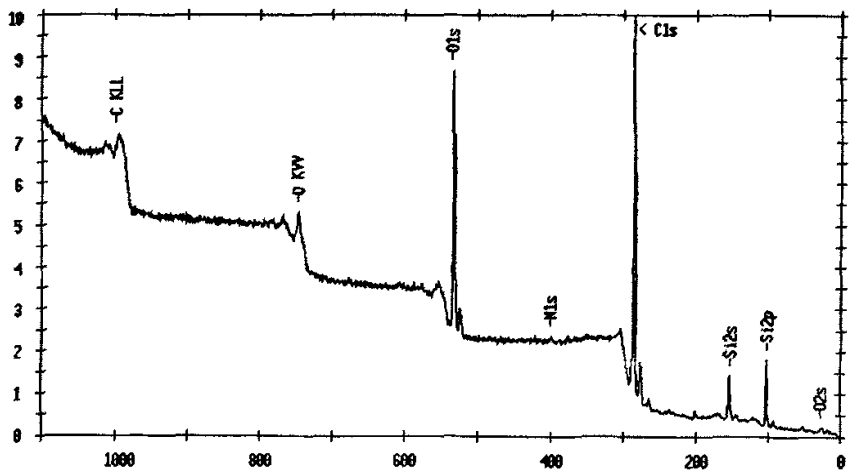
### 3.6 X-射线光电子能谱测定

X 射线光电子能谱是测定材料表面元素组成的重要手段, 是当前表面分析中使用最广泛的能谱技术之一, XPS 产生的光电子的结合能仅与元素种类以及所激发的原子轨道有关。特定元素的特定轨道产生的光电子能量是固定的, 依据其结合能就可以标定元素。

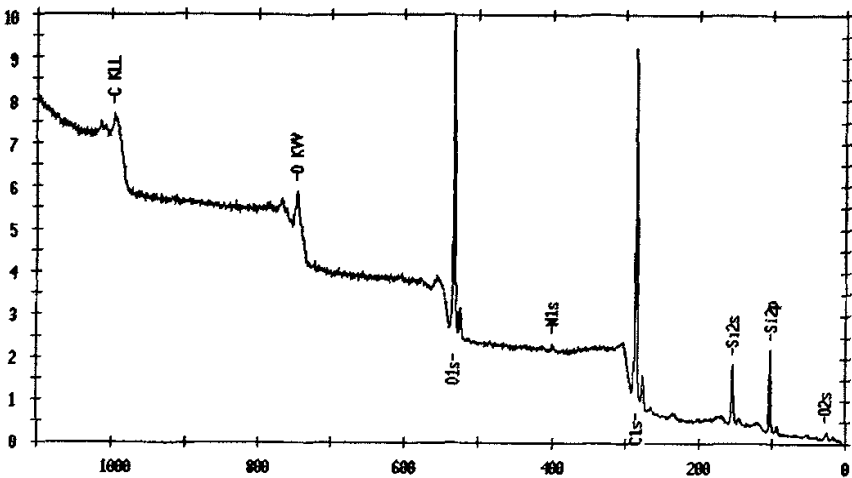
#### 3.6.1 XPS 全谱图分析



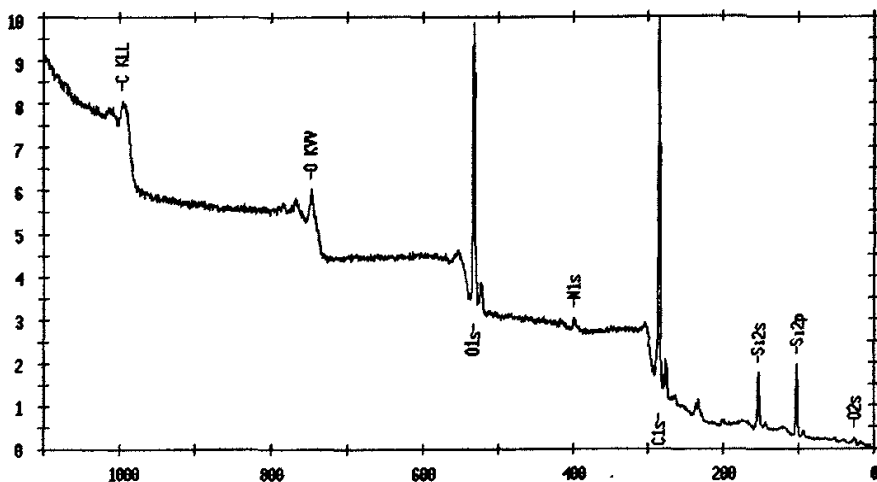
(a) 空白试样



(b) 浓度为 0.5%



(b) 浓度为 1%



(d) 浓度为 5%

图 3-13 静态抗凝血实验后 PVC 管内表面的 XPS 全谱图

元素灵敏度因子法是一种半经验的相对定量方法，使用非常广泛，可以去除仪器的因素，是目前常用的定量分析方法。

通过每个样品中的 C、O、N、Si 四种元素的灵敏度因子及其谱线强度可根据公式：

$$C_N = \frac{I_N/S_N}{\sum I_i/S_i} \quad (3-2)$$

(式中  $C_N$  代表元素 N 的相对摩尔百分含量， $I_i$  表示元素 i 所对应的谱线强度， $S_i$  表示元素的灵敏度因子。) 算出对应元素的百分含量。每个样品的计算结果列于表 3-4 中。

元素	面积	灵敏度因子	百分含量%
C	55172	0.296	83.43
O	24437	0.711	15.38
N	1268	0.477	1.19

(a) 空白试样

元素	面积	灵敏度因子	百分含量%
C	63255	0.296	68.81
O	40615	0.711	18.39
N	870	0.477	0.59
Si	12850	0.339	12.20

(b) 浓度为 0.5%

元素	面积	灵敏度因子	百分含量%
C	58177	0.296	66.93
O	39860	0.711	19.09
N	640	0.477	0.46
Si	13464	0.339	13.52

(c) 浓度为 1%

元素	面积	灵敏度因子	百分含量%
C	51585	0.296	70.11
O	28800	0.711	16.29
N	978	0.477	0.82
Si	10773	0.339	12.78

(d) 浓度为 5%

表 3-7 静态抗凝血实验后 PVC 管内表面各元素的百分含量比

在静态抗凝血试验时，材料表面易被血细胞吸附，有利于血栓的形成，使之残留在材料表面。由于 PVC 和涂层材料本身不含有氮元素，氮元素只能来自于血液成分的残留物。从对比四个表中氮元素的百分含量比可知，未处理的 1#样品中含量最多，可知吸附残留在其表面的血液成分较多；3#样品中材料表面中氮元素的含量最少，说明血细胞在材料表面的沉积较少；2#与 4#样也有不同程度的表面沉积。在表(b)，(c)，(d)中都有不同含量 Si 出现，但每个样品之间 Si 的含量比并没有和相应的溶液浓度成正比，它们在材料表面中各元素之间的比例差不多，材料表面元素的组成并没有随溶液浓度的变化而变化，这可能与表面元素分析时测试样品的厚度有关。

### 3.6.2 XPS 高分辨谱图分析

为了对 PVC 管材料表面元素作进一步研究, 本文还对各元素的 XPS 高分辨谱图做了分析, 具体如下:

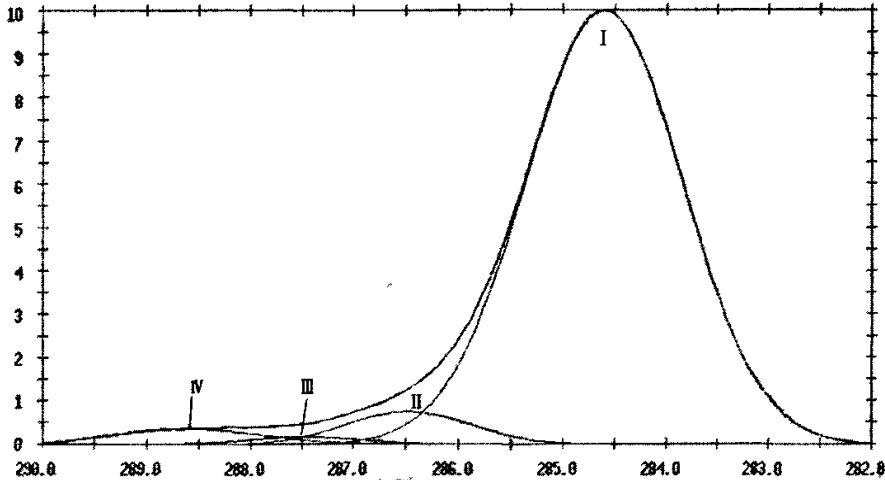


图 3-14 3# 样品处理后 PVC 管表面 C 元素的 XPS 高分辨谱图

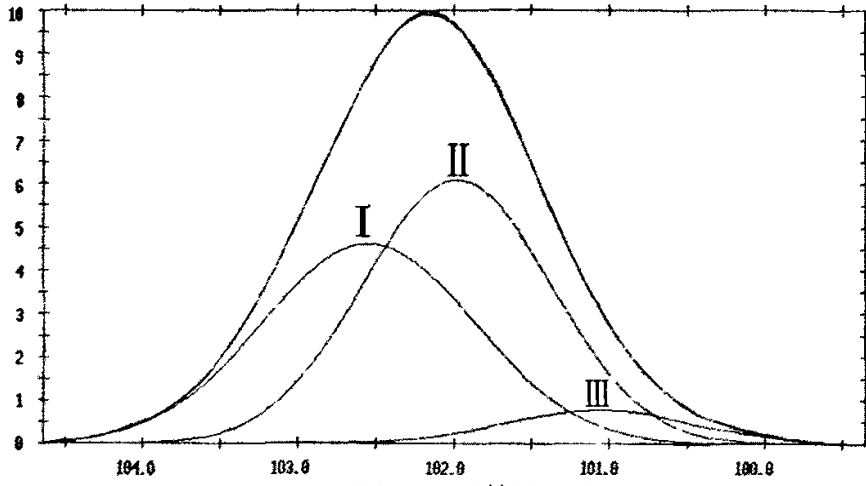
3# 样品处理后 PVC 管表面 C 元素的 XPS 高分辨谱图见图 3-14。其中  $C_{1s}$  可分解为 4 个峰, 具体参数见表 3-8。

表 3-8 3# 样品处理后 PVC 管表面 C 元素的各指标参数

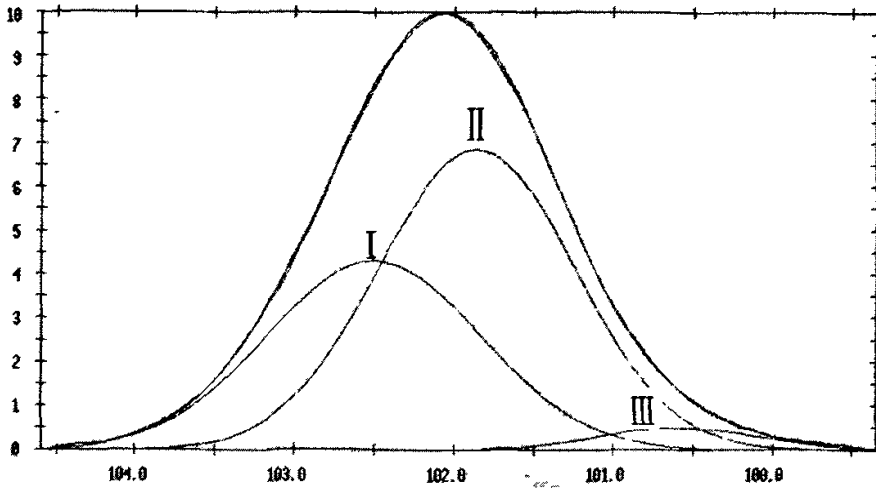
序号	峰位置	高度	半峰宽	面积	面积百分比%
I	284.6	23961	1.79	47381	89.82
II	286.5	1884	1.30	2941	5.58
III	287.5	408	1.40	605	1.14
IV	288.6	1104	1.69	1826	3.46

其中位于 284.6eV 的 I 峰对应的是 C-C-C 键, 位于 286.5eV 的 II 峰对应的是 C=O 键, 287.5eV 的 III 峰对应的是 C-N 键; 288.6eV 的 IV 峰对应的是 C-O 键。由表 XXX 中峰面积的百分比可知在材料表面的碳主要以 C-C-C 的形式存在, 有少量的 C-N 键的出现, 可能是材料与血液中的某些物质发生反应所致。C=O 键的含量与 C-O 键含量的比约为 (1.6: 1 理想情况是 2: 1), 可能是与血液接触后使得 C=O

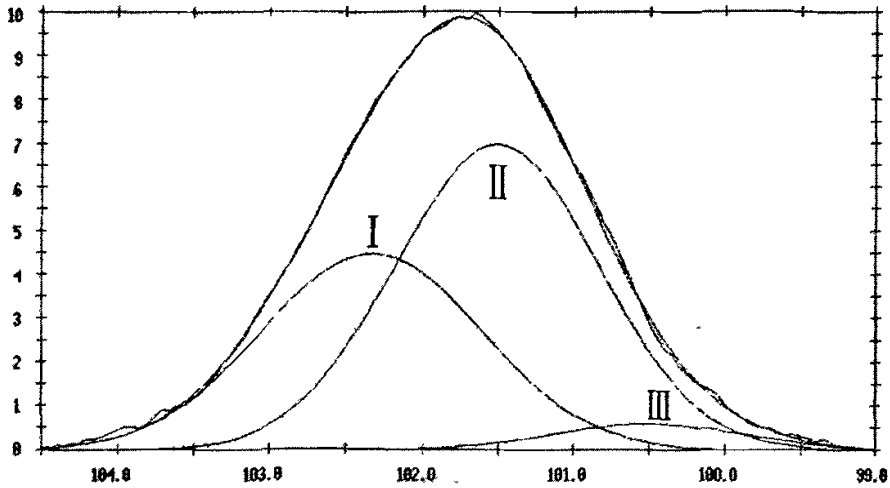
键得含量增多。



(a) 0.5%改性处理后



(b) 1%改性处理后



(c) 5%改性处理后

图 3-15 为 3 个样品处理后 PVC 管表面 Si 元素的 XPS 高分辨谱图

Si<sub>2p</sub> 元素谱图可分解为 3 个峰如图 3-15 所示。现将各样品中 Si 元素对应的峰  
的参数列表如下：

序号	峰位置	高度	半峰宽	面积	面积百分比%
I	102.5	2880	1.60	4204	40.35
II	101.9	3792	1.42	5720	54.92
III	100.6	488	1.43	463	4.73

(a) 0.5%改性处理后

序号	峰位置	高度	半峰宽	面积	面积百分比%
I	102.5	1807	1.57	3020	39.14
II	101.9	2875	1.44	4421	57.30
III	100.6	215	1.20	274	3.55

(b) 1%改性处理后

序号	峰位置	高度	半峰宽	面积	面积百分比%
I	102.3	555	1.70	1004	39.01
II	101.5	863	1.58	1451	56.37
III	100.5	75	1.50	119	4.62

(c) 5%改性处理后

表 3-9 处理后样品表面 Si 峰得拟合数据

图 3-15 中  $\text{Si}_{2p}$  元素谱图分解为 I 峰、II 峰和 III 峰分别位于 102.5eV、101.9eV 和 100.6eV 左右, 分别对应 Si-C 键、Si-O 键和 Si-H 键, 由表 3-9 得到的拟合数据可知, 硅主要以 Si-C 键和 Si-O 键的形式存在, 接枝改性后聚甲基硅氧烷中的硅氢键基本消失。但每个样品中三种键的含量并不相同, 这可能与接枝改性聚合物与 PVC 管表面形成膜时结合能力有关。

### 3.7 膜式氧合器的氧合效果测定

血氧饱和度是指与氧结合的血红蛋白量占血红蛋白总量的百分比。氧合效果是指在一定条件下, 对经过膜式氧合器的血液与氧结合情况的表征。为了对有机硅接枝改性聚合物的抗凝血性作进一步研究, 本文测试了用不同溶剂处理的溶液处理后膜式氧合器的氧合效果。具体如下:

(1) 溶剂为二氯甲烷时

静脉血的测定数据如下:

表 3-10 静脉血各参数值

项目	pH	$\text{P}_{\text{CO}_2}$ (mmHg)	$\text{P}_{\text{O}_2}$ (mmHg)	$\text{O}_2\text{sat}$ (%)	血色素 g/dL	血球压积%
结果	7.339	88.8	60.7	77.7	13.0	39.5

将  $\text{O}_2$  流量开至 1.5L/min, 血流量至 1.5L/min, 测定数据如下:

表 3-11 静脉血各参数值

项目	pH	$\text{P}_{\text{CO}_2}$ (mmHg)	$\text{P}_{\text{O}_2}$ (mmHg)	$\text{O}_2\text{sat}$ (%)
涂层抗凝血幼儿膜肺样品	7.214	58.1	235.5	99.3
幼儿膜肺对照样	7.195	54.0	578.7	99.9
涂层占未涂层的百分比			40.7	99.40

将  $\text{O}_2$  流量开至 2.5L/min, 血流量至 2.5L/min, 测定数据如下:



表 3-12 静脉血各参数值

项目	pH	P <sub>CO2</sub> (mmHg)	P <sub>O2</sub> (mmHg)	O <sub>2</sub> sat(%)
涂层抗凝血幼儿膜肺样品	—	—	81.0	—
幼儿膜肺对照样	7.198	54.9	395.8	99.7
涂层占未涂层的百分比			20.5	

(2)溶剂为二氯甲烷和甲醇混合溶剂时  
静脉血的测定数据如下:

表 3-13 静脉血各参数值

项目	pH	P <sub>CO2</sub> (mmHg)	P <sub>O2</sub> (mmHg)	O <sub>2</sub> sat(%)	血色素 g/dL	血球压积%
结果	7.409	40.0	35.6	67.8	12.0	36.5

将 O<sub>2</sub> 流量开至 1.5L/min, 血流量至 1.5L/min, 测定数据如下:

表 3-14 静脉血各参数值

项目	pH	P <sub>CO2</sub> (mmHg)	P <sub>O2</sub> (mmHg)	O <sub>2</sub> sat(%)
涂层抗凝血幼儿膜肺样品	7.371	41.1	346.1	99.8
幼儿膜肺对照样	7.406	37.1	605.8	99.9
涂层占未涂层的百分比			57.1	99.90

将 O<sub>2</sub> 流量开至 2.5L/min, 血流量至 2.5L/min, 测定数据如下:

表 3-15 静脉血各参数值

项目	pH	P <sub>CO2</sub> (mmHg)	P <sub>O2</sub> (mmHg)	O <sub>2</sub> sat(%)
涂层抗凝血幼儿膜肺样品	7.462	31.4	168.7	99.2
幼儿膜肺对照样	7.416	37.3	402.8	99.8
涂层占未涂层的百分比			41.8	99.40

通过上面数据说明:

(1)经测试,两种不同溶剂处理的条件下,氧饱和度均能达到90%以上,说明

氧能与血很好的结合，满足使用条件要求。但由于控制条件未能全部达到设计化要求，对测试结果有一定影响。

(2)从两次测定结果可以看出，在对溶剂配方调整后的涂层涂覆效果，在血流量为 1.5L/min 和 2.5L/min 时氧分压和氧饱和度较第一次均有所提高；但是涂层抗凝血幼儿膜肺样品的氧合效果较未涂层的幼儿膜肺样品要差一些，因此在以后的改进中还需提高产品的氧合效果；

### 3.8 有机硅抗凝血机理初步探讨

生物膜的主要组成物质是脂质和蛋白质，膜表面的脂质构成亲水区，蛋白质构成疏水区，因此，生物膜为亲水区、疏水区镶嵌的微观非均相结构，其血液相容性是最理想的。由此可能推知，具有亲水—疏水微相分离结构的高分子材料最有可能用作血液相容性材料。具有微相分离结构的医用高分子是理想的抗凝血材料，赋予涂层特殊的表面性能，如低表面能、微相分离等。

有机硅材料是目前医用高分子材料中最优异的材料之一，主链是一条由 Si—O—Si 键交替组成的稳定骨架，有机基团与硅原子相连形成侧基。由于有机硅这种特殊结构和组成，决定其作为涂饰材料使它具有耐高低温、耐老化、无毒、无腐蚀和生理惰性优异性能以及优越的耐磨性、耐候性；还具有良好的透气性和透水汽性。有机硅化合物具有憎水性，其表面张力很低，而且结构极其稳定，即使与血液长期接触，结构变化也很小，很难与血液中的化学成分发生化学反应，因此可推测血小板等血细胞在有机硅材料的表面基本都是物理吸附和沉积，然而材料本身又具有较好的柔顺性，且表面光滑，可减少血小板和血浆蛋白在材料表面发生吸附和絮凝沉积效应，因此能保证血液在有机硅材料表面流畅流动。

## 第四章 结论与展望

### 4.1 结论

通过本论文研究可得出以下主要结论:

1. 经红外谱图分析可知,用钯作为硅氢加成催化剂,可以将甲基丙烯酸正丁酯接枝到聚甲基氢硅氧烷分子链上去。

2. 由硅氢加成正交实验的结果可知,钯催化硅氢反应过程中的催化剂用量对接枝率的影响最为显著。各因素的影响依次是:

催化剂用量) 反应温度) 反应时间) 物料投料比

3. 钯催化的硅氢化反应的接枝转化率并不是太高,说明在上述条件下钯的催化活性不太理想,还需进一步研究。

4. 静态抗凝血性能试验表明,用甲基丙烯酸正丁酯接枝改性聚甲基氢硅氧烷得到的聚合物具有一定的抗凝血性。

5. 血常规检测表明,在体外静置条件下,采用抗凝聚合物溶液浸渍的 PVC 管具有一定的抗凝血效果,可维持血液正常功能 24 小时左右。

6. 由表面形态分析和 X-射线光电子能谱测定可知,接枝改性聚合物可粘附在 PVC 管表面并形成薄膜,XPS 谱图中有 Si 元素峰的出现,说明接枝改性聚合物通过溶剂的溶胀作用已经渗透吸附在 PVC 管表面。

7. 由膜式氧合器的氧合效果测定试验可知,两种条件下氧饱和度均能达到 90%以上,满足使用条件要求。

### 4.2 不足与展望

本论文研究制备了具有一定抗凝血性的改性有机硅材料,并可将其溶解在一定的溶剂中,对不同的储血容器采用不同的涂刷方法,将接枝改性聚合物涂刷在储血容器表面,使之具有一定的抗凝血性。用抗凝血涂层处理生物材料表面,具有操作简单、使用快速方便的特点。

论文中存在的不足之处:对有机硅材料的抗凝血机理有待进一步探讨研究;

用钯催化硅氢加成对于其接枝转化率的影响研究不够；对接枝改性聚合物在 PVC 管表面的厚度及表面分布研究不足。

通过对本论文研究工作的总结，本论文仍存在着需要继续研究的工作：需进一步对有机硅材料的抗凝血机理做进一步的探讨研究；但是仅仅将涂层简单的物理吸附在基材表面，涂层的耐久性冲刷性能较差，在长期的使用过程中，涂层会从基材表面脱落，需对接枝改性聚合物在 PVC 管表面的粘附力及耐久性冲刷性能有待研究。

提高生物材料的抗凝血性一直是人们研究的一个重要方向。抗凝血涂层材料的研究可大大提高高分子材料在生物材料领域的应用。通过在高分子材料表面涂覆抗凝血涂层，使之也具有一定的抗凝血性，减少凝血反应和血栓的形成，合成高分子材料在血液接触材料上的进一步应用。这种通过在材料表面涂刷抗凝血涂层的方法，既方便，又快捷，具有广阔的应用前景。

## 参考文献

- [1] 顾汉卿, 徐国风. 生物医学材料学. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1992.
- [2] 何天白, 胡汉杰. 功能高分子与新科技. 化学工业出版社, 2001.
- [3] Hoffman A.S. In: Piskin E, Hoffman A.S. Polymeric Biomaterials, Martinus Nijhoff Publishers, 1986.
- [4] Lyman J.D. In: Kroschwitz J.I., Mark H.F. et al. Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Vol.2, p267.
- [5] Blcak J. J. Biomed. Mater. Res. 16(1982) 159
- [6] 刘引烽. 特种高分子材料. 上海大学出版社, 2001, 1.
- [7] 王磊, 婁宏仪, 徐士清等. 医用高分子材料的现状与应用. 热固性树脂, 2004 19(3):37~38
- [8] 解云川. 西北工业大学硕士毕业论文. 2001.
- [9] 吕守本, 张荣泉, 蒋秉坤. 医用有机硅在医学上的应用. 蚌埠医学院学报. 1994, 19(2), 146~147.
- [10] Bruck S D. Biomedical Application of Polymeric Materials and Their Interactions with Blood Components : A Critical Review of Current Developments[J]. Inter J Artif Organs, 1990,13: 469-471.
- [11] 徐大年, 孙志林. 北京生物医学工程, 1986, 6 (3): 62.
- [12] 俞耀庭, 张兴栋. 生物医用材料. 天津大学出版社, 2000.
- [13] Michael VS, Cynthia HG, Maud BG. What really is blood compatibility. J. Biomater. Sci. Polymer Edn. 2000, 11 (11): 1165-1182.
- [14] 刘欣, 史弘道. 医用生物材料血液相容性评价研究概况[J]. 透析与人工器官, 2003, 14(1): 40~44.
- [15] COHN D P. 4<sup>th</sup> International Conference Interactions[C]. Netherlands: Noordwijkerhout, 1993.
- [16] 王春仁, 杨子彬, 奚廷斐. 生物材料表面血浆蛋白的吸附[J]. 国外医学生物医学工程分册. 1995.18 (6):334-337.
- [17] Zhao C.S., Liu T., Lu Z.P., et al. an evaluation of a polyethersulfone hollow fiber plasma separator by animal experiment[J]. Artif Organs. 2001.25(1):60~63.
- [18] Akira S, Shinji K, Kazuya F, et al. Biocompatibility of silicone-coated oxygenator in cardiopulmonary bypass[J]. The Annals of Thoracic Surgery. 2000.(69):115-120.
- [19] Belanger MC, Marois Y, Roy R, et al. Selection of a polyurethane membrane for the manufacture of ventricles for a totally implantable artificial heartblood compatibility and

- biocompatibility studies[J]. *Artificial Organs*. 2000.24: 879~888
- [20] Hong J, Larsson A, Ekadahl KN, et al. Contact between a polymer and whole blood: sequence of events leading to thrombin generation[J]. *The Journal of Laboratory and clinical medicine*. 2001. 138(2):139~145
- [21] Demirkan F, Eskandari MM, Arslan E. Salvage by heparinized blood injection through the alternate pedicle in a toe treanplant[J]. *Plastic and reconstructive surgery*. 2001. 108(2):579~580
- [22] Lyman D J, Erine N K, Bayramli E, et al. Surface energy and anticoagulant properties of plasma modified carbon fibers [J]. *Tasaio*, 1965, 11(3): 301~304.
- [23] Andrade J D, Duran J D, Delgado A V, et al. Surface free energy and anticoagulant properties of organic compound [J]. *Tasaio*, 1973, 19(1): 1~3.
- [24] Sawyer P M, Janczuk B, Bruque J M, et al. Materials with negative charge surface and their blood compatibility[J]. *Tasaio*, 1964, 10(3): 316~321.
- [25] Barbucci R, Bruque J M, Moreno J, et al. Effects of heparinized surface to material anticoagulant properties[J]. *Biomaterials*, 1985, 6(2): 102~104.
- [26] Imai A, Janczuk B, Gonzalez M L, et al. Study on microphase separation structure and blood compatibility[J]. *Kobunshi*, 1972, 21(5): 569~574.
- [27] Hoffman A S. Graft copolymerization of polyether by plasma initiated[J]. *Artificial Organs*, 1992, 16(1): 43~46.
- [28] Lin S C. Advances on the research of molecular engineering of polymer Biomaterials[C]. Preprints of the Eight Conferences on High Polymers. London: 1985, 1420.
- [29] Baszkin A., Lyman D.J. *Biomed. Mater. Res.* 14 (1980) 393.
- [30] 林思聪. 高分子通报 1(1998) 1.
- [31] 中华人民共和国国家标准. GB/T 16886. 1-2001 医疗器械生物学评价(第 1 部分): 评价与试验[S]. 北京: 中国标准出版社, 2001.
- [32] 中华人民共和国国家标准. GB/T 16886. 4-2003 医疗器械生物学评价(第 4 部分): 与血液相互作用试验选择[S]. 北京: 中国标准出版社, 2003.
- [33] Lin S, Wang J, Liu X, et al. Synthetic Studies on Blood Compatible Biomaterials: Synthetic of Poly(ethyleneglycol monomethylether) Methacrylate and Antithrombogenicity of Its Copolymers[J]. *Ch J of Polym Sci*, 1992, 10(2): 119-126.
- [34] Amiji M M. Permeability and Blood Compatibility Properties of Chitosan -poly(ethylene oxide)Blend Membranes for Haemo Dialysis[J]. *Biomaterials*, 1995, 16(8):593-599.
- [35] 潘长江. 等离子体表面改性涤纶材料的抗凝血性能研究[D]. [硕士学位论文]. 成都: 西南交通大学, 2002.

- [36] Dewez J L, Doren A, Schneider Y ,et al. Competitive Adsorption of Proteins: Key of the Relationship Between Substratum Surface Properties and Adhesion of Epithelial Cells[J]. *Biomaterials*, 1999(6): 547-559.
- [37] Baszkin A, Lyman D.J. *Biomed. Mater. Res* 14(1980) 393.
- [38] Altankov G, Thom V., Gtoth. T., Jankova K., Jonsson G, Ulbricht M.J. *Biomed. Mater. Res.* 52(2000) 219.
- [39] Walsh F.S., Doherty P. *Current Opinion in Cell Biology* 8 (1996) 707.
- [40] Kouvroukoglou S., Dee K.C., Bizios R., McIntire L.V., Zygorakis K. *Biomaterials* 21(2000) 1725.
- [41] Langer R., Vacanti J.P. *Science* 260 (1993) 920.
- [42] 姚康德, 成国祥, 沈锋. *功能材料* 30 (1999) 1
- [43] Hutmacher D.W. *Biomaterials* 21 (2000) 2529.
- [44] Zhang R.Y., Ma P.X., J. *Biomed. Mater Res* 44 (1999) 446.
- [45] Agrawal C.M., Athanasiou K.A., Heckman J.D. *Mater. Res. Forum* 250 (1997) 115.
- [46] Laurencin C.T. *WO* 8009733 (1993).
- [47] Suh J.K.F., Cohen S. *Biomaterials* 18 (1997) 538.
- [48] Kjellander R., Florin E.J. *Chem. Soc. Faraday Trans. I* 77 (1981) 2053.
- [49] Merrill E.W., Salzman E.W. *Am. Soc. Artif. Intern. Org. J.* 6 (1983) 60.
- [50] Lin S.C. Beahan P, Hull D. *Trans. Soc. Biomater.* 5 (1982) 86.
- [51] 谭绍早, 沈家瑞, 刘崇进. 聚合物的肝素化[J] . *化工新型材料*, 1998, (5): 16~17.
- [52] 罗祥林, 段友容, 凌鸿. *生物医学工程学杂志* 17(2000) 16.
- [53] Eloy R., Belleville J., Risoan M.C.J. *Biomater. Appl.* 4(1988) 475.
- [54] 王琴梅, 潘仕荣, 郑振声. *功能材料* 28(1997) 644.
- [55] Gorr V.L., Whiffen J.D., Dutton R.C. *Science* 142 (1963) 1297.
- [56] Park K.D., Okano T., Nojiri C., Kim S.W.J. *Biomed. Mater. Res.* 22(1998) 977.
- [57] Kang I.K., Seo E.J., Hun M.W., Kim K.H.J. *Biomater. Sci. Polym, Edn.*12 (2001) 1091.
- [58] Wang A.F., Che B., Li Y.Y., Lin S.C. *Acta Polymerica Sinica* 4 (1998) 465.
- [59] Park K.D., Kim Y.S., Han D.K., Kim Y.H., Lee E.H.B. *Biomaterials* 19 (1998) 851.
- [60] Bae J.S., Seo E.J., Kang I.K. *Biomaterials* 20 (1999) 529.
- [61] Bernacca G.M., Gulbransen M.J., Wilkinson R., Wheatley D.J., *Biomaterials* 19 (1998) 1151.
- [62] Ishihara K, Ueda T., Nakabayashi N. *Polym. J.* 22 (1990) 255.
- [63] Hayward J.A., Durrani A.A., Shelton C.J., Lee S.C. *Biomaterials* 7 (1986) 126.
- [64] Durrani A.A., Hayward J.A., Chapman D. *Biomaterials* 7 (1986) 121
- [65] Hayward J.A., Chapman D. *Biomaterials* 5 (1985) 135.

- [66] Ishihara K., Hanyuda H., Nakabayashi N. *Biomaterials* 16 (1995) 873.
- [67] Ueda T., Oshida H., Kurita K., Ishihara K., Nakabayashi N. *Polym. J.* 24(1992) 1259.
- [68] Nakabayashi N., Ishihara K., Watanabe A., Kojima M. In: Feng H., Han Y., Huang L, editors. *Polymers and biomaterials*. Elsevier, 1991.
- [69] Ishihara K, Aragaki R., Ueda T., Watanabe A. *J. Biomed Mater. Res.* 24 (1990) 1069.
- [70] Chapman D. *Biochem. Soc. Trans.* 21 (1993) 259.
- [71] Kojima M., Ishihara K., Watanabe A., Nakabayashi N. *Biomaterials* 12 (1991) 121.
- [72] Andrade J.D., Hlady V.L., Van Watanabe R.L. *Pure Appl. Chem.* 56 (1984) 1345.
- [73] Scott F.C.J. *Biomater. Sci. Polym. Edn.* 2(1991) 173.
- [74] Zhang S.F., Rolfe P., Wright G, Lian W., Milling A.J., Tanaka S., Ishihara K. *Biomaterials* 19 (1998) 691.
- [75] Amiji M., Park H., Park K. *J. Biomater. Sci Polym. Edn.* 3 (1992) 375.
- [76] Kottke-Merchant K., Anderson J.M., Umemura Y., *Biomaterials* 10 (1989) 147.
- [77] Lewis A.L., Hughes P.D., Kirkwood L.C., Leppard S.W., Redman R.P., Tolhurst L., Stratford P.W. *Biomaterials* 21 (2000) 1847.
- [78] Lewis A.L., Cumming Z.L., Goreish H.H., Kirkwood L.C., Tolhurst L., Stratford P.W. *Biomaterials* 22 (2001) 99.
- [79] Brynda E., Houska M. Jirouskova M., Dyr J.E.J. *Biomed. Mater. Res.* 51 (2000) 2493.
- [80] Brynda E., Houska M. *Macromol. Rapid Comm.* 19 (1998) 173.
- [81] Lee J.H., Kopeckova P., Kopecek J., Andrade J.D. *Biomaterials* 11 (1991) 455.
- [82] Amiji M., Park K. *Biomaterials* 13 (1992) 682.
- [83] Ishihara K., Fukumoto K., Iwasaki Y., Nakabayashi N. *Biomaterials* 20(1999) 1545.
- [84] Ishihara K., Shibata N., Tanaka S., Iwasaki Y., Kurosaki T., Nakabayashi N. *J. Biomed. Mater. Res.* 32 (1996) 401.
- [85] Ishihara K., Tanaka S., Furukawa N., Kurita K., Nakabayashi N. *J. Biomed. Mater. Res.* 32 (1996) 391.
- [86] Kober M., Wesslen B.J. *Appl. Polym. Sci.* 54 (1994) 793.
- [87] Frei-Larsson C., Nylander T., Jannasch P., Wesslen B. *Biomaterials* 17 (1996) 2199.
- [88] Wang D.A., Ji J., Feng L.X., *Macromolecules* 33 (2000) 8472.
- [89] Lee J.H., Ju Y.M., Kim D.M. *Biomaterials* 21 (2000) 683.
- [90] Speier J L, Webster J A, Bames G H. The addition of silicon hydrides to olefinic double bonds, part II. The use of group VIII metal catalysts. *J Am Chem Soc*, 1957, 79(4): 574
- [91] Kuwano R, Takahashi M, Ito Y. Reduction of amides to amines via catalytic hydrosilylation by a rhodium complex[J]. *Tetradron Lett*, 1998, 39(9): 1017.



- [92] Wideenhofer R A, Decarlim M A. Tandem Cyclization Hydrosilylation of Functionalized 1,6-Diene Catalyzed by a Cationic Palladium Complex[J]. *J Am Soc Chem*, 1998, 120(15):3805~3806

## 攻读硕士学位期间发表的论文

王大伟, 杨青芳, 张楠楠, 杜江华, 舒晓军. 甲基丙烯酸正丁酯-含氢硅油的合成与表征. 中国胶粘剂, 2006, 第10期, 5-7

## 致 谢

本文的研究工作自始至终是在杨青芳教授的悉心指导下完成的，杨老师在论文的选题、试验实施和论文撰写的过程中无不倾注了导师大量的心血。她的严谨求实的治学态度，兢兢业业的工作作风，谦虚和蔼的为人之道深深影响着我并使我终身受益，这种治学的态度和工作作风也是我在以后工作中所要追求的。在此论文完成之际，谨向辛勤培养教育我的杨老师致以崇高的敬意和衷心的感谢。

感谢姚军燕老师在我的实验开展方面给予的热情帮助和大力支持。感谢本实验室杜江华，张楠楠，舒晓军和张爱军同学为本实验工作所给予的支持和帮助。

感谢 04611 硕士生班全体同学和应用化学系所有帮助和关心我的老师和同学们！

衷心感谢我父母多年养育之恩，在生活和精神上所给予我的无私的爱、帮助和支持！他们的支持使我顺利完成硕士论文工作。