

聚对亚苯基二亚甲基薄膜的表面化学改性及其肝素化反应*

浦鸿汀^{1**} 王永星¹ 孔祥清² 万德成¹

(¹ 同济大学材料学院功能高分子材料研究所 上海 200092) (² 南京医科大学第一附属医院 南京 210029)

摘 要 采用化学气相沉积聚合(CVDP)法制备聚对亚苯基二亚甲基(PPX),再通过与酸酐的化学表面反应将丁酸酐基和马来酐基引入 PPX 薄膜的表面,制得表面带活性取代基的 PPX.改性后的薄膜表面粗糙度略有增加,但仍旧维持在 10 nm 以内.改性后的薄膜水接触角减小,减小幅度达到十几度,表面亲水性大幅度提高.丁二酸酐表面改性后薄膜的抗化学氧化时间不变,马来酸酐表面改性后薄膜的抗氧化时间略有下降,但抗氧化时间都大于 30 h,仍具有优异的抗化学氧化性能.丁酸酐基和马来酐基取代 PPX 肝素化反应后膜中的肝素含量在 $7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 左右,肝素化后薄膜的抗凝血性能得到明显提高.

关键词 聚对亚苯基二亚甲基,表面改性,丁二酸酐,马来酸酐,肝素化

化学气相沉积聚合(CVDP)制备的聚对亚苯基二亚甲基(PPX)系列薄膜,可用于涂敷任何形状的基质,是目前最有效的防潮、防霉、防腐、防盐雾的环保型涂层材料之一^[1].商业化的 PPXs 系列不含活性取代基,难于表面修饰和功能化.PPX 涂层或薄膜的表面改性和功能化是一个重要的研究方向.PPX 中引入活性取代基的途径主要有两种,第一种是合成带活性取代基的二聚体,然后通过 CVDP 法聚合,如先合成含有羟甲基、氨基、羧基、酸酐基团、苯甲酰基、丁酸酐基等取代基的二聚体,再通过 CVDP 制备带活性取代基的聚对亚苯基二亚甲基膜,并利用这些活性取代基进行表面修饰,固定细胞、生物酶、蛋白质等^[2~7].第二种是在非活性 PPX 表面通过各种方法接上活性基团,如通过 PPX 的表面改性使薄膜表面带上磺酸根、氨基、羧基、羟基等基团^[8~11].

肝素是一种天然硫酸多糖类物质,具有较强的抗凝血性,在开发抗凝血生物材料的工作中,使材料表面肝素化被普遍认为是改进材料抗凝血性能最好的方法之一.特别是随着血液体外循环、连续肾脏替代疗法、血液透析等^[12,13]血液净化技术的发展,促进了肝素化抗凝血材料的发展.肝素化的 PPXs 不仅有可能保留 PPX 的保护作用,而且表面结合的肝素能够阻止血栓的形成.CVDP 法具有良好的保形性,涂层薄,能够涂敷到任何微小的部件和复杂的表面,例如,有可能用于血管内微小支架的保形涂层,弥补现有金属支架的不足.本

文采用 PPX 表面化学反应的方法,利用 PPX 中的苯环和丁二酸酐或马来酸酐发生酰基化反应,使聚合物表面直接引入活性取代基,可克服采用带活性取代基二聚体直接 CVD 聚合过程中丁酸酐基等的脱落问题,相对容易提高改性 PPX 表面活性取代基的含量.利用表面改性后薄膜的活性基团与肝素反应,共价键结合肝素,提高涂层的血液相容性.

1 实验部分

1.1 原材料及试剂

对亚苯基二亚甲基二聚体(DPX)为 Fluka 公司产品,纯度 > 99%,马来酸酐为上海试剂三厂产品,无水 AlCl_3 (AR 级)为上海兴塔美兴化工厂产品,二氯甲烷(AR 级)为上海试剂一厂产品, N , N' -二环己基碳二亚胺(DCC) (AR 级)和肝素钠($\bar{M}_n = 6000 \sim 20000$)均为上海润捷化学试剂公司产品,四氢呋喃(THF) (AR 级)为上海埃彼化学试剂公司产品,戊二醛(25% 水溶液)为上海五联化工厂产品,草酸钾(AR 级)为上海试四赫维化工公司产品,丁二酸酐(SA)和其它试剂均为上海化学试剂公司提供的 AR 级产品.所有试剂均未纯化而直接使用.

1.2 丁二酸酐和马来酸酐化学表面改性 PPX

采用自制的化学气相沉积聚合装置制备 PPX 涂层^[6,7],将涂层从基质上剥离,剪成 $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$ 的大小,放入二氯甲烷中浸泡 24 h,去除可能存在

* 2006-09-04 收稿,2006-11-23 修稿;** 通讯联系人,E-mail: puhongting@mail.tongji.edu.cn

的未聚合的二聚体,真空干燥后备用.

PPX 的表面改性如图 1 所示,在冰浴条件下将无水 AlCl_3 溶于一定量的二氯甲烷中,再加入一定量的已溶解在二氯甲烷中的丁二酸酐或马来酸酐,酸酐与无水 AlCl_3 的摩尔比为 1:1.1,完全溶解后形成均匀混合溶液.将准备好的 PPX 膜放入反应容器中,橡胶塞密封,抽真空,取一定量的

上述混和溶液用针头迅速注入,保持内部的真空状态,磁力搅拌下反应一定时间.薄膜取出后用蒸馏水冲洗数遍,再在蒸馏水中浸泡 2 天,真空干燥后得表面改性(简称 SM)后的丁酸酐基取代聚对亚苯基二亚甲基(PPX-SM-COCH₂CH₂COOH)和马来酰基取代聚对亚苯基二亚甲基(PPX-SM-COCH=CHCOOH)膜.

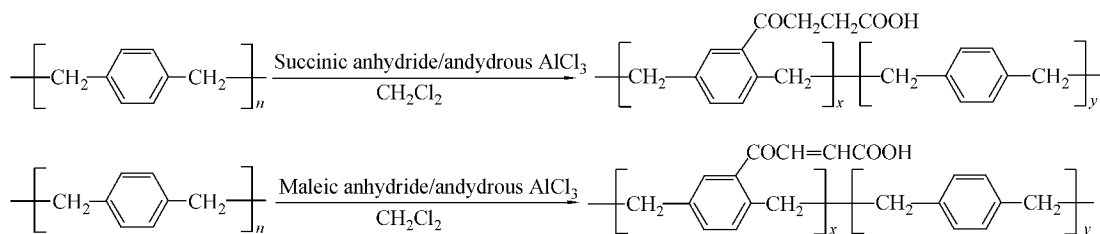


Fig. 1 Surface modification of poly(*p*-xylylene) membrane by succinic anhydride and maleic anhydride

1.3 表面改性 PPX 膜的肝素化反应

改性 PPX 膜的肝素化反应参照文献所述方法^[14~16],配制 1% 的肝素钠水溶液,其 pH 值经过稀盐酸调节为 4.5,并加入溶有少量 THF 的 DCC.将 PPX-SM-COCH₂CH₂COOH 薄膜样品(1 cm × 1 cm)置于配制好的肝素钠溶液,室温缓慢搅拌反应 24h.利用肝素中的羟基与薄膜样品中的羧基发生酯化反应,共价键结合肝素.为了维持肝素的生物活性,酯化反应必须在低于 50℃ 下反应,采用酸为酯化反应的催化剂和 DCC 作为酯化反应的脱水剂.肝素化后的样品为 PPX-SM-COCH₂CH₂COO-Hep.马来酰基取代聚对亚苯基二亚甲基的肝素化反应与其类似,得到的样品为 PPX-SM-COCH=CHCOOH-Hep.

1.4 膜性能的表现

采用 EQUINOXSS/HYPERION2000 (德国 BRUKER 公司)测定改性膜的反射红外光谱(ATR-FTIR).采用原子力显微镜(AFM)(SPA-300HV,日本精工 SHI 公司)测定改性膜的表面形貌.采用 JC2000A 静滴接触角/界面张力测量仪测定改性膜表面的水接触角,蒸馏水为流体,25 μL 平针头微量进样器.采用 Fenton 试剂测定薄膜的抗化学氧化性能^[17].采用甲苯胺蓝法测定肝素化反应后薄膜中肝素的含量^[18].

采用 S-2360N 型扫描电镜(Hitachi Co.)观察肝素化后薄膜表面的血小板吸附性能,在实验用大白兔的耳缘静脉取血 15 mL,加 2% 草酸钾水溶液 0.75 mL,以 1000 r/min 的转速离心沉降 5 min,

取上层清液,按照 1:4.5 比例加入生理盐水(90%)和草酸钾(10%)的混合溶液制成富血小板血浆,此血浆在 37℃ 恒温接触材料(1 cm × 1 cm 膜片)30 min,用 0.9% NaCl 水溶液漂洗,2.5% 戊二醛水溶液固定 30 min,再用 0.9% NaCl 水溶液漂洗 3 次,按照次序在 50%、60%、70%、80%、90% 和 100% 的乙醇水溶液中浸泡,超清洁环境中自然晾干,表面喷金处理,用扫描电镜进行表面形貌分析^[14,19].

2 结果与讨论

2.1 丁二酸酐表面改性 PPX 膜的 ATR-FTIR 谱图

从图 2 中可以看出,PPX-SM-COCH₂CH₂COOH 与 PPX 的 ATR-FTIR 谱图比较,3300 cm⁻¹左右出现的大宽峰是羧基中 OH 键的缔合造成的,1683 cm⁻¹是羰基 C=O 的特征峰,波数比较低,是复合芳香酮基的特征,在 1730 cm⁻¹左右有一个微弱的钝峰,为羧基中 C=O 的特征峰,因为峰很小,几乎被隐藏在酮羰基 C=O 特征峰中,1250 cm⁻¹和 1180 cm⁻¹是 C—C—(O)—C 骨架振动,1606 cm⁻¹和 1570 cm⁻¹出现的新峰是由于苯环发生了取代,对称性受到破坏,出现了第一组隐藏的苯环骨架振动峰.由于取代反应主要发生在膜表面,表面活性取代基的含量相对较高,PPX 涂层主要是表面与外源接触,所以仅仅表面的反应已经能够满足修饰的需要.

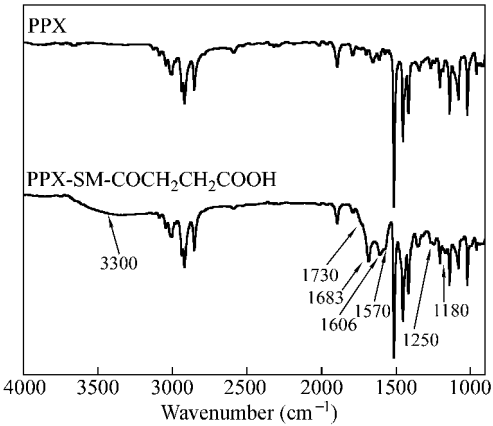


Fig. 2 ATR-FTIR spectra of surface modified poly(*p*-xylylene) membrane by succinic anhydride
Reaction temperature 30℃ ; Reaction time 5 h ;
Concentration of anhydride 0.1 mol/L

2.2 PPX 改性膜的表面形貌

采用原子力显微镜(AFM)观察 PPX 膜改性前后的表面形貌变化,结果如图 3 所示,从图和表 1 中的粗糙度数值可以看出,改性前 PPX 薄膜是十分光滑均匀的,平均面光洁度为 3.44 nm,这与其它涂层材料相比,是十分光滑的,这体现了化学气相沉积聚合的优点.表面改性后的聚合物薄膜仍旧维持了较好的均匀性,仍在 10 nm 之内.说明这些表面改性方法对 PPX 薄膜的粗糙度并不会形成大的影响.比较图 3 发现虽然改性前后薄膜的表面粗糙度在数值上变动很小,可是改性后的相图发生了较为明显的不同,薄膜显出龟裂的形貌,可能是因为改性时二氯甲烷使得薄膜表面微溶胀造成的,形成了纳米级的起伏.利用酸酐在二氯甲烷溶剂中对 PPX 表面改性,使得薄膜表面粗糙度

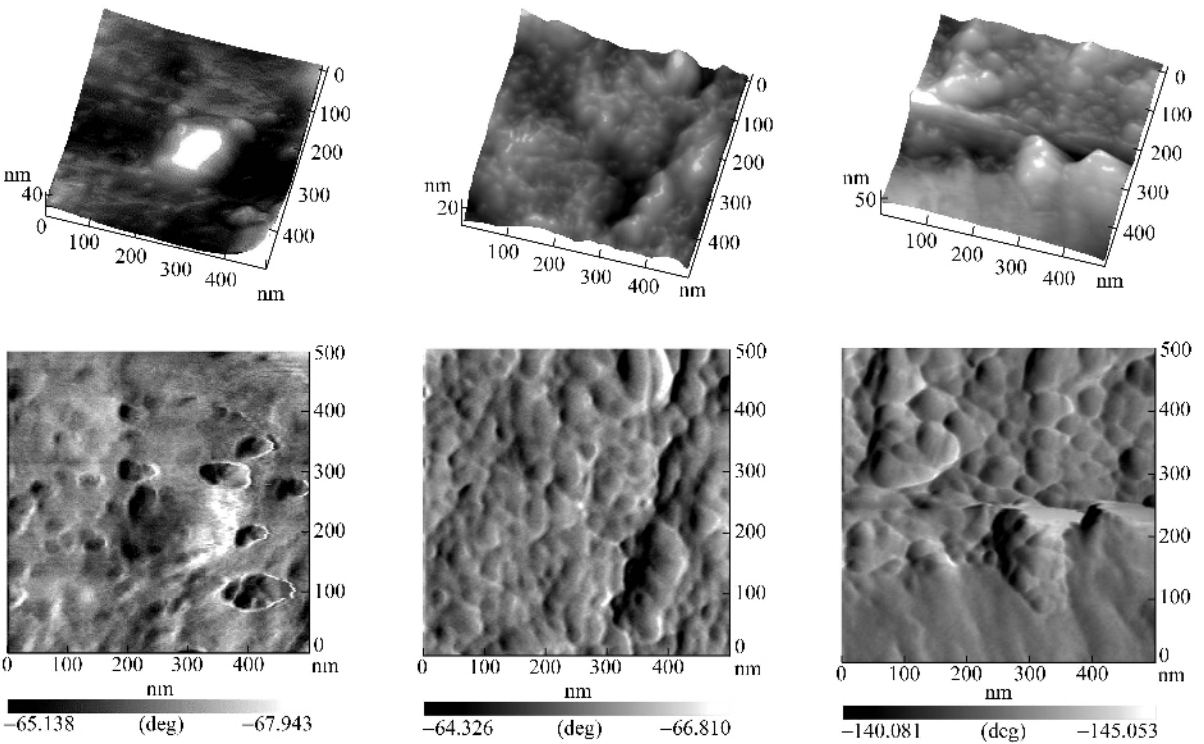


Fig. 3 AFM images of the surfaces of PPX, PPX-SM-COCH₂CH₂COOH, and PPX-SM-COCH=CHCOOH membranes
Upper pictures are topographic images ; Bottom pictures are phase images

Table 1 AFM analysis results of PPX, PPX-SM-COCH₂CH₂COOH and PPX-SM-COCH=CHCOOH membranes

	PPX	PPX-SM-COCH ₂ CH ₂ COOH	PPX-SM-COCH=CHCOOH
Mean value of degree of surface roughness(nm)	3.44	2.62	6.81
Root mean square value of degree of surface roughness(nm)	4.23	3.32	8.82

略有增加,但仍在纳米尺度内.

2.3 PPX 表面改性膜的水接触角

因为 PPX 改性膜的取代基中含有羧基,可以

和水形成氢键,所以接触角不仅能反映出材料的浸润性,也是取代程度的一个反映,取代程度越大,接触角越小.傅克酰基化反应后膜的接触角受

反应时间和反应温度的影响如图 4 所示,从图中可以看出,改性后 PPX 的接触角随着反应时间的增加而逐渐变小,反应一定时间后达到平衡,再延长反应时间对表面改性反应程度和表面接触角的影响不大.从图 4 中还可看出,随着反应温度的升高,改性膜对水的表面接触角变小,说明表面改性反应程度和取代度均增加.从图 5 中可以看出,酸酐浓度对改性膜的接触角也有较大的影响.改性膜的接触角随着反应体系中酸酐浓度的增加而变小,酸酐浓度越大,分子碰撞的几率也越大,取代

度也会增加,但是并不能无限地增加酸酐的浓度,因为丁二酸酐和马来酸酐在溶解了 AlCl_3 的二氯甲烷溶液中的溶解度有限,酸酐加入量太多不能形成真溶液.酸酐表面改性后膜的水接触角减小幅度有十几度,而采用带活性基团的二聚体通过 CVDP 制得的改性 PPX 膜的水接触角减小幅度只有 1 至 2 度,酸酐表面改性法改性效果更好,原因可能是因为前者改性后活性亲水基主要分布在膜表面,而后者分布在整个薄膜体内.

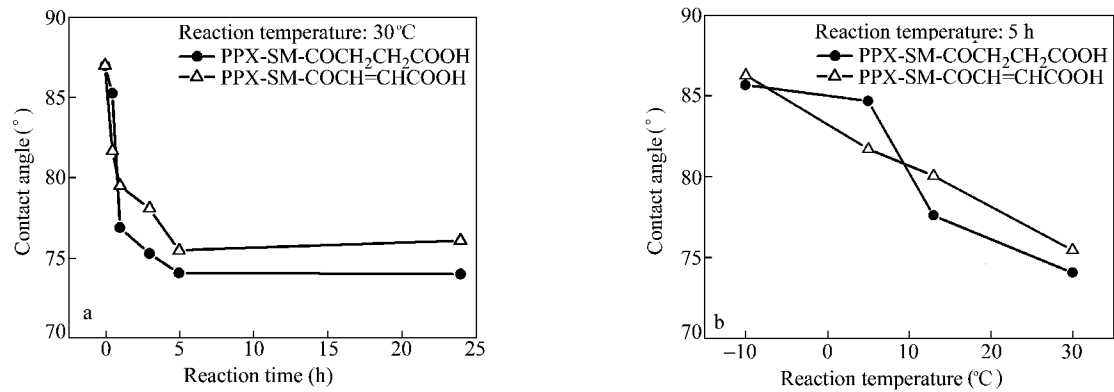


Fig. 4 Effects of reaction time (a) and reaction temperature (b) on contact angle of surface modified PPX membranes
Concentration of anhydride 0.1 mol/L

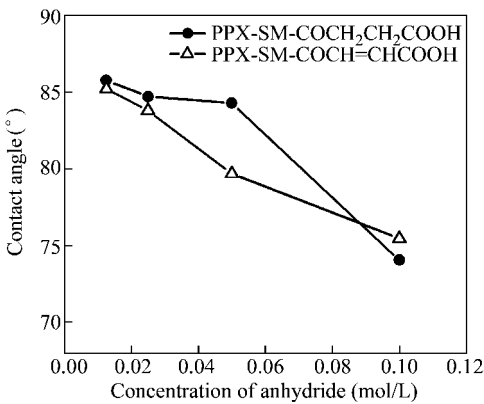


Fig. 5 Effects of concentration of anhydride on contact angle of surface modified PPX membranes
Reaction temperature : 30°C ; Reaction time : 5 h

2.4 PPX 表面改性膜的抗化学氧化性能

采用 Fenton 试剂法可测试膜的抗化学氧化时间来反映薄膜在氧化性化学环境中的稳定性,结果如表 2 所示,丁二酸酐改性后的薄膜和改性前的抗化学氧化时间相当,仍旧保持了 PPX_s 薄膜较好的抗化学氧化性能,这也是表面改性的好处,改性反应被限制在薄膜表面,没有深入薄膜内部,不致于破坏薄膜的内部结构.马来酸酐表面改性 PPX 的抗氧化时间略有下降,原因可能是表面引入了双键,双键易受自由基的攻击而氧化,但是有弊也有利,双键也是新的活性引发点,增加了表面进一步修饰的可能性,PPX 系列的抗氧化时间与其它高分子材料相比是比较长的,所以即使是 32 h 的抗氧化时间也是很优异的.

Table 2 Chemical oxidation stability of surface modified membranes

	PPX	PPX-SM-COCH ₂ CH ₂ COOH	PPX-SM-COCH=CHCOOH
Chemical oxidation time(h)	35	35	32

2.5 改性 PPX 膜的肝素化反应和改性膜的血小板吸附

改性 PPX 膜肝素化反应后,采用甲苯胺蓝法

不仅能够测出膜中肝素的存在,还能测定其含量^[18].做肝素浓度的标准曲线,根据标准曲线测得肝素含量如表 3 所示,与带活性取代基的二聚

体通过 CVD 直接聚合制备得到的 PPX-COOH、PPX-COCH₂CH₂COOH 膜相比,发现后一种方法得到的活性取代膜的肝素含量比表面改性得到的活性取代膜略高,这是因为前者薄膜整体都含有取代基,取代基的含量高,并且其结晶度比表面改性

的 PPX 低,内部分子链排列没有 PPX 紧密,可以参加反应的取代基也较多.羧基取代率最大,结合的肝素最多.丁二酸酐和马来酸酐表面改性后的肝素含量相当,在 7 μg/cm² 左右.

Table 3 Content of heparin in modified PPX membranes

Samples	Absorbance	Area(cm ²)	Concentration of heparin(μg/mL)	Content of heparin(μg/cm ²)
PPX-COOH	1.524	3.32	14.48	87.18
PPX-COCH ₂ CH ₂ COOH	1.621	8	6.33	15.82
PPX-SM-COCH ₂ CH ₂ COOH	1.692	4.455	1.45	6.51
PPX-SM-COCH=CHCOOH	1.690	4.105	1.57	7.63

采用 SEM 观察改性 PPX 膜对血小板的吸附性能,结果如图 6 所示,PPX-SM-COCH₂CH₂COOH 膜的血小板吸附量较多,但没有出现伪足.这是因为表面改性造成的纳米级粗糙度的变化破坏了原有的表面平整性,所以吸附的血小板量较多,但血液相容性并未变好,说明仅仅水接触角的减小和亲水性的增加不能提高膜表面的血液相容性.肝

素化后的薄膜 PPX-SM-COCH₂CH₂COO-Hep 没有血小板吸附,肝素化效果较好.原因可能是虽然薄膜的肝素含量并不是很多,但是由于表面改性薄膜的取代基全部分布在表面,固定的肝素也是全部分布在表面,并且肝素含量不是很大,使得其不可能多点固定,肝素能够自由地维持其抗凝血的构象.

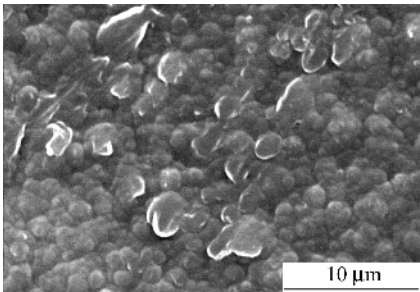
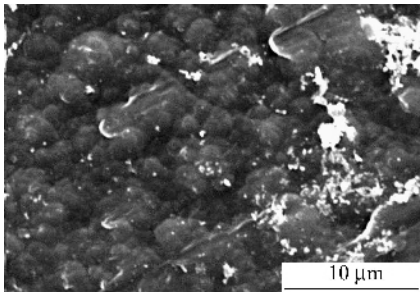


Fig. 6 SEM results of thrombocytobarin of PPX-SM-COCH₂CH₂COOH membranes before and after heparinization
a) PPX-SM-COCH₂CH₂COOH ; b) PPX-SM-COCH₂CH₂COO-Hep

综上所述,通过化学表面改性将丁酸酐基和马来酐基引入 PPX 薄膜的表面,改性后的薄膜表面粗糙度略有增加,但仍旧维持在 10 nm 以内,水接触角减小明显,表面亲水性大大提高.丁二酸酐表面改性后薄膜的抗化学氧化性能变化不大,而含有双键的马来酸酐表面改性后薄膜的抗化学氧化性能略有下降.表面改性法制备的活性取代 PPX 膜肝素化后,肝素含量在 7 μg/cm² 左右,比直

接聚合法制备的膜携带的肝素含量少,但表面富集的肝素含量高.血小板吸附试验表明,通过表面改性法制得的活性取代 PPX 膜,肝素化后抗凝血性得到明显提高,且主要与表面的肝素含量以及肝素能否自由地维持抗凝血构象有关,与薄膜表面亲水性的提高或者薄膜整体的肝素含量关系不大.

REFERENCES

1 Pu Hongting(浦鸿汀),Sun Xiarong(孙霞容). Polym Bull(高分子通报),2004,(2) 78 ~ 84
2 Lahann J,Höcker H,Langer R. Angew Chem Int Ed,2001,40(4) 726 ~ 728
3 Lahann J,Balcells M,Rodon T,Lee J,Choi I S,Jensen K F,Langer R. Langmuir,2002,18(9) 3632 ~ 3638
4 Chen H Y,Lahann J. Anal Chem,2005,77 6909 ~ 6914
5 Chen H Y,Elkasabi Y,Lahann J. J Am Chem Soc,2006,128 374 ~ 380

- 6 Pu Hongting(浦鸿汀),Sun Xiarong(孙霞容). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2006,4 603 ~ 608
- 7 Pu Hongting(浦鸿汀),Sun Xiarong(孙霞容). J Funct Mater(功能材料),2006,37(1) 109 ~ 112
- 8 Herrera-Alonso M,McCarthy T J. Langmuir,2004,20(21) 9184 ~ 9189
- 9 Senkevich J J,Yang G R,Lu T M. Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects,2003,216(1-3) 167 ~ 173
- 10 Martini D,Shepherd K,Sutcliffe R,Kelber J,Edwards H,Martin R S. Appl Surf Sci,1999,141(1-2) 89 ~ 100
- 11 Seong J W,Kim K W,Beag Y W,Koh S K,Yoon K H,Lee J H. Thin Solid Films,2005,476(2) 386 ~ 390
- 12 Frederiksen J W. Ann Thorac Surg,2000,70(4) 1434 ~ 1443
- 13 Pineo G F,Hull R D,Marder V J. Curr Opin Pulm Med,2001,7(5) 344 ~ 348
- 14 Zhu A P,Zhang M,Wu J,Shen J. Biomater,2002,23(23) 4657 ~ 4665
- 15 Wang Anfeng(王安峰),Che Bo(车波). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),1998,(4) 465 ~ 470
- 16 Li Gang(李刚),Sun Qiushi(孙求实). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),1997,(5) 589 ~ 591
- 17 Miyatake K,Asano N,Watanabe M. J Polym Sci,Part A Polym Chem,2003,(41) 3901 ~ 3906
- 18 Smith P K,Mallia A K,Harmanam G T. Anal Biochem,1980,109(2) 466 ~ 473
- 19 Tang Shunqing(汤顺清),Zou Han(邹翰). J Bio & Med Eng(生物医学工程学杂志),1999,16(3) 283 ~ 287

CHEMICAL SURFACE MODIFICATION AND HEPARINIZATION OF POLY(*p*-XYLYLENE) MEMBRANES

PU Hongting¹, WANG Yongxing¹, KONG Xiangqing², WAN Decheng¹

⁽¹⁾ Institute of Functional Polymer Materials, School of Materials Science & Engineering, Tongji University, Shanghai 200092)

⁽²⁾ No. 1 Adjunct Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029)

Abstract Poly(*p*-xylylene) (PPX) membranes were prepared by chemical vapor deposition polymerization. Chemical surface modification of PPX membranes by succinic anhydride and maleic anhydride was carried out. Thus the active substituting groups of carboxyl have been successfully introduced into the surface of PPX membranes. The surface roughness of PPX after modification increases a little but still within 10 nm. The water contact angle after the modification decreases obviously. The antioxidation time of PPX-SM-COCH₂CH₂COOH is the same as PPX of 35 h, while the time of PPX-SM-COCH=CHCOOH decreases 3 h due to the existence of double bond in the membranes. The heparin content of surface modified PPX after heparinization is near 7 μg/cm². The platelet adsorption test shows that the herinized PPX membranes have good blood compatibility. The improvement of blood compatibility is mainly concerned with the surface heparin content and whether the heparin molecules could maintain the anticruor configuration freely.

Key words Poly(*p*-xylylene), Surface Modification, Succinic anhydride, Maleic anhydride, Heparinization