

聚己内酯在组织工程中的应用进展

刘智任 陈冬磊

(福建师范大学生命科学学院发育与神经生物学 福建省高校重点实验室 福建 福州 350108)

摘要 聚己内酯(PCL)以其具有的良好生物相容性及其力学特点,在组织工程领域已经成为主要的生物支架材料之一。利用生物支架材料,组织工程的目的是对组织、器官的丧失或功能障碍进行修复与重建。本文综述了对生物支架材料聚己内酯(PCL)的研究进展以及其在组织工程中的应用。

关键词 聚己内酯 组织工程 应用

中图分类号 :Q81 R318.08 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2012)16-3182-03

Application Progress of PCL in Tissue Engineering

LIU Zhi-ren, CHEN Dong-lei

(Higher Education Laboratory of Developmental Biology and Neurobiology, College of Life Sciences, Fujian Normal University, 350108, Fuzhou, Fujian, People's Republic of China)

ABSTRACT: PCL, with its good biocompatibility and the mechanical characteristics, has become a major one of biological scaffold materials in tissue engineering field. Using biological scaffold materials, the objective in research of tissue engineering is to repair or reconstruct the deformities in tissue and organs. This paper reviewed the research progress of the PCL and its application in tissue engineering.

Key words: PCL; Tissue engineering; Application

Chinese Library Classification(CLC): Q81, R318.08 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)16-3182-03

前言

人体组织损伤、缺损会导致功能障碍,为了应对此类疾病,在长期的探索与研究中,人们发展出了外科修复、医疗器械、器官移植、人工取代物等多种治疗途径。但是外科修复的疗效有限,医疗器械无法取代器官所有功能,器官移植的供体有限,人工取代物的局限性却是限制了这些治疗途径的进一步发展应用。于是为了满足人们对治疗组织损伤、缺损的需要,美国哈佛大学外科医生 Joseph P. Vacanti 教授和麻省理工学院的 Robert Langer 教授两人提出了组织工程学的概念^[1,2]。

随着对组织工程研究的深入,各类生物支架材料的研究也越来越得到广大研究者的重视。聚己内酯(PCL)以其具有良好的生物相容性及其力学特点,在众多生物支架材料中脱颖而出,近年来得到了国内外组织工程研究领域的重视,并相继以 PCL 为支架材料,在体内体外修复和重建了多种组织器官。

1 生物支架材料与组织工程

组织工程是应用细胞生物学、生物材料和工程学的原理,研究开发用于修复或改善人体病损组织或器官的结构、功能的生物活性替代物的一门科学。其基本原理和方法是将体外培养的种子细胞以一定的密度接种于外源性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中,形成复合物后并在体外进行扩增和培养,使细胞按预制形态的三维支架生长,在体外形成新组织后植入

患者体内,以达到修复和替代缺损组织的治疗目的。而在这整个过程中,最为重要的就是外源性细胞外基质选取与制备,它是由一类生物相容性良好并可生物降解的生物材料制备的三维多孔支架。在组织工程建立中,特定组织的细胞、支架材料、生长因子为组织工程实施的三要素,而其中,支架材料起到了中心作用。

在组织工程中,生物支架材料作为外源性细胞外基质,为细胞的粘附、有序的分裂增殖,以及细胞之间的物质交换与信号交流提供了重要的支持,是决定组织工程成败的

关键因素之一。所以如何能得到理想的生物支架材料也就成为了当今国内外科科研工作者得研究热点。

随着高分子材料科学的迅速发展,目前用于生物材料可分为两大类,主要是可降解性天然或合成高分子材料等。其中,可降解性天然高分子材料具有不会引起炎症和免疫排斥反应,细胞相容性好等优点,但因存在不易加工,降解速率和组织再生的速率难以相一致等缺点而不能被广泛应用,合成高分子材料是以聚酯系列材料为主的一类生物支架材料。因为这类材料降解速度和强度可调,并且具有良好理化性能、生物性能以及合理的整体结构和合理表面设计等特点,从而被研究人员广泛的关注。其中聚己内酯 PCL 因为具有良好的生物相容性及可降解性,可作为载体进入人体,并容易被吸收,更是成为了组织工程支架材料研究中的重中之重。而其本身对细胞亲和力相对较弱,缺乏特殊的生长和分化信号等特点也是通过在材料表面引入一些多肽、氨基酸及衍生物,或直接添加生长因子等得以解决^[3]。

2 PCL 支架材料的制备

作者简介:刘智任(1985-),男,硕士研究生,主要研究方向:干细胞
电话:15280425648 E-mail:renzhiyingbing@163.com
(收稿日期:2011-11-26 接受日期:2011-12-23)

要作为一个理想的生物支架材料,除了PCL材料本身要具有良好的生物相容性外和可降解性外,用其制成的支架材料还要具备合适的孔径大小、形状及孔隙率以供细胞迁移、分化及增殖,这取决于支架的制备技术。

组织工程支架材料的制备技术主要有溶液浇铸/粒子过滤技术、热诱导相分离技术、气体发泡技术、一体化制备技术(快速成型技术)、熔融成型技术、聚合物微球聚集技术、静电纺丝技术等,可以根据不同的需求选择不同的制备技术。

静电纺丝是近年来发展起来的一种制备纳米纤维方法,其原理为:强电场作用下聚合物溶液或熔体克服表面张力在纺丝喷头毛细管尖端形成射流,当电场强度足够高时,在静电斥力、Coulomb和表面张力的共同作用下,聚合物射流沿不稳定的螺旋轨迹弯曲运动,射流在到达接收装置之前由于溶剂的挥发凝结,聚合物冷却固化形成聚合物纤维,最终落在接收装置上,形成类似非织造布状的纤维毡。

由于静电纺丝技术能够直接、连续制备聚合物纳米纤维,并且制备出的连续纤维具有孔隙率高、孔径小、比表面积大、纤维均一性好,其直径小于细胞,可以用来模拟天然的细胞外基质的结构和生物功能,从而为纳米纤维用于组织和器官的修复提供了可能,通过修改制备过程中的参数,还能够调控所制备支架材料的三维结构、厚度、孔隙率、力学性能和降解率;而在制备过程中,还可以有效的投入多种活性分子;从而是静电纺丝技术成为制备生物支架材料的研究热点。

贾骏等人利用电纺技术制备了聚己内酯(PCL)电纺纤维,在扫描电镜下观察纤维外观光滑,支架立体结构类似于天然细胞外基质的胶原纤维结构。Casper等用电纺制备表面多孔聚苯乙烯纤维,当相对湿度大于30%时,表面开始成孔。之后Sajeev等人又证明纤维表面上具有多孔结构更利于细胞粘附与生长。这些研究使得人工支架材料更适于细胞的生长、迁移和分化^[5-7]。

3 PCL 支架材料的生物相容性与优点

在长期的科研探索中,PCL生物支架材料已经得到了越来越广泛的应用。作为一理想的组织工程支架材料,PCL具备有以下几个特点:1)具有生物可降解性。在所使用的生物支架聚合物有能被水解的不稳定键合,其降解产物应是无毒性,并能通过新陈代谢方式除去。降解速率也能根据细胞类型、组织类型进行调整;2)具有良好的生物相容性,在植入体内后,不会引发炎症反应或其他的不良后果;3)具有合理的三维外形、孔隙结构和构造,孔隙连通性好,孔隙率高,孔径适当,为种子细胞的生长提供足够的空间,利于营养物质和代谢产物的交换运输;4)良好的力学稳定性,且力学性能与相应的组织匹配;5)良好的表面相容性和高表面积,材料表面有利于种子细胞的粘附与生长;6)易于加工、成形、灭菌等^[8-11]。

4 PCL 支架材料的应用

4.1 PCL 支架材料在神经纤维上的应用

近年来,虽然神经医学已经取得了巨大的进步,但是对于神经纤维的缺损治疗上,仍然存在着许多问题。Silvia Panseri等人^[12]利用电纺技术制备的PCL/PLGA电纺纤维成功的修复

了在小鼠体内长达10mm的坐骨神经缺口,为神经缺损的治疗提供了一个新方案。

Silvia Panseri等人将小鼠坐骨神经缺损的小鼠为对照组,以植入经过改造的PCL电纺纤维诱导坐骨神经缺损修复的小鼠为实验组。在四个月后,发现对照组小鼠的坐骨神经未得到修复,实验组小鼠的坐骨神经在组织学上已得到修复,并具有一定的生物功能。相比之前的研究,Silvia Panseri等人的研究证明了在未添加任何生物涂料或药品的情况下,经改造过的PCL电纺纤维有望成功重建出具有生物功能的神经纤维。并且在有需要的情况下,可以在电纺纤维中填充类似胶原、纤维蛋白、具有自我组装功能的肽段,也可以在添加神经生长因子后,与纤维上种植神经细胞,以达到更好的治疗效果。

4.2 PCL 支架材料在血管修复上的应用

最近在动物和人体研究中已证实激光辅助血管吻合的作用,表明其未闭合率与线缝合的差不多,但激光焊接呈现较少疤痕和异物反应。然而因为血管组织的低焊接强度,使激光辅助血管吻合术未能在临床医学上得到进一步的推广。

DARA R. PABITTEI等人^[13]以PCL电纺纤维作为加固材料,结合激光辅助血管吻合术,成功的克服了血管组织的低焊接强度,提高了中型血管的修复效果。

除此之外,经过改性的PCL电纺纤维也只能直接用于人工血管的构造。

4.3 PCL 支架材料在视网膜修复上的应用

随着人们对视网膜损伤修复的研究日益深入,黄斑变性和色素性视网膜炎这两类与年龄有关的眼科疾病,已经被发现与黄斑区长期慢性光损伤,脉络膜血管硬化,视网膜色素上皮细胞老化,视网膜功能退化有关。有研究表明,成年哺乳类动物视网膜缺乏再生能力,但在黄斑区植入视网膜祖细胞可以在一定程度上修复视网膜组织功能。

Stephen Redenti等人^[14]以小鼠视网膜祖细胞为种子细胞,将其接种与PCL支架材料上复合培养,并移植成年小鼠黄斑区。在之后的一系列指标检测中,证明了在小鼠黄斑区内的视网膜祖细胞可以正常分裂并表达成熟的视网膜蛋白,从而为治疗视网膜损失提供了新的途径。

4.4 PCL 支架材料在组织工程上的其他应用

除了在神经纤维、血管、视网膜等组织修复上的应用外,PCL支架材料还可被用于修复其他组织,比如Chong等人以人成纤维细胞为种子细胞,将其接种于PCL支架材料上,并在体外复合培养,验证了电纺技术制成了PCL纳米纤维支架(TG-NF)应用于真皮创伤修复的可行性。Bunaprasert等人以人肋软骨细胞为种子细胞,混合了藻酸盐后,将其种植在PCL多孔支架上,在体外复合培养一周,移入成年裸鼠背部皮下创面区2-3个月,并在之后的检测中,发现有新生成软骨组织及血管出现在PCL多孔支架孔隙中,移植6个月后就检测出成熟的软骨组织。

5 展望

尽管PCL支架材料在组织工程中的应用目前还存在许多问题没有得到解决,基本还停留在实验研究中,距临床应用还有较大的差距。但由于PCL支架材料良好的热稳定性、力学

性能和生物相容性 ;且对其进行改性后 ,更是具有了调节细胞生长、诱导组织再生和功能分化的重要性能 ,故近年来被广泛的应用于组织工程学与再生医学。故对 PCL 的研究受到全世界的广泛关注 ,它的前景是光明的。相信通过科学工作者的努力 ,一定会对人类健康作出贡献。

参考文献(References)

- [1] Matin f, Quarto R, Dozin B, et al. Producing prefabricated tissues and organs[J]. IEEE Eng Med BiolMag, 1997, 16:73-80
- [2] Chew SY, Mi R, Hoke A, et al. The effect of the alignment of electrospinning fibrous scaffolds on Schwann cell maturation [J]. Biomaterials, 2008, 29(6):653-661
- [3] Agrawal CM, Ray RB. Biodegradable polymeric scaffolds for musculo-skeletal tissue engineering [J]. Journal of Biomedical Materials Research, 2001, 55(2):141-150
- [4] Thomson R .C., Shtmg A.K., Yaszemski M.J, et al. Polymer Scaffold Processing[J]. Principle of tissues Engineering, 2000: 251-262
- [5] Huang ZM, Xu XJ, et al. Preparation of core-shell structured PCL-r-gelatin bi-component nano-fibers by coaxial electrospinning [J]. Chem Mater, 2004, 16:3406-3409
- [6] Reneker D H, Chun I. Nanometre diameter fibres of polymer produced by electrospinning[J]. Nanotechnol, 1996, 7 (3):216
- [7] Li J, He A, Zheng J, Han CC. Gelatin and gelatin-hyaluronic acid nanofibrous membranes produced by electrospinning of their aqueous solutions[J]. Biomacromolecules, 2006, 7(7):2243-2247
- [8] Hadlock T, Sundback C, Hunter D, et al. A polymer foam conduit seeded with Schwann cells promotes guided peripheral nerve regeneration[J]. Tissue Eng 2000, 6(2):119-127
- [9] Reneker DH, Chun I. Nanometre diameter fibres of polymer, produced by electrospinning[J]. Nanotech, 1996, 7:216-223
- [10] Ayres C, Bowlin GL, Henderson SC, et al. Modulation of anisotropy in electrospun tissue-engineering scaffolds: Analysis of fiber alignment by the fast Fourier transform [J]. Biomaterials, 2006, 27(32): 5524-5534
- [11] Bregy, A., S. Bogni, V. J. Bernau, et al. Solder doped polycaprolactone scaffold enables reproducible laser tissue soldering [J]. Lasers Surg. Med, 2008, 40:716-725
- [12] Silvia Panseri, Carla Cunha, Joseph Lowery, et al. Electrospun micro- and nanofiber tubes for functional nervous regeneration in sciatic nerve transections[J]. BMC Biotechnology, 2008, 8:39
- [13] Dara R. Pabitteimi, Chal Heger, et al. Optimization of Suture-Free Laser-Assisted Vessel Repair by Solder-Doped Electrospun Poly (ε-caprolactone) Scaffold [J]. Annals of Biomedical Engineering, 2011, 39(1): 223-234
- [14] Stephen Redenti, Sarah Tao, Jing Yang, et al. Retinal tissue engineering using mouse retinal progenitor cells and a novel biodegradable, thin-film poly (ε-caprolactone) nanowire scaffold [J]. J ocul biol dis inform, 2008, 1:19-29
- [15] Balguid, A., A. Mol, M. H. van Marion, et al. Tailoring fiber diameter in electrospun poly (ε-caprolactone) scaffolds for optimal cellular infiltration[J]. Tissue Eng. Part A, 2008, 11:437-444
- [16] English AW, Schwartz G, Meador W, et al. Electrical stimulation promotes peripheral axon regeneration by enhanced neuronal neurotrophin signaling[J]. Dev Neurobiol, 2007, 67(2):158-172
- [17] Doyle LM, Roberts BL. Exercise enhances axonal growth and functional recovery in the regenerating spinal cord[J]. Neuroscience, 2006, 141(1):321-327
- [18] MacLaren RE, Pearson RA, MacNeil A, et al. Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors [J]. Nature, 2006, 444: 7116: 203-207 (Nov 9)
- [19] Tao SL, Desai TA. Aligned arrays of biodegradable poly(ε-caprolactone)nanowires and nanofibers by template synthesis [J]. Nano Lett, 2007, 7(6): 695-701
- [20] Tomita M, Lavik E, Klassen H, et al. Biodegradable polymer composite grafts promote the survival and differentiation of retinal progenitor cells[J]. Stem Cells, 2005, 23(10):1579-1588(Nov-Dec)
- [21] Tao S, Young C, Redenti S, et al. Survival, migration and differentiation of retinal progenitor cells transplanted on micro-machined poly (methyl methacrylate)scaffolds to the subretinal space [J]. Lab Chip, 2007, 7(6):695-701