

具有血液相容性的嵌段聚酯-聚醚 接枝共聚物的合成*

陈传福 李学芬 李执芬

(中国科学院化学研究所, 北京)

顾汉卿 许树菊 陆茉珠 韩育植

(天津市泌尿外科研究所, 天津)

摘 要

本文研究了嵌段聚酯-聚醚膜经紫外光活化后, 于水溶液中铈盐引发亲水性单体丙烯酰胺在其表面上接枝共聚合反应。同时对接枝物进行了证实和表征。并通过活体动物血液灌流实验表明, 此接枝共聚物具有良好的血液相容性。

关键词 接枝共聚物、嵌段聚酯-聚醚共聚物、血液相容性、血液灌流、粘附作用

聚酯-聚醚多嵌段共聚物是七十年代新发展起来的具有优良的物理机械性能的热弹性体^[1,2]。据文献报道聚酯-聚醚同其它聚合物共混, 可以做为生物材料^[3,4]。本工作则采用紫外光预活化聚酯-聚醚膜, 于水溶液中铈盐引发亲水性单体丙烯酰胺在其膜上进行接枝。并就单体浓度、催化剂浓度、温度和反应时间对接枝共聚合的影响进行了研究, 探讨了接枝共聚合的机理; 同时对接枝物进行了证实, 并将接枝共聚物作为活性炭微球的包膜材料, 按照小型柱血液灌流的方法^[5]进行活体动物(犬)试验, 结果表明: 接枝共聚物具有良好的血液相容性。

实 验 部 分

1. 试剂及聚合物基质膜的制备

丙烯酰胺 (AAM): 由美国 Sigma 化学公司出品。使用前未经精制。硝酸铈铵 (CAN): 北京化工厂产品, 分析纯。在 1.0 M 硝酸中配制成 0.1M 溶液。在冰箱中贮存。

聚对苯二甲酸丁二酯-聚四亚甲基醚嵌段聚合物 (PEE, 软硬链段比 80:20) 按以前方法合成^[6]。将共聚物溶于氯仿中, 配成 10% 溶液, 于石油醚 (沸程 60—90℃) 中沉淀, 得到洁白而疏松的聚合物, 真空干燥, 而后溶于分析纯氯仿, 配成 5% 的溶液, 在室温下于玻璃板上流延成膜, 并在真空烘箱中抽去残留氯仿, 得到厚度 0.2mm 的半透明膜。经电

* 1984年12月4日收到。

子能谱 (ESCA) 分析, 此膜的空气面与玻璃面的元素分布无差别。光照前经溶液表面处理。

2. 接枝共聚合

准确称取上述处理过的聚酯-聚醚膜 0.2000 g (面积约 16 cm²), 在 700 W 高压汞灯下, 距离 20 cm, 照射 20 min (每面 10 min)。放入一定浓度的丙烯酰胺单体水溶液中, 加入已知量催化剂硝酸铈铵溶液, 在氩气鼓泡下, 在 25℃ 反应到预定时间, 取出接枝膜, 用大量水冲洗, 蒸馏水抽提 48 小时, 以除去可能粘附在膜表面上少量丙烯酰胺均聚物和残存的铈盐。将膜真空干燥后恒重, 反应液用甲醇沉淀出聚丙烯胺, 干燥至恒重、称量。根据下式求得。

$$\text{接枝率}(\%) = \frac{w_1 - w_0}{w_0} \times 100; \quad \text{接枝效率}(\%) = \frac{w_1 - w_0}{w_2} \times 100$$

$$\text{转化率}(\%) = \frac{w_1 - w_0 + w_3}{w_2} \times 100; \quad \text{接枝密度}(\%) = \frac{w_1 - w_0}{S} \times 100$$

式中, w_0 、 w_1 、 w_2 、 w_3 和 S 分别表示聚酯-聚醚基质膜重量、接枝后的聚酯-聚醚膜干重、单体丙烯酰胺重、聚丙烯酰胺重及基质膜的总面积。

$$\text{吸水率}(\%) = [(w_4 - w_1)/(w_1 - w_0)] \times 100$$

这里 w_4 是已知接枝膜在室温下的饱和吸水后的重量。

结果与讨论

1. 接枝共聚物的证明

(1) 接枝前后膜表面形态的电镜观察

采用扫描电镜 (SEM) 观察, 如图 1 所示。接枝前聚酯-聚醚膜表面较均匀平滑, 而接枝后表面有很多隆起物, 而且有很多孔隙, 呈银耳状。

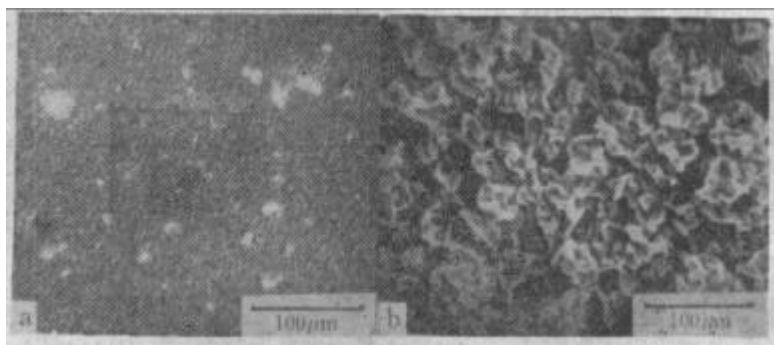


图 1 嵌段聚酯-聚醚及其接枝共聚物的表面形态
a. PEE; b. PEE-g-AAM (接枝率 75%)

(2) 电子能谱 (ESCA) 对接枝前后聚酯聚醚膜表面的元素分析

接枝前未见到 N_{1s} 峰, 而接枝后的膜, 则明显观察到 N_{1s} 单峰, 其结合能为 399.5 eV, 图 2。

(3) 接枝前后的聚酯-聚醚膜的衰减全反射红外光谱 (ATR-IR) 表征

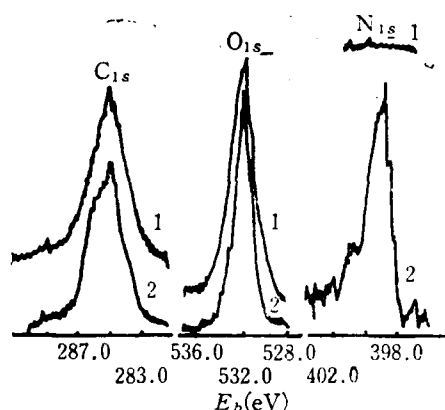


图2 嵌段聚酯-聚醚接枝前后的电子能谱图
a. PEE; b. PEE-g-AAM (接枝率 75%)

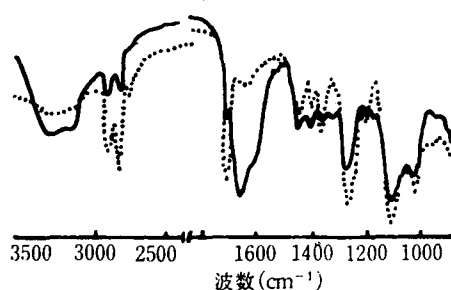


图3 嵌段聚酯-聚醚接枝前后的 ATR-IR 光谱
——PEE-g-PAAM PEE

从图3可以看出,接枝后聚酯-聚醚膜表面红外光谱明显地出现聚酯-聚醚基质基团特征吸收同接枝的聚丙烯酰胺特征吸收叠加。接枝共聚物在 $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ 范围是酰胺基 ($-\text{CO}-\text{NH}_2$) 吸收峰。同时在 $1650-1700\text{ cm}^{-1}$ 范围给出酰胺基中羰基的强吸收,相应于聚酯-聚醚中羰基的 1720 cm^{-1} 明显减弱。为此,ATR-IR 鉴定了聚丙烯酰胺接枝反应的存在。

(4) 接枝前后聚酯-聚醚表面物性的变化

接枝后的膜变成不透明,厚度稍有增加,随接枝率提高,膜面积迅速增大,湿态稍有强度和弹性,干态表面粗糙,类似纸质。由于聚丙烯酰胺干态是脆性塑料,因此接枝膜弹性消失,脆性增大,难溶于很多溶剂。

2. 影响接枝共聚合的各种因素

(1) 单体浓度的影响

当聚丙烯酰胺的浓度在 $0.35-2.80\text{ M}$ 范围内,接枝率随单体浓度的增加而提高,如表1。

表1 单体丙烯酸酰胺 (AAM) 的影响*

[AAM] (mol/l)	[CAN] $\times 10^4$ (mol/l)	接枝率 (%)	吸水率 (%)
0.00	5	0.0	0.80
0.35	5	16.0	81.0
0.70	5	18.0	91.0
1.40	5	21.2	90.6
2.80	5	23.0	90.8

* 反应条件: $[\text{HNO}_3] = 5 \times 10^{-3}\text{ mol/l}$; $\text{pH} = 3$; 时间: 25 min , $T = 25^\circ\text{C}$ 。

(2) 催化剂浓度的影响

铈盐浓度的影响从图4可以看出,随着铈盐浓度的提高,接枝率增大,然而,在更高的铈盐浓度时,接枝率反而降低,这是与接枝反应的终止机理有关。

(3) 反应时间的影响

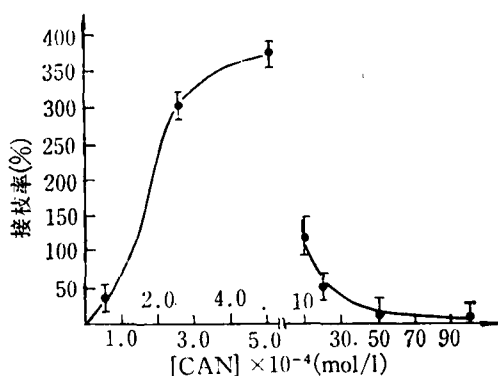


图4 催化剂浓度对接枝率的影响
[AAM] = 0.70M; pH = 3; T = 26°C; t = 30min

反应时间是对接枝共聚合影响的重要因素, 如表2。随反应时间的延长, 接枝反应的转化率、接枝效率和接枝率都增加。在本文选择的5分—4小时范围内, 接枝率最高达1842%, 接枝膜面积迅速增大, 同时当反应1小时后, 开始伴有聚丙烯酰胺均聚物生成, 反应液也逐渐粘稠。

表2 反应时间对接枝共聚合的影响

紫外光照时间 (min)	反应时间 (min)	[CAN] $\times 10^{-4}$ (mol/l)	[AAM] (mol/l)	温 度 (°C)	转 化 率 (%)	接枝效率 (%)	接 枝 率 (%)
30	5	5	0.70	25	0.5	0.5	21.3
30	25	5	0.70	25	10.3	1.2	43.0
30	40	5	0.70	25	17.2	3.6	119.0
30	60	5	0.70	25	44.0	22.0	765
30	120	5	0.70	25	79.0	53.4	1637
30	240	5	0.70	25	—	52.6	1842

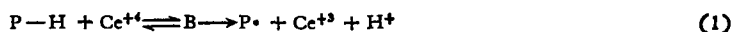
(4) 温度的影响

当反应温度在0—50°C范围内变化时, 所得结果如图5。随着温度提高, 接枝密度增大, 这是由于加快了单体分子向膜表扩散和渗透的缘故。在不同温度下, 将接枝密度同时作图, 得一直线, 其斜率即为接枝速度 R_p 。根据 Arrhenius 公式, $\log R_p \sim 1/T$ 作图如图6, 由此求得表观接枝反应活化能为10.3 kcal/mol。

3. 接枝共聚合机理的探讨

接枝共聚合是多相体系, 初步分析如下:

铈盐可以同一些基团形成复合物, 进而分解产生自由基^[7,8]。嵌段聚酯-聚醚具有端羟基和端羧基。它同铈盐生成的复合物氧化还原而分解成聚合物自由基。如下式



P—H 指具有端羟、端羧的嵌段聚酯-聚醚共聚物, B 为复合物。生成的聚合物自由基 $P\cdot$, 引发烯类单体聚合。试验表明, 接枝率较低, 通常在3—10%左右。当嵌段聚酯-聚醚膜经700瓦高压汞灯辐照活化后, 在催化剂作用下, 较快地发生接枝聚合, 随反应时间的进行, 接枝率高达1842%。上述情况, 需要从不同反应机理加以考虑。试验表

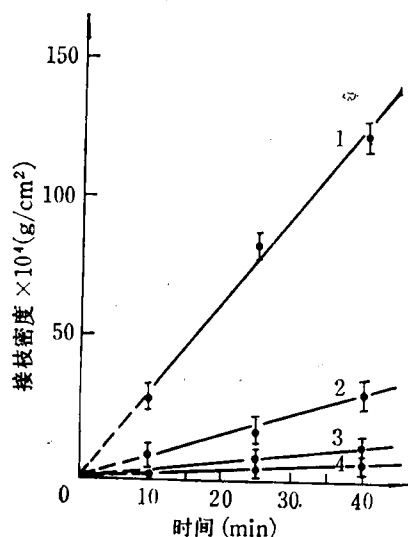


图5 在不同温度下接枝密度的变化
曲线: 1. 50°C; 2. 37°C; 3. 25°C; 4. 0°C

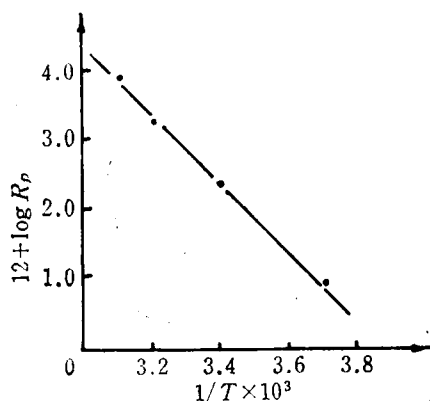
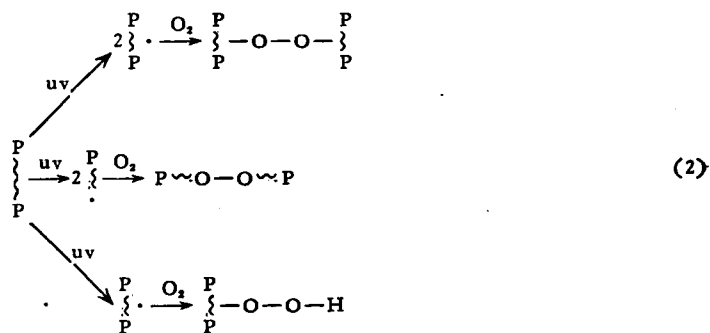
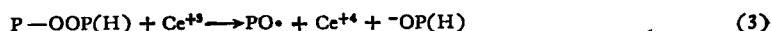


图6 接枝共聚合速度与温度的关系
T: 绝对温度

明,随嵌段聚酯-聚醚膜的紫外辐照时间延长,物性变劣,然而膜表面 ESCA 测定氧碳比提高,氧化功能加强 (KI 鉴定),接枝率也越来越大,说明紫外光辐照会引起嵌段聚酯-聚醚断链、自由基(捕捉剂 N-苯基叔丁基氮加入证实)和氧化,可以推测生成具有氧化功能的过氧化物,如下几种情况



这种过氧化物同(1)式中及链转移终止时产生的 Ce^{+3} 形成新的氧化还原体系,分解生成 $\text{PO}\cdot$ 聚合物自由基。



$\text{PO}\cdot$ 进而引发烯类单体聚合。通过动力学推导和实验论证;接枝共聚合具有两种终止机理,即聚合物自由基向铈盐转移终止(高铈盐浓度下)和聚合物自由基本身歧化或结合终止(低铈盐浓度下)。根据式(1)和式(3)可以提出“双重氧化还原催化体系”机理,并将专文论述。

4. 血液相容性的研究

(1) 血液灌流

为了考察接枝共聚物 (PEE-g-AAM) 同血液的相互作用,将精制的聚酯-聚醚溶于

氯仿,配成 1% 溶液,对活性炭微球进行包膜,将包膜的活性炭微球经紫外光辐射后,进行铈盐催化接枝丙烯酰胺。控制接枝条件,使接枝率为 5% 左右。按此方法,还接枝了羟丙基甲基丙烯酸酯 (PEE-*g*-HP) 和甲基丙烯酸羟乙酯 (PEE-*g*-HEMA),接枝率也均在 5% 左右。接枝后的活性炭微球经洗涤、干燥、恒重后,装入小型柱内进行活体动物(犬)血液灌注,控制血液流速 0.5—1.0 ml/min,测定 10 分钟后的血液中有形成分的变化,结果见表 3。

表 3 灌注前后血液中有形成份的变化

项 目 材 料	Pt* ($10^4/\text{mm}^3$)			WBC ($10^3/\text{mm}^3$)			RBC ($10^4/\text{mm}^3$)			Hgb (g/dl)		
	前	后	变化 (%)	前	后	变化 (%)	前	后	变化 (%)	前	后	变化 (%)
PEE	13.0	10.0	23.1	8.0	8.0	0	495	500	—	13.0	13.0	0
PEE- <i>g</i> -PHP	13.0	12.5	3.8	8.0	8.0	0	495	500	—	13.0	13.0	0
PEE- <i>g</i> -PAAM	13.0	15.0	—	8.0	8.0	0	495	485	2.0	13.0	13.0	0
PEE- <i>g</i> -PHEMA	13.0	13.0	0	8.0	9.6	—	495	500	—	13.0	13.0	0

* Pt: 血小板; WBC: 白血球; RBC: 红血球; Hgb: 色素。

从表 3 可以看出,接枝共聚物较嵌段聚酯-聚醚基质,在血液灌注后,其血小板降低率要低得多,对血液中有形成分破坏也很少。此外,对血液电介质、pH 值、血气分压和渗透压等基本上不产生影响。白蛋白、总蛋白变化很小。

(2) 血液细胞的粘附及变形

一般认为血小板不粘附于正常活体内皮细胞。然而,当血液在体内或体外同异物表面接触,会产生血小板在材料表面的粘附。根据材料表面形态和物性差异,决定了血小板在表面上的粘附量、变形和聚集程度。本文采用扫描电镜观察了粘附在微炭粒表面接枝物上的血液细胞的数量和形态。表明接枝共聚物较嵌段聚酯-聚醚基质,其血小板粘附数量较少,不产生伪足、变形和集聚。所以,嵌段聚酯-聚醚接枝共聚物具有良好的血液相容性,如图 7。

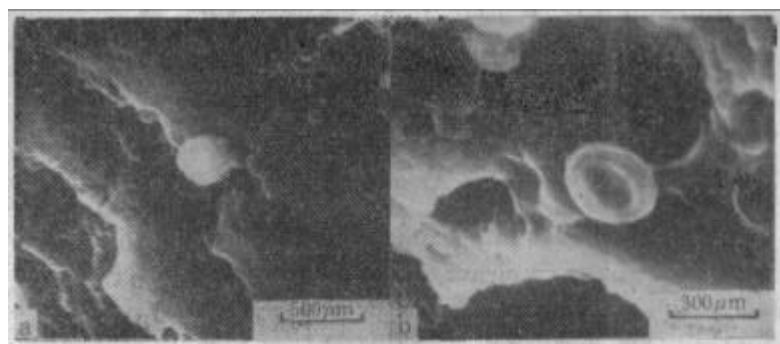


图 7 嵌段聚酯-聚醚接枝共聚物对血液细胞的粘附照片
a. 对血小板的粘附; b. 对红血球的粘附

(3) 对肌酐、尿酸和 VB_{12} 的吸附

从表 4 可以看出,接枝前后的嵌段聚酯-聚醚对肌酐 (Cr)、尿酸 (UA) 和 VB_{12} 的吸

附,表明接枝共聚物吸附速率较高,而且清除率也很高,有可能作为人工肾吸附的包膜材料。

表 4 嵌段聚醚酯及其接枝共聚物的吸附作用

材 料	Cr*		UA		V _{B12}	
	吸附速率 (mg/g·min)	清 除 率 (%)	吸附速率 (mg/g·min)	清 除 率 (%)	吸附速率 (mg/g·min)	清 除 率 (%)
PEE	0.037	92	0.031	94	0.083	100
PEE-g-PAAM	0.041	98	0.032	100	0.083	100

* [Cr]: 25mg/dl; [UA]: 20mg/dl; [V_{B12}]: 10mg/dl.

致谢 杨启云、王殿勋和沈德言同志协助测定了扫描电镜、电子能谱和全反射红外光谱。

参 考 文 献

- [1] Hoeschele, G. K., *Polym. Eng. Sci.*, **1974**, 14, 848.
- [2] Brown, M., Witsiepe, W. K., *Rubber Age.*, **1972**, 104, 35.
- [3] 村山健外, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, Jp.* 5807254; *CA*, 98:149629t; *Jp.* 5807255; *CA*, 98: 149360m.
- [4] Batuer, B. D., Hoffman, A. S., *J. Appl. Polym. Sci.*, **1974**, 18, 3188.
- [5] 李学芬、王身国、李执芬、顾汉卿等,国际血液灌流和人工器官会议集,1983,天津。
- [6] 吴美谈、施曼丽、程友青、陈传福、喻身海、高分子通讯, **1980**, (2), 77.
- [7] 冯新德、丘坤元,科学通报, **1966**, 17(19), 407
- [8] Mino, G., Kaizerman, S., *J. Polym. Sci.*, **1958**, 31, 242.

SYNTHESIS OF GRAFT COPOLYMERS OF BLOCK POLYESTER-POLYETHER WITH BLOOD COMPATIBILITY

CHEN Chuanfu, LI Xuefen, LI Zhifen

(Institute of Chemistry, Academia Sinica, Beijing)

GU Hanqing, XU Shutao, LU Mozhu. and HAN Yuzhi

(Tianjin Institute of Urologic Surgery, Tianjing)

ABSTRACT

In this paper, the graft copolymerization of acrylamide initiated with ceric salt onto the film of polyester-polyether block copolymer was studied. The film need to preactivate using UV-irradiation before grafting. The graft copolymer was characterized using SEM, ESCA and ATR-IR. A hemoperfusion using minicolumn filled with microspheric activated carbon (MSAC) encapsulated with the graft copolymer showed that the graft copolymer has good blood compatibility.

Key words Polyester-polyether block copolymer, Graft copolymer, Blood compatibility, Hemoperfusion, Adhesion