

多嵌段聚醚-酯共混物的微相结构与血液相容性研究*

李学芬 柯毓才 王身国 陈传福 李执芬

(中国科学院化学研究所, 北京)

摘 要

本工作合成了两种性质不同的聚醚-酯多嵌段共聚物,一种是以聚对苯二甲酸乙二酯为硬链段,聚乙二醇(PEGT)为软链段的亲水性多嵌段共聚物,另一种是以聚对苯二甲酸乙二酯为硬链段,聚四亚甲基醚二醇(PTMGT)为软链段的疏水性多嵌段共聚物。将两种共聚物以一定的比例共混,制备多嵌段聚醚-酯共混物。

改变共混物的组成,研究其微相结构与血液相容性的关系。采用动态力学谱(VES)、示差扫描量热(DSC)、透射电镜(TEM)和扫描电镜(SEM)等测定共混物的微观结构,采用微球柱法评价共混物的血液相容性。实验结果表明:材料的微观非均相结构及亲水平衡是决定血液相容性的重要因素。

关键词 多嵌段聚醚-酯、共混物、微相结构、血液相容性

近年来,在抗凝血材料的研究中,具有微相分离结构的材料受到了研究者的极大重视,因为这种结构与生物体的结构相似,所以具有较好的生物相容性^[1,2]。聚醚-酯多嵌段共聚物是一种具有微相分离结构的热塑弹性体,有不少工作讨论了这类共聚物的结构与物理性能的关系^[3,4]。作者等曾用小型柱血液灌注的方法研究了聚对苯二甲酸丁二酯-聚四亚甲基醚二醇多嵌段共聚物的血液相容性,发现通过接枝改性其血液相容性有明显提高^[5],作者等也报道了通过亲疏水性不同的二种聚醚-酯嵌段共聚物共混可以提高血液相容性^[6,7]。本文报道了通过动态力学损耗温度和电镜对这一类聚醚-酯多嵌段共聚物共混后的组成、结构和血液相容性间关系的研究结果。

实 验 部 分

1. 共混物的制备

以聚对苯二甲酸乙二酯为硬链段,聚乙二醇(PEGT)为软链段的较亲水性多嵌段共聚物和以聚对苯二甲酸乙二酯为硬链段,聚四亚甲基醚二醇(PTMGT)为软链段的较疏水性多嵌段共聚物按文献[7,8]方法合成,然后以不同的比例混合,制成共混物。

2. 膜的制备

* 1988年11月10日收到。

将共混物配制成 8wt% 的氯仿溶液, 在聚四氟乙烯制的模具内铸膜, 先在空气中干燥 24 小时, 再抽真空干燥至恒重。

3. 共混物的结构测定

(1) 动态力学性能测定

采用日本岩本制的粘弹谱仪测定样品的动态损耗和动态虚数模量温度谱。测试频率: 3.3Hz, 升温速度, 1.5°C/min, 测试温度范围, -100—+30°C, 样品膜按上述方法制备。

(2) DSC 测定

DSC 量热曲线是从 -100—+100°C, 用 DuPont-1090 示差扫描量热计测定的。升温速度: 20%/min, 样品膜按上述方法制备。

(3) 透射电镜观察

将共混物配制成 0.1wt% 的氯仿溶液, 在蒸碳(厚度约 300 Å) 的铜网上成膜, 用氧化钪染色后在日立 H-800 透射电子显微镜上观察。加速电压 100kV。

4. 血液相容性评价

(1) 微球柱法^[9]

将 48—60 目的玻璃微球浸泡在 0.2 wt% 的共混物氯仿溶液中, 搅拌 2 小时后过滤, 干燥至恒重, 称取 1g 装入内径 3mm, 长 10cm 的聚氯乙烯管中(紧密填充), 通入生理盐水后备用。从大白鼠心脏取出血, 经二次离心分离取出血小板, 配成浓度为 1×10^7 cell/ml 的细胞浮游液, 以 0.4ml/min 的速度通过微球柱, 收集 3min 30s 内的流出液, 用记数器 (Coulter Counter MODEL ZBL) 测定通过微球柱前后血小板数目的变化。用下式计算共混物表面上血小板滞留的百分数。

$$\text{血小板滞留}(\%) = (1 - P/P_0) \times 100$$

式中 P_0 为通过微球柱前的血小板数, P 为通过微球柱后的血小板数。

(2) 白蛋白涂层

将白蛋白用磷酸缓冲液配成 0.05wt% 的溶液, 取 2ml 通入上述的微球柱中, 低温下 (3—5°C) 放置 8h 后再测定血小板粘附量, 方法同上。

(3) 扫描电镜观察

将粘附在共混物表面上的血小板用戊二醛固定, 采用日本产 S-5300 扫描电子显微镜观察血小板的形态变化。

结果与讨论

1. 共混物组成和微相分离结构

动态力学损耗温度谱表明: 硬段部分的主转变峰应在高温区(80°C 左右)出现(图 1 未标出), 因此在低温区出现的主转变峰表明共混物中存在软链段部分的相分离。图 1 表明共混物的动态损耗温度与其组成的关系。可以看出, 纯 PEGT 的玻璃化转变温度(T_g) 由于硬链段的存在, 在 -30°C 出现, 在其高温侧还出现一个明显的附加峰, 峰温为 -21°C。这可能是由于有硬段溶在软段中, 使软硬段间形成界面区而引起的界面峰。同样, 硬段的存在也使纯 PTMGT 的 T_g 温度在 -63°C 出现, 并且在其高温侧 -51°C 左右

也出现一个界面峰。当两种组份共混时,由于 PTMGT 和 PEGT 软段间的溶解度参数比它们与硬段的溶解度参数更为接近些,所以两种软段间的相容性比与硬段的相容性好,致使共混体系的主转变峰紧靠在一起变成一个较宽的峰。但仔细观察仍可看到它们之间的混合程度并不完全,在这一宽峰上仍存在两种软段组分各自的主转变峰,每一组分的峰温和峰形(包括峰强和峰宽)均随组分含量的变化而变化。即随 PTMGT (或 PEGT) 含量的增加,共混物中 PEGT(或 PTMGT) 的转变温度向低温(或高温)移动。为了考察相分离情况,将 PTMGT 与 PEGT 的主转变温度与组分含量作图得到图 2 (这里主转变

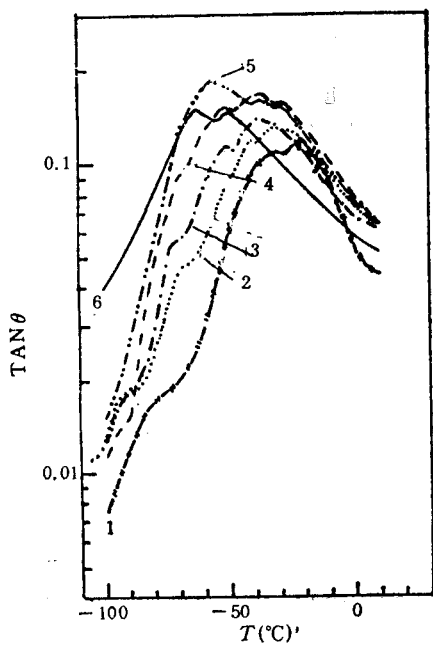


图 1 PTMGT-PEGT 共混物的
动态损耗温度谱

PTMGT/PEGT: (1) 0/100; (2) 20/80
(3) 40/60; (4) 60/40; (5) 80/20; (6) 100/0.

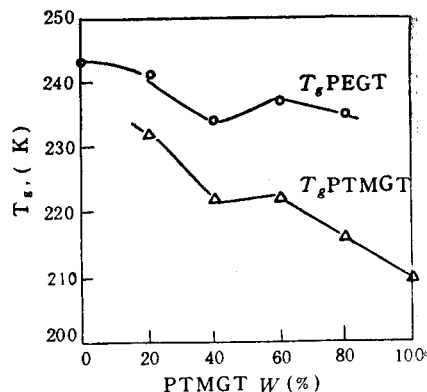


图 2 共混体系中 PEGT、PTMGT 玻璃化转变
温度与组份含量的关系

温度用损耗峰温表示)。从图 2 看出,随共混物中 PTMGT 含量的增加,PEGT 的主转变温度开始下降,而且界面峰也逐渐消失(图 1)这是由于软段间的相互作用,一方面将原先进入到硬段界面区内的软段部分拉回到软段的基体相中(或界面区内硬段被拉回到硬段区),使软段进一步富集。另一方面这两种软段在基体相中相互混合的结果都将使 T_g 下降。这表明共混体系内软硬链段相分离程度进一步提高。但当二种软段 PTMGT 和 PEGT 的配比量在 40/60 至 60/40 范围内时,PEGT 的主转变温度不但下降,反而有所升高,并在配比量为 60/40 时达到极值。说明此时软硬链段的相容性最好,硬段进入软段中使体系中软硬链段的相分离程度下降。从图 1 可以看到,这时的损耗峰亦变得很宽,反映共混物的结构更加精细和不均一性。当两种组分的配比量进一步增加时,PEGT 的 T_g 又开始下降,反映共混物内部软硬段的相分离程度又开始提高,微区尺寸增大,这从后面的电镜照片也可得到证实。DSC 测定结果也表明,在聚醚酯共混物中存在微相分离。

的结构。在低温区出现软段的结晶熔化峰，在高温区出现硬段的结晶熔化峰。随共混物中组成的变化，软硬段结晶熔化峰的位置亦随之变化(详细结果另文发表)。

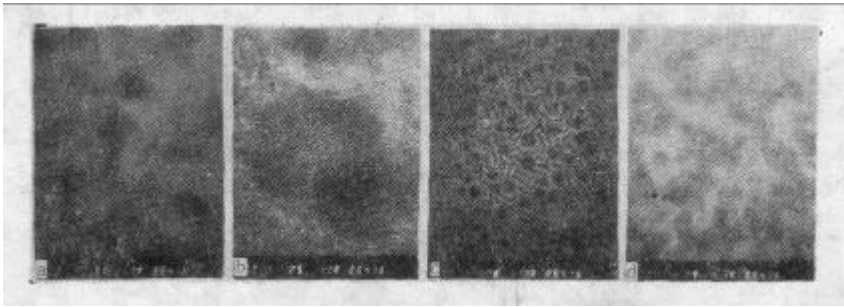


图3 不同组分含量共混物的微相分离结构(透射电镜照片)
PTMGT/PEGT: (a) 0/100, (b) 40/60; (c) 60/40; (d) 80/20.

图3是不同组分含量共混物的透射电镜照片。可看出，随共混物组成的变化其微观结构也发生明显的改变。黑色和浅黑色斑点区是软段富集区，在浅黑色斑点内，还可看到一些树枝状的晶片结构，而白色区域是硬段区域。当配比量为40/60时，在浅黑色区域可看到许多明显的树枝状晶片，而在配比量达到60/40时，出现层状结构和类球状斑点结构的混杂，可见随PTMGT/PEGT配比量的增加，相分离程度提高。证实了上述动态力学和DSC等在这个配比时出现异常的结果。当两组分的配比量超过60/40时，层状结构消失，其形态仍为斑点或类球状结构，只是晶片量减少，晶片长度减小。

2. 共混物的微相分离结构与血液相容性

影响血液凝固的主要因素是血小板，所以通常采用测定血小板在材料表面上的粘附量及其形态变化来评价材料的血液相容性。

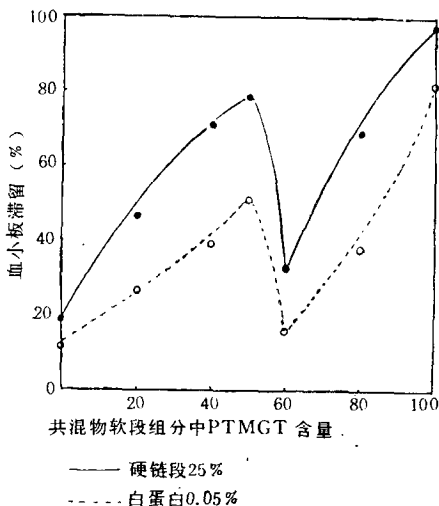


图4 共混物组成与血小板粘附量的关系

在PEGT为软段的聚醚-酯试样表面上粘附的血小板量少，但血小板形态发生了变化(见图b)。说明材料表面的亲疏水性是影响血小板粘附的重要因素。当两组分共混时，随共混物中PTMGT含量的增加，疏水性增加，相分离程度增大，血小板粘附量亦随之增

量及其形态变化来评价材料的血液相容性。当血液与材料接触时，材料表面上粘附的血小板量少或被粘附的血小板不发生形态变化，则表示该材料的血液相容性好。我们采用微球柱法测定了聚醚酯共混物的血液相容性，其结果见图4和图5，从图4可看出，PEGT为软段的多嵌段共聚物表面上粘附的血小板是最少，而在纯PTMGT为软段的多嵌段共聚物表面上血小板粘附量达98%以上。这两种多嵌段共聚物的微相结构虽然基本相同(参看图3)，但是微区的大小和亲疏水性不同，因而与血小板的相互作用有明显差别。在疏水性的PTMGT为软段的聚醚-酯试样表面上，不但粘附血小板的数量多，而且血小板的形态也发生了变化(见图5a)。

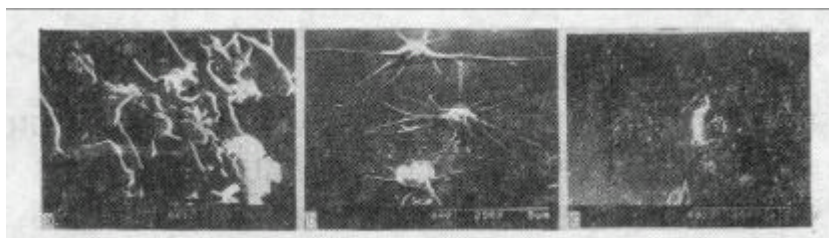


图5 血小板形态变化(扫描电镜照片)

加。在 PTMGT/PEGT 配比量为 60/40 时,血小板粘附量突然大大降低,此时被粘附的血小板也几乎不发生形态变化(见图 5c)。从动态力学和量热测定结果可知,在这一配比下,共混物中软硬链段的相容性最好,出现了层状结构(图 5c),并且共混物表面的亲疏水性也达到了平衡。当 PTMGT 量继续增加,疏水性和相分离程度进一步增大,血小板粘附量又随之增大。

图 4 还表明,当共混物表面涂上白蛋白以后,血液相容性进一步提高,血小板的粘附量也随共混物组成变化而变化,变化规律同未涂白蛋白的一样。说明材料表面的结构影响对白蛋白的吸附,而白蛋白的吸附又直接影响血小板的粘附,因为血小板是含糖链的蛋白质,白蛋白是不含糖链的蛋白质,故二者不易发生作用^[10]。

以上实验结果说明材料表面的微相分离结构,即微区的形态,大小及亲疏水性与血液相容性有直接关系。当聚醚酯共混物中,PTMGT/PEGT 配比为 60/40 时相分离尺寸较小并出现层状结构,亲疏水性达到平衡时血液相容性也呈现最好的状态,并表明白蛋白有抑制血小板粘附的作用。

在深入了解材料表面结构与血液细胞相互作用的基础上,把握影响血液相容性的各种因素,便可以设计合成具有特定结构的新型高分子材料,以满足生物体内各种器官的要求。

参 考 文 献

- [1] 岡野光夫、西山聖二、篠原功、鶴田禎二,人工臓器,1979,8(1),292.
- [2] 野一色泰晴、仲原泰博、佐藤弘子、中島章夫,人工臓器,1980,9(3),678.
- [3] 徐懋、胡世如、吴美琰,高分子通讯,1982,(1),27.
- [4] 朱丽兰、徐懋,高分子通讯,1982,(6),439.
- [5] 陈传福、李学芬、李执芬、顾汉脚,高分子学报,1987,(2),106.
- [6] Wang S. G., Chen C. F., Li X. F., Li Z. F., Gu H. Q. and Lu M. Z., Hefei International Microsymposium on Functional Polymers, Preprints, 1987, 90.
- [7] Wang S. G., Chen C. F., Li Z. F., Li X. F. and Gu H. Q., *J. Macromol. Sci.-Chem.*,1989, A26 (2&3), 505.
- [8] 吴美琰、施曼丽、程友青、陈传福,高分子通讯,1980,(2),77.
- [9] Nojima K., Yui N., Sanui K., Ogata N., Kataoka K. and Sakurai Y., *Polymer*, 1987, 28, 1017.
- [10] 中島章夫,日本材料强度学会誌,1980,15(3),43.

STUDY ON THE RELATIONSHIP OF MICROSTRUCTURE AND BLOOD COMPATIBILITY OF MULTIBLOCK POLYETHER-ESTER BLENDS

LI Xuefen, KE Yucai, WANG Shenguo, CHEN Chuanfu and LI Zhifen

(Institute of Chemistry, Academia Sinica, Beijing)

ABSTRACT

Two kinds of multiblok poly(ether-ester) copolymers with different properties have been synthesized. One of them consisted of poly (ethylene terephthalate) as hard segment and poly (ethylene glycol) (PEGT), as hydrophilic soft segment while, another consisted of poly(ethylene terephthalate) as hard segment and poly (tetramethylene glycol) (PTMGT) as soft segment, which is a relatively hydrophobic one.

Relationship between the microstructure and blood compatibility has been observed by changing the composition of blends. Microphase separated structure of blends has been determined by means of VES, DSC, SEM and TEM. Blood compatibility of the blends was evaluated by column beads method. The experimental results indicate that microphase separated structure and hydrophilic-hydrophobic balance of materials are important factors which affect the compatibility of these materials with blood.

Key words Multiblock polyether-ester copolymer, Blend, Microphase separated structure, Blood compatibility