

聚对二氧环己酮-乙交酯缝合线体外降解研究*

郭敏杰

刘 振

(天津轻工业学院基科系 天津 300222) (天津工业大学膜工程技术有限公司 天津 300160)

付国瑞

(天津工业大学材料化工学院 天津 300160)

摘 要 用 DSC 和 X-ray 衍射法对聚对二氧环己酮-乙交酯(PDG)缝合线的初期体外降解过程进行了研究,并使用纤维摄影仪对纤维在降解过程中的表面形态变化进行了观察.研究表明,在本工艺条件下得到的 PDG 缝合线在体外降解过程中分为三个阶段降解,即无定形区降解、原纤间非晶区降解和晶区水解.在体外降解过程中,PDS 缝合线以横向断裂为主,而 PDG 则通过表面积的大块脱落来完成降解过程.

关键词 聚对二氧环己酮,乙交酯,缝合线,降解

聚乙交酯(PGA)缝合线^[1]是由美国 CYANAMID 公司最早商品化的合成可吸收缝合线(SAS),其商品名为 Dexon.继 Dexon 之后,美国 ETHICON 公司于 70 年代后期又开发了商品名为 PDS 的聚对二氧环己酮单纤维缝合线^[2].80 年代后期 ETHICON 公司又研制了对二氧环己酮与乙交酯的嵌段结晶共聚物缝合线(PDG)^[3].PDG 是迄今为止性能最优良的合成可吸收缝合线,它不仅克服了聚对二氧环己酮缝合线吸收期长(180 d)^[4]的缺点,而且具有较长的支持组织修复时间,这恰是聚乙交酯缝合线^[5]和聚乙交酯-(L)-丙交酯缝合线^[6]在应用中的遗憾.国内对这类合成可吸收缝合线的研究较少.中国纺织大学对聚乙交酯和聚 L-丙交酯复丝缝合线^[7]进行了研究.华南理工大学赵耀明等^[8,9]研究了聚乙交酯及聚乙交酯-丙交酯缝合线.天津工业大学^[10,11]对聚对二氧环己酮单丝缝合线及其与乙交酯共聚缝合线进行了研究.

限制 SAS 进一步使用的最大障碍则是缝合线的降解速率与修复组织的愈合速率是否同步,若缝合线的降解速率远小于组织的愈合速率,则缝合线在组织中长期留存会导致潜伏性感染或形成结石;若缝合线的降解速率过快,又会失去缝线的支持作用.因此了解 SAS 的降解过程是很必要的.研究表明,水解是 SAS 降解的根本原因,影响降解的因素主要有聚合物的化学特征、降解环境介质的 pH 值、温度及缝合线的物理形态^[12]等.

本实验研究了 PDG 单丝缝合线在体外降解过程中的结晶变化及缝合线的表面形态变化.力图为进一步探索缝合线的降解机理和提高合成可吸收缝合线性能提供实验基础.

1 实验部分

1.1 对二氧环己酮(pDO)-乙交酯(GA)共聚物的制备

按重量比 96:4 称取实验室自制的精制的对二氧环己酮和乙交酯,混合相溶后加入到预先去湿的不锈钢反应器中,在氮气保护下加入一定量的辛酸亚锡和月桂醇的甲苯溶液.抽空 1 h 后,密封移入到恒温浴中,聚合一定时间后出料.

以四氯乙烷为溶剂,以丙酮为沉淀剂,通过聚合物的溶解再沉淀方法除去未反应的单体,抽滤后将聚合物粉末用丙酮萃取,真空干燥后备用.

1.2 缝合线的制备

用实验室自制的对二氧环己酮聚合物和对二氧环己酮-乙交酯无规共聚物($[\eta] = 1.08 \text{ dL/g}$, 25℃)为原料,使用小型柱塞式纺丝机,利用氮气压实物料,在 160℃下进行熔融纺丝.丝条从喷丝孔挤出后经过一段空气浴进入水凝固浴中凝固成型,在空气浴中进行一步牵伸,牵伸倍数在 4~6 倍之间.牵伸后样品在室温、65%相对湿度下平衡 12 h 后,再于 70℃于真空烘箱中热定型,得到 2-0 (美国药典规定 2-0 缝合线的直径范围为 0.254~0.330 mm)的单丝缝合线.

* 2001-05-12 收稿,2001-10-16 修稿

1.3 体外降解实验

使用高温消毒的安瓿瓶为容器,以磷酸氢二钠和磷酸二氢钾配成的缓冲溶液作为模拟体液($\text{pH}=7.3$,该 pH 值接近人体内部电解质溶液的 pH 值),在恒温浴 $t=37^\circ\text{C}$ 条件下进行降解,以 0 天、7 天、14 天、21 天、28 天、35 天、42 天为时间点取样测试。

1.4 差热分析

选用 Perkin-Elmer DSC-2C 型差热扫描量热仪,将缝合线剪碎,取 8 mg 左右放入铝制样品盘中测试.测试条件:升温速率 20 K/min ,升温范围 $250\sim 400\text{ K}$ 。

1.5 X-ray 衍射

将纤维缠绕在样品架上制成束状样品,在日本 Rigaku D/max + A 型衍射仪上进行赤道反射连续扫描, $2\theta = 5^\circ \sim 40^\circ$,并对最强衍射峰进行方位角扫描($2\theta = 21.8^\circ$).操作条件:Cu 靶, $\text{K}\alpha$ 射线, Ni 滤波,管电压 40 kV ,管电流 100 mA 。

1.6 特性粘度的测量

采用乌氏粘度计,用稀释法测缝合线样品的分子量表征特性粘度参数.测试条件:以四氯乙烷为溶剂,在 $(25 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ 恒温浴中测试.用下式计算各试样的特性粘度保留率:

$$\text{特性粘度保留率} = \frac{\text{浸泡后缝合线特性粘度}}{\text{浸泡前缝合线特性粘度}} \times 100\%$$

1.7 缝合线打结强度的测定

用 Y361-3 型强力仪测试,测试条件 25°C ,夹持长度 50 mm ,拉伸速度 100 mm/min .打结强度即缝合线打一个结后的断裂强度,以打结处断裂为有效数据.用螺旋测微器测量缝合线直径,断裂强度由断裂强力和初始截面积之比求出,每个样品测 10 次,取平均值.用下式计算试样的强度保留率:

$$\text{强度保留率} = \frac{\text{浸泡后缝合线强度}}{\text{浸泡前缝合线强度}} \times 100\%$$

1.8 纤维失重测试

将各浸泡期的纤维取出用丙酮洗涤,干燥后称其重量,与浸泡前纤维重量相比,计算纤维重量降解率:

$$\text{重量降解率} = \frac{\text{浸泡前重量} - \text{浸泡后重量}}{\text{浸泡前重量}} \times 100\%$$

1.9 纤维摄影

用 ZA 型金相纤维摄影仪对纤维的表面进行放大照相,观察缝合线表面形态结构.放大倍数 10 倍。

2 结果与讨论

2.1 降解过程中三个降解阶段的划分

本实验根据 PDG 缝合线的降解规律,认为用 Swiss-Cheese 模型来解释 PDG 纤维的结构更为合理. Swiss-Cheese 模型^[13]认为根据密度和分子取向度的不同,纤维的基本组成单位微原纤可以分为三个区:高密度和高分子取向的微原纤晶区、低密度和低分子取向的无定形区及密度和分子取向介于晶区和无定形区之间的原纤间的非晶区部分.高度有序的原纤间非晶区是决定纤维性质的重要因素。

在纤维降解前的 DSC 升温谱图上(图 1)出现了三个吸热峰:第一个峰是纤维无定形区解取向的结果.由于无定形区的密度和取向度都较原纤间非晶区和晶区要低,因此当样品受热时,这种解取向效应必然会先于原纤间非晶区的解取向及晶区的熔融.第二个峰对应于 70°C 热定型中形成的微晶区的熔融,也就是对应于 Swiss-Cheese 模型中的高密度高取向的非晶区的熔融,由于该部分微晶具有很大的表面能,因此在低于熔点而高于热定型温度 83°C 就被破坏,该熔融峰温度称为热定型有效温度(T_{eff}),它反应了热定型效果.其它合成纤维如涤纶和尼龙在高于热定型温度 10°C 左右也出现有效温度峰^[10].第三个吸热峰对应于拉伸和热定型中形成的比较完善的晶区的熔融,其熔融热焓反映了缝合线原始结晶度的大小。

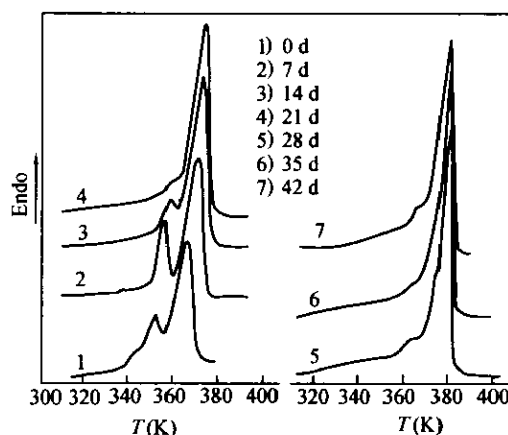


Fig. 1 DSC curves of PDG 2-0 sutures at different *in vitro* hydrolysis time

从图 1 上可以看到,缝合线在降解过程中,随着降解时间的延长,无定形区解取向吸热峰左移并逐渐消失,热定型有效温度峰右移并逐渐消失,

结晶熔融峰右移,而熔融起始温度 T_{onset} (包括非晶区中微晶部分熔融)在第一周内先减小然后增大、熔融峰面积 A_m 先增大后减小(表 1). 对于上述现象可用 Swiss-Cheese 纤维结构模型加以解释. 从纤维结构模型和实验结果可以认为,缝合

线降解要经历三个阶段. 第一阶段是无定形区降解. 第二阶段是在密度和取向度都比较完善的原纤间非晶区内进行的,第三阶段为晶区降解. 这是因为原纤内各部分分子排列的密度和取向度不同,造成水分子扩散难易程度不同的结果.

Table 1 The change of thermal characterization parameter of PDG suture *in vitro* hydrolysis time

Parameters	Hydrolysis time (d)							
	0	7	14	21	28	35	42	49
$T_{onset} (^{\circ}C)$	86.89	81.95	93.39	94.32	99.69	100.46	93.09	85.36
$t_I (^{\circ}C)$	77.35	66.03	-	-	-	-	-	-
$t_{II} (^{\circ}C)$	83.63	87.36	89.03	89.39	82.95	82.94	88.40	83.26
$t_{III} (^{\circ}C)$	98.18	102.33	104.13	104.55	105.06	105.54	103.42	97.05
$A_m (J/g)$	68.67	73.08	84.17	95.93	101.35	101.22	101.14	100.08

在水解初期,水分子最先进入结构松散的无定形区,从而使得无定形区内大分子链的缠结度减小,部分链段降解成碎片,随着水解的进行,无定形区的取向程度变得越来越小. 从图 1 上反应出第一个峰的熔点 t_I 降低及消失(7 天后). 在无定形区最初发生解取向的时候,水分子进入高度取向的原纤间非晶部分难度很大,因此在一段时

间内水分子对原纤间非晶部分的破坏并不严重,使得缝合线在使用初期保持很好的支持强度. 从表 2 可以看到其强度保留率和特性粘度保留率在两周以内仍保持 85% 以上,而 2-0 聚乙交酯缝合线(商品名为 Dexon)在降解两周后强度丧失 50% 左右(见表 3)^[5],这正是大多数伤口愈合的临界期限,此时缝合线对伤口的支撑作用尤为重要.

Table 2 *In vitro* degradation data of PDG 2-0 sutures

Properties	Hydrolysis time (d)							
	0	7	14	21	28	35	42	49
Retention of intrinsic viscosity(%)	100	98.8	85.6	62.6	60.4	39.6	24.2	15.6
Retention of tensile strength(%)	100	91.7	86.9	55.4	26.3	11.2	1.4	0.8
Degree of degradation(%)	0	0.06	0.40	5.64	6.14	8.48	10.7	19.5

由于 PDG 缝合线原纤间非晶区仍然存在一些缺陷,因此也会有少量的水分子扩散进该区,只是与无定形区相比扩散要难一些. 这些水分子会使原纤间非晶区的个别缚结分子链发生水解,从而使得该区大部分未降解的分子链有一些空间进行有序排列. 因此从 DSC 谱图上可以看到,在以无定形区降解为主的第一阶段(1 周以内)原纤间非晶区的熔融温度 t_{II} 及熔融热 A_m 都有增加.

当水解进行到第二阶段时,水分子破坏的主要是原纤间非晶区部分. 在第二阶段水解初期决定纤维性质的缚结分子链一边水解断裂,未降解的分子链则利用多余的空间一边进行有序排列,甚至结晶. 从表 1 上可以看到,在这一阶段(2~3 周内)原纤间非晶区的熔融温度 t_{II} 、结晶熔融温度 t_{III} 和熔融热 A_m 均呈增长的趋势. 但是随着分子链水解程度的加深,更多的缚结分子链都发生降解,此时分子链进行有序重排的机会大大减少,

因此导致原纤间非晶区的密度和取向大部分遭到破坏,纤维强度和特性粘度急剧下降(4~5 周内). 图 1 上则表现为 t_{II} 在减小,而 t_{III} 和熔融热 A_m 几乎不变. 在原纤间非晶区部分降解期间,由于无定形区解取向已全部发生,非晶区链段又会进行有序重排,使得不完善的小晶粒的数目在减少,晶体结构更趋于完善,因此在水解的第二阶段(2~5 周) T_{onset} 一直升高,反映纤维结晶状况的第三个熔融峰也变得越来越尖锐.

到第三阶段时晶区开始水解. 由于对纤维性质起决定作用的原纤间非晶区部分几乎完全被破坏,因此在这一时间区域内纤维的强度和特性粘度都变得很小. 这种晶体结构的破坏可以从 DSC 谱图上的熔融起始温度 T_{onset} 、结晶熔融温度 t_{III} 和熔融热 A_m 的减小来得到证实. 与此同时较完善的晶区的迅速水解(水解速度可以从 t_{III} 下降的程度上来判断)必然会产生一些自由链段,这些链

段由于突然得到许多空间而获得较高的势能,因则容易进行有序排列,从而导致 $t_{\parallel}$ 在第三阶段水解初期的增大(42 天时).我们可以推断,当晶区继续遭到破坏时,这种有序排列的机会将会减小并继而消失.

2.2 纤维的取向结构

缝合线在降解过程中三个阶段的划分也可从降解过程中纤维的取向结构的变化来得到证实.表 3 列出了缝合线在降解过程中的结晶特征数据.

Table 3 Crystallite sizes and crystallization orientation of PDG *in vitro* hydrolysis time

Hydrolysis time	$\beta(^{\circ})^a$	$L_{110}(\text{nm})$	$H(^{\circ})^b$	f_c
0 d	1.5	5.33	11.4	0.937
7 d	1.5	5.33	11.2	0.938
14 d	1.5	5.33	11.0	0.939
28 d	1.5	5.33	14.4	0.920
35 d	—	—	25.0	0.861

^a Taken from the half width of wide angle diffraction peak;

^b Taken from the half width of orientational diffraction peak at $2\theta = 21.8$

由表 3 可以发现,在缝合线降解 28 天之前,纤维的晶粒尺寸和晶区取向并不发生变化,这说明这一阶段的降解主要发生在无定形区和原纤间非晶区,因此在水解过程中纤维的晶体结构不断

完善,结晶度不断增加(见表 1).从表 3 还可以看到,只是在水解进行到 28 天时,晶区取向才略微减小,这预示着晶区即将为水分子所破坏,这与表 1 的分析结果也是一致的.在 PDS 缝合线的降解过程中也有类似的现象发生^[14].在 PDS 降解过程中,在 60 天之前大分子的取向并不随降解时间的延长而变化,因此尽管水解进行至 60 天时,无定形区结合链段已完全遭到破坏,但这并不破坏整个纤维结构,尤其是纤维晶区部分结构.在前 60 天,水解主要发生在非晶区,水解至 60 天时,双折射率的减小与晶格参数的减小相符.两个实验晶区开始水解的时间不同可能是因为实验所用缓冲溶液的 pH 值不同,在 PDS 降解实验中,缓冲溶液的 $\text{pH} = 7.44$.

2.3 纤维形态结构的变化

用纤维摄影仪对 PDS 及 PDG 纤维进行表面观察发现,两种纤维的初生纤维和取向纤维都有光滑、均一的表面(见图 2).在降解过程中,由于水分子从纤维表面向内部的不断扩散使得纤维水解,纤维变得越来越细,纤维表面的裂纹不断增大.在观察中发现,两种纤维的断裂方式不同.在 28 天时,PDS 纤维表面横向明显出现许多细小的

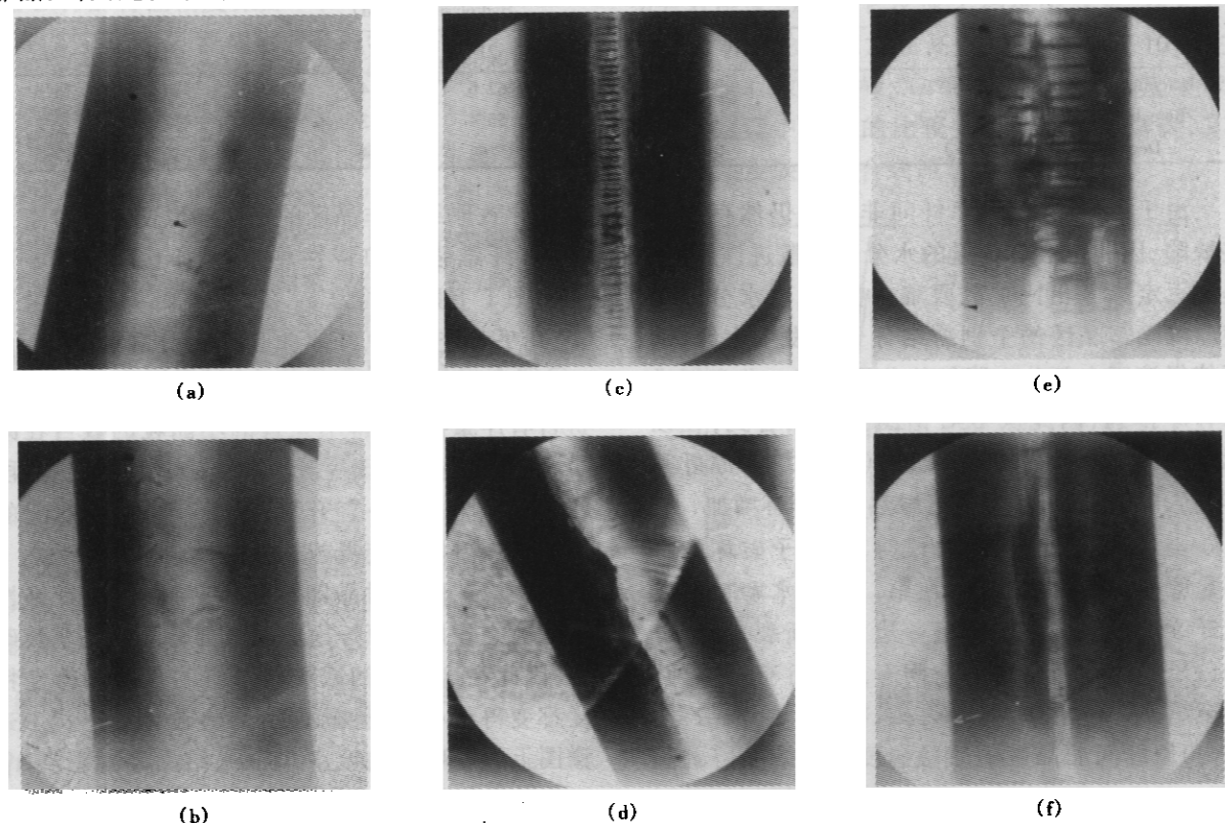


Fig. 2 Morphology of PDG and PDS sutures with different hydrolysis time *in vitro*

a) PDS, 0 d; b) PDG, 0 d; c) PDS, 28 d; d) PDG, 28 d; e) PDS, 42 d; f) PDG, 42 d

裂纹,而PDG纤维则在纵向出现长裂纹,横向裂纹则较少.随着水解时间的延长,两种纤维表面的横向和纵向裂纹不断增大.在42天时,PDS纤维表面的横向裂纹相连成环,使得部分纤维断裂,断裂面几乎成圆形.而此时的PDG纤维表面的纵向裂纹的发展则使得纤维表面大面积剥落,剥落的碎片呈不规则的长条状,纤维在剥落碎片较多处发生断裂,其断裂处也不再是圆形截面,而呈不规则的形状.

Williams等^[15]也曾提出PDS缝合线降解过程中其表面出现纵向裂纹的现象.哇伟民等^[16]在聚乙交酯缝合线的体外降解研究中,也提出了纤维在降解过程中纵向裂纹和径向裂纹的概念.文中指出在聚乙交酯纤维降解过程中,它先出现深浅不同、宽度不等的纵向裂纹.水解到一定时间后,裂纹加深,在纵向出现许多平行的细带,整个过程不断向径向发展,直到纤维碎裂.

对于缝合线水解断裂方式的不同,可以从其

基本的化学组成来加以解释.无论是PDS还是PDG,其降解的根本原因是酯键的水解.当在对二氧环己酮均聚物中引入乙交酯后,可以想象,在纤维的单位表面积上,PDG的酯键数目肯定要比PDS多.这种酯键数目的增多,必然会使使得PDG纤维的水解机会增多,加上纤维较完善的晶体结构使得水分子向内部扩散不易,纤维表面的水解机会要比其内部的水解机会大,因而在降解初期纤维表面发生剥落.而PDS则由于单位表面积内酯键数目少,在纤维表面的部分酯键水解后,水分子只有进入纤维内部才能使得降解继续进行,当水分子沿着水解后纤维的缺陷继续向其内部扩散时,使得其内部的酯键发生水解.这种向内扩散的水解机会则会比其表面水解机会要小得多.但是上述现象均是在纤维降解初期观察到的.随着水解的进行,纤维横向和纵向的断裂方式的差别将不再明显.

REFERENCES

- 1 Gilding D Y, Reed A M. *Polymer*, 1979, 20: 1459 ~ 1464
- 2 Doddi N, Charles C. US patent, C08g, 4052896. 1976-12-12
- 3 Bezwada R S, Shalaby S W, Newman H D. US patent, C08g, 4653497. 1987-03-31
- 4 Ray J A, Doddi N, Regula D. *Surg Gynecol & Obstet*, 1981, 153(4): 497 ~ 508
- 5 Chu C C. *J Appl Polym Sci*, 1981, 26: 1727 ~ 1734
- 6 Craig P H. *Surg Gynecol & Obstet*, 1975, 141: 1 ~ 11
- 7 Zhu Jianmin(朱建民), Shao Yaomin(邵耀民), Zhang Shouzhong(张守中), Zheng Qingjian(郑青建). *Journal of China Textile University(中国纺织大学学报)*, 1991, 17(3): 24 ~ 29
- 8 Zhao Yaoming(赵耀明), Huang Junhao(黄俊豪), Chen Junwu(陈军武), Mai Hangzhen(麦杭珍). *China Synthetic Fiber Industry(合成纤维工业)*, 1997, 20(4): 1 ~ 4
- 9 Mai Hangzhen(麦杭珍), Zhao Yaoming(赵耀明), Chen Junwu(陈军武). *China Plastics Industry(塑料工业)*, 2000, 28(5): 28 ~ 30
- 10 Yu Jianmin(于建民), Fu Guorui(傅国瑞), Bian Dongcai(边栋材). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 1996, (6): 22 ~ 26
- 11 Fu Guorui(傅国瑞), Guo Minjie(郭敏杰), Yu Jianmin(于建民). *Ion Exchange and Adsorption(离子交换与吸附)*, 1997, 13(2): 187 ~ 194
- 12 Chu C C. *Regra and Biocomp Synth Biodeg Polym*, 1990, 23: 124 ~ 128
- 13 Prevorsek D C. *J Polym Sci*, 1971, 32: 343 ~ 347
- 14 Hui L L, Chu C C, Grubb D. *J Bio Mater Res*, 1993, 27: 153 ~ 166
- 15 Williams D F, Chu C C, Dwyer J. *J Appl Polym Sci*, 1984, 29: 1856 ~ 1877
- 16 Qi Weimin(哇伟民). *China Synthetic Fibres(合成纤维)*, 1991, 3: 24 ~ 27

STUDIES ON HYDROLYTIC DEGRADATION OF POLY(DIOXANONE-*co*-GLYCOLIDE) MONOFILAMENT SUTURE *IN VITRO*

GUO Minjie

(Department of Elementary Science, Tianjin Institute of Light Industry, Tianjin 300222)

LIU Zhen

(Motian Membranes Technic and Engineering Co. Ltd., Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300160)

FU Guori

(College of Materials, Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300160)

Abstract Mechanism of poly(dioxanone-*co*-glycolide) (PDG) sutures *in vitro* degradation was studied by DSC and X-ray diffraction and the surface morphology was studied with photography for the purpose of improving properties of absorbable sutures. The model of fiber structure, Swiss-Cheese model, provides the basis for the proposed degradation mechanism of PDG *in vitro* hydrolysis process. It is believed that the degradation of PDG proceeds through three main stages: the first stage occurs in the amorphous region, the second in the inter-microfibrillar non-crystalline region, the third in the crystalline part. The concepts of the three stages accord with the changes of PDG sutures during hydrolysis degradation. The properties of sutures decreased greatly from three to four weeks with respect to intrinsic viscosity, knot tensile strength and weight degradation, *etc*. The photography results show that the breaking modes are different for polydioxanone sutures (PDG) and PDG suture. PDS was broken by cross-section cracks and PDG was degraded via falling-off of large surface layers.

Key words Poly(dioxanone-*co*-glycolide), Suture, Degradation