

# 多功能SMPs在生物医学领域的研究进展

李娜<sup>1,2</sup>, 李进<sup>1</sup>, 王娟<sup>1</sup>, 张正涛<sup>1</sup>, 何荣祥<sup>1</sup>, 陈勇<sup>1</sup>,  
张玮莹<sup>\*1</sup>, 曹一平<sup>1,2</sup>

(1. 江汉大学交叉学科研究院; 2. 江汉大学 光电化学材料与器件省部共建教育部重点实验室, 湖北 武汉 430056)

**摘要:**形状记忆聚合物(SMPs)是一种可以感知—响应外界刺激,并调整自身力学参数,从而回复预先设定形状的智能材料,在自动化、包装材料、微-纳米电子机械等领域具有良好的使用价值。为了进一步拓展形状记忆材料的实际应用范围,满足一些特殊领域(如航空航天、生物医学)的功能化要求,弥补材料单一形状记忆功能所造成的不足,多功能SMPs越来越受到科学家的广泛关注。概述了多功能SMPs的研究进展,综述了多功能SMPs在生物医学工程上的应用,并展望其发展前景。

**关键词:**形状记忆聚合物(SMPs);生物医学应用;智能材料

中图分类号:O631;TQ323.8 文献标志码:A 文章编号:1673-0143(2014)05-0019-06

## Research and Application of Multifunctional SMPs in Biomedical Field

LI Na<sup>1,2</sup>, LI Jin<sup>1</sup>, WANG Juan<sup>1</sup>, ZHANG Zhengtao<sup>1</sup>, HE Rongxiang<sup>1</sup>, CHEN Yong<sup>1</sup>,  
ZHANG Weiying<sup>\*1</sup>, CAO Yiping<sup>1,2</sup>

(1. Institute for Interdisciplinary Research, Jianghan University, Wuhan 430056, Hubei, China;

2. Key Laboratory of Optoelectronic Chemical Materials and Devices of Ministry of Education, Jianghan University, Wuhan 430056, Hubei, China)

**Abstract:** The shape memory polymers (SMPs) belong to a class of smart polymers, they have the ability to respond to the external stimuli, and adjust their own mechanics parameter, then recover to the predefined shape. The SMPs have the applying value in the field of automation, packing material and microelectromechanical. To further extend the application of shape-memory materials and satisfy the demand of special domains (such as aerospace and biomedicine), make up the defect of single shape memory function, multifunction SMPs attract more and more attention of scientists. Reviews the research progress of multifunction SMPs and their application in biomedical engineering, prospects their future development.

**Keywords:** shape memory polymers(SMPs); application in biomedicine; intelligent materials

## 0 引言

智能材料是指可通过自身的感知而获得有关外界环境条件及其改变的信息,之后再行判断、处理并发出命令,继而使自身结构和功能发生变化以与外界相适应的一类材料。其中,形状记忆材料是指可感知外界环境变化(如:温度、溶剂、压力等)并对其刺激进行响应,从而调整自身力学参数以使其

收稿日期:2014-08-13

基金项目:武汉市科技攻关计划资助项目(201250499145-10, 2013011001010483)

作者简介:李娜(1992—),女,硕士生,研究方向:纳米生物医学工程。

\*通讯作者:张玮莹(1982—),女,助理研究员,博士,研究方向:肿瘤标志物检测。E-mail:ZWY2428@163.com

恢复到预先设定状态的一类智能材料。形状记忆聚合物(SMPs)由于具有结构特殊、制作简单、原料充足及对刺激具有积极的响应性等特点,已在航空航天、异径管结合材料、生物医学、微-纳米电子机械等领域进行了应用<sup>[1]</sup>。日常生活中与SMPs相关的产品深受消费者喜爱,目前人们不再满足于单一功能的SMPs,迫切需要在分子水平上将形状记忆功能和其他功能结合在一起,从而满足实际应用。因此,多功能SMPs材料改性及复合技术的研究和开发方兴未艾,成为国内外材料研究和开发的热点<sup>[2]</sup>。

## 1 多功能SMPs的合成进展

在SMPs的模块构筑上,人们通过多种不同的硬段与软段结合得到了不同种类的SMPs;在SMPs的形态学上,结晶的、无定形的、或者液晶的各种巧妙组合使得SMPs具有可调节的形状记忆改变温度;在SMPs的三维空间图像上,支状的、体型的、星型的等各种分子形状的SMPs也均有报道。在形状记忆效应的各种指标上,通过分子整合技术及材料复合技术,人们已经开发了各种具有优良综合形状记忆效应的聚合物。这些SMPs有的具有可控的形变温度,有的具有三形变甚至多形变记忆效应,有的具有很高的回复应力、回复速率及回复精度。而自双程记忆效应的SMPs被发现以来,更是引发了研究者的极大热情。在形状记忆效应的驱动方式上,已经从传统的热驱动,发展到现在的光(包括可见光、红外、紫外、微波)、电、磁、溶液、湿气、分子刺激、压力、声等驱动。为了进一步拓展SMPs在实际应用中的多重需求,在寻求SMPs自身形状记忆功能的完善之外,人们开始在SMPs基础上增加其他功能,已经问世的多功能SMPs包括优良力学性能的SMPs(高强度、高刚度、高弹性),光学功能SMPs(透明性、颜色改变性能、光传导功能),电磁活性SMPs(高电导性、磁导性),生物多功能SMPs(生物可降解性、生物相容性、低毒性、低免疫性),以及自修复多功能SMPs。

## 2 多功能SMPs在生物医学领域的研究进展

### 2.1 医疗器件

生物多功能SMPs在生物医学上最大的应用莫过于各种医疗设备智能控制系统<sup>[3]</sup>,如矫形材料(牙科、骨科)、血管内异物套管器械(心脏瓣膜、血管支架、血栓清除器)、内镜检查稳定器、活体组织切片检查钳、人工肾脏系统器件、节育器及其配套装置等。

SMPs在头与颈部的应用主要是神经治疗,SHARP等<sup>[4]</sup>报道了利用SMPs做成的神经电极元件。他们将附带封闭导体的SMPs微驱动器插入脑组织中,软化的SMPs可以与脑组织微观机制匹配,达到神经传递的作用。

SMPs在眼科的应用主要是为了改善眼内压力,SHADDUCK等<sup>[5]</sup>发明了具有降低眼内压的形状记忆植入管,主要是利用SMPs的一些特殊形状减少眼内压,同时植入物可通过两种方法改善眼内压力分散渠道,一是通过类似支架的外部渠道,二是通过改善软骨组织的特性。

在外科其他方面,BETTUCHI等<sup>[6]</sup>发明了SMPs自紧打结线医疗器件。利用SMPs线程的能力,可以轻松地形成自紧结。GORALTCHOUK等<sup>[7]</sup>报道了SMPs自动定位线,利用SMPs线伸出呈穗状,在没有需要打结的情况下停靠在组织周围,从而维持伤口稳定。LENDLEIN等<sup>[8]</sup>报道了SMPs手术扣件。生物可降解或者生物稳定性的SMPs探针,刺入非SMPs设备并植入组织后,在温度诱导下,SMPs探针回复成弯曲或螺旋的永久形状,从而保证了设备对组织的安全性。

生物多功能SMPs在泌尿科也有一些应用。TEAGUE<sup>[9]</sup>报道了SMPs检索设备医疗器件。利用不同永久形状的光活化SMPs设备(筐、开瓶器)可以捕捉到肾脏、胰脏或胆囊腔的结核,达到检索功能。JORDAN等<sup>[10]</sup>报道了形状记忆腔内假体支架器件。用作腔内假体的中空径向膨胀SMPs设备,该设备具有不同结构与材料的多重排尿路径,包括根据应用而定的具有生物可降解和生物稳定性的SMPs。

ORTEGA等<sup>[11]</sup>报道了利用SMPs制备的透析针器件。其原理为:用于血管内沉积并且带有SMPs管

道的透析针;在透析中,SMPs的展开形状(较大的远端直径)减少了动静脉血管血液压力以及可能导致的移植失败。根据文献[10],其原理为:利用SMPs的漏斗状结构设备,可以提高细胞的收集数量,并且通过打开血管壁的接触来降低闭塞的风险。

在其他内科应用方面,YAKACKI等<sup>[12]</sup>报道了韧带或肌腱修复医疗器件。将SMPs制成薄片状或小块状植入受损部位后,加热到形变温度,通过形变使其达到所需形状大小,此时植入物相当于一个支架,使胶原纤维组织长入,逐渐形成再生的结缔组织。

SMPs在畸形矫正学上也有应用,尤其是畸齿矫正方面。JUNG等<sup>[13]</sup>报道了畸形牙矫正器件。其原理为:带有多支架吊带的SMPs不对齐牙齿矫正线在形状回复时创造的应力,足以推动牙齿矫正到所需的位置。

此外,SMPs在减肥方面也有一些应用。LENDLEIN等<sup>[14]</sup>研制了肥胖症胃填充物医疗器件。其原理为:SMPs设备在以折叠形状放置到胃中,然后胀大为不折叠形状,以此填充胃的空白体积。这样就可以减少超重患者的食量,从而达到减肥效果。

## 2.2 组织工程

脂肪族聚酯类多功能SMPs不仅生物相容性好、降解速率慢而且具有优异的可控热机械性能,能够满足组织工程手术过程中对实际材料的多功能性要求。目前,SMPs在组织工程上的应用主要为骨、软骨、韧带、平滑肌等。NEUSS等<sup>[15]</sup>报道了生物多功能的形状记忆聚己内酯二甲基丙烯酸酯网络(PCLD-MA)骨组织支架。实验证明,PCLDMA生物功能优良,对各种生物体细胞都有很好的生物相容性。并且,PCLDMA形变回复率极大(高达93%),形变转变温度(54℃)比体温高,这样就可以保证手术顺利进行,避免手术中体温温度驱动回复,植入变形所造成的不必要麻烦。

随着SMPs在组织工程应用上的深入开展,高分子材料学家将原有方法结合现代纳米技术、静电纺等工艺制备出众多的生物多功能SMPs支架材料<sup>[16]</sup>。这些支架材料因具备众多优点如促进细胞生长和血管化、降解速率可调、可控制释放生长因子速率等,因此可以应用于组织工程化骨、韧带、平滑肌及心血管等的构建,特别是促进合成正常基质从而构建软骨,因而在生物医学领域具有广阔的应用前景。

RABANI等<sup>[17]</sup>制备了生物可降解且降解速率可控的PCL/聚碳酸酯支架。实验证明,这种多功能支架可以促进软骨基质的形成。此后,GANTA等<sup>[18]</sup>报道了以蔗糖为软段、甲苯二异氰酸酯(TDI)为硬段的SMPs。这种SMPs支架孔径在100~300 μm之间,通过改变热机械性能,调节孔隙率,以及孔间距(可以在10~2 000 μm范围内进行调整),可获得适用于软骨等多种组织构建的支架。此外还证实,多功能支架的降解产物是安全无毒的。

## 2.3 药物控制释放体系

高分子材料科学与现代医药学的相互渗透,使得多功能SMPs作为药物控制释放载体在生物医学领域成为最热门的研究方向之一。

NAGAHAMA等<sup>[19]</sup>报道了以己二异氰酸酯与交联星形支化的聚己内酯为原料制备的生物多功能SMPs网络。该聚合物材料具有良好的药物释放功能,在磷酸缓冲液(pH值为7.4)中可以持续释放茶碱,时间长达1个月左右。此外实验证实,在低温下该网络就可以快速响应,而且在一个狭小范围内(37~39℃),形状回复率达到90%。42℃下,10 s内形变回复率达到100%。这说明该网络自身的形状记忆性能及生物功能性良好。

XIAO等<sup>[20]</sup>用溶液铸膜法合成了一种生物多功能形状记忆交联聚己内酯药物载体。实验表明,负载聚癸二酸酐后的PCL的形状记忆性能基本不变,而且材料本身具有生物可降解性且降解速率是可调的。

WISCHKE等<sup>[21]</sup>比较了SMPs不同功能对药物负载及释放效应的影响。实验发现,一系列来自聚己

内酯乙交酯二甲基丙烯酸酯(PCLGCDMA)的前驱体,通过一定的技术负载药物后基本对材料的降解行为、形状记忆效应无不良影响。其明显不同在于:药物释放性能取决于药物负载的技术。由于SMPs结构以及组成的不同,没有必要得到一个关于药物负载技术的普遍适用结论。药物释放具有两大倾向:①溶胀可以导致低药物负荷量。而大的突释或随后高的释放速率,则取决于药物的理化性能。这种初始突释可以给药物提供广泛的治疗途径,例如当药物植入人体后可以达到高初始剂量的理想释放。②在材料交联过程之前,允许药物有效载荷的一个简单变动,但是这样可能导致低的突释以及随后高的药物负载速率。当治疗所需要的模板药物改变时,在交联过程中是不允许药物改变的,这是由每一个化合物在药物负载时的状态所决定的。

然而,生物多功能SMPs在药物释放中也面临着诸多问题<sup>[22]</sup>,如:①药物负载中,如何实现最大的药物负载量;②如何实现生物降解—形状回复—药物释放这3种过程中的功能及时间协调,即在形状回复的过程中,材料降解的速率对药物释放的速率、数量的影响;③控释、缓释的过程中,如何在保证生物可降解SMPs恒定释放的同时,确保材料的有效释药面积,以免SMPs降解过快而产生爆释效应。④体内释放过程中,人体生理环境对药物释放速率的影响。

生物多功能SMPs作为药物控释载体除了可以用于病痛治疗外,还可以用在避孕方面。将避孕药物与生物可降解高分子材料结合起来,制成相应的剂型,使药物能够充分地被人体的吸收,减少药物对肠胃的毒副作用<sup>[23]</sup>。

## 2.4 其他专业方面

通过分子结构设计合成的生物多功能SMPs可用于其他诸多生物医学工程领域,如手术缝合线、神经元探测器、基因治疗、内窥镜手术、生物微米—纳米电子机械、光治疗等。

2.4.1 光治疗 基于腔内和间质的光治疗对患者具有重要意义。多功能SMPs可以制成发光器件,能够通过针、导管或内窥镜传递光,用在诸如热激光疗法和光动力治疗等方面。SMALL等<sup>[24]</sup>报道了以这种技术构建的高扩散性能的SMPs设备,设备的电源指示灯通过圆柱型的扩压器连接到光纤,可以用于光治疗。该设备的光热驱动还用到SMPs栓塞泡沫和支架设备,调整设备的某个特定应用程序,SMPs刚度能力就能快速改变,属于一种新型功能。

2.4.2 冷休眠弹性记忆技术 该技术采用两种结构作为载体:一是聚合物泡沫结构;二是以SMPs泡沫芯与高分子复合壳做成的三明治结构<sup>[25]</sup>。新开发的SMPs泡沫,运用冷蛰伏弹性记忆(CHEM)技术,可以进一步扩大其生物医学应用。CHEM泡沫与形状记忆功能相结合,可以研制出包括宽范围孔隙度、重量轻、高体积比和高精确形状恢复的SMPs,这些优点都有望使SMPs用作临床的功能设备及展开元素材料。CHEM泡沫的潜在血管用途还包括清除血凝块(血栓)的动脉网。METCALFE等<sup>[27]</sup>对其可行性进行研究,并初步在体外进行证实,结果表明其研究前景是乐观的。血管内颅内动脉瘤的异常脊可导致中风,但是目前治疗的方法有重要的缺点,如治疗不彻底,在动脉瘤颈部留有复发的隐患。因此,必须寻找新的更有效的方法清除动脉瘤囊生长。CHEM发泡材料可以作为栓塞剂和填充材料,以闭塞动脉瘤,达到治疗目的。

## 3 结论与展望

正是多功能SMPs的诸多优异性能:如可收回、重量轻、成本低、易加工性和非常高的恢复应力,使得多功能SMPs成为许多潜在应用的候选材料。近年来SMPs基础研究进展迅速,未来更多的关注将集中在生物多功能SMPs的临床应用上,特别是支架技术,有可能成为SMPs最深入研究的领域之一。就美国2009年在这个市场的经济意义来说,支架的投入大概在4亿~5亿美元<sup>[27]</sup>,SMPs在未来医疗的重要领域中占据显要位置,潜在的研究方向应当包括SMPs血管支架<sup>[28]</sup>。这些支架可能用在以下领域:药物

控制释放体系、智能外科缝合、合成蛋白与聚合物结合支架、激光刺激用于祛除血凝块的SMPs柔性执行器、血管微创手术植入物,智能医疗设备的具有优良生物相容性或生物调降性并具有可调降解速率的生物多功能SMPs。未来,将生物学功能与形状记忆功能结合得到的多功能生物材料的应用,将会打开医疗设备、组织工程、药物释放领域以外更多的生物医学市场。

### 参考文献(References)

- [1] BEHL M, ZOTZMANN J, LENDLEIN A. Shape-memory polymers and shape-changing polymers [M]. Berlin Heidelberg: Springer, 2010, 226:1-40.
- [2] RATNA D, KARGER-KOCSIS J. Recent advances in shape memory polymers and composites: a review[J]. Journal of Materials Science, 2008, 43(1): 254-269.
- [3] ANDERSON D G, BURDICK J A, LANGER R. Smart biomaterials[J]. Science, 2004, 305(5692): 1923-1924.
- [4] SHARP A A, PANCHAWAGH H V, ORTEGA A, et al. Toward a self-deploying shape memory polymer neuronal electrode[J]. Journal of Neural Engineering, 2006, 3(4): L23.
- [5] SHADDUCK J H. Implants for treating ocular hypertension, methods of use and methods of fabrication: US, 20,040,193,095[P]. 2004-9-30.
- [6] BETTUCHI M, HEINRICH R. Novel surgical fastener: US,12/258,621[P]. 2008-10-27.
- [7] GORALTCHOUK A, LAI J, HERRMANN R A. Shape-memory self-retaining sutures, methods of manufacture, and methods of use: US, 12/988,841[P]. 2009-4-24.
- [8] LENDLEIN A, LANGER R. Self-expanding device for the gastrointestinal or urogenital area: US, 10/546,092[P]. 2004-2-18.
- [9] TEAGUE J A. Light responsive medical retrieval devices: US, 11/447,505[P]. 2006-6-6.
- [10] JORDAN G, VU A. Medical apparatus for warming patient fluids: US, 5,875,282[P]. 1999-2-23.
- [11] ORTEGA J M, SMALL W, WILSON T S, et al. A shape memory polymer dialysis needle a dapter for the reduction of hemodynamic stress within arteriovenous grafts[J]. Biomedical Engineering, 2007, 54(9): 1722-1724.
- [12] YAKACKI C M, SHANDAS R, SAFRANSKI D, et al. Strong, tailored, biocompatible shape-memory polymer networks[J]. Advanced Functional Materials, 2008, 18(16): 2428-2435.
- [13] JUNG Y C, CHO J W. Application of shape memory polyurethane in orthodontic[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2010, 21(10): 2881-2886.
- [14] LENDLEIN A, LANGER R. Self-expanding device for the gastrointestinal or urogenital area: US, 20,060,142,794 A1 [P]. 2006-6-29.
- [15] NEUSS S, BLOMENKAMP I, STAINFORTH R, et al. The use of a shape-memory poly( $\epsilon$ -caprolactone) dimethacrylate network as a tissue engineering scaffold[J]. Biomaterials, 2009, 30(9): 1697-1705.
- [16] RAVICHANDRAN R, SUNDARRAJAN S, VENUGOPAL J R, et al. Advances in polymeric systems for tissue engineering and biomedical applications[J]. Macromolecular Bioscience, 2012, 12(3): 286-311.
- [17] RABANI G, LUFTMANN H, KRAFT A. Synthesis and characterization of two shape-memory polymers containing short aramid hard segments and poly( $\epsilon$ -caprolactone) soft segments[J]. Polymer, 2006, 47(12): 4251-4260.
- [18] GANTA S R, PIESCO N P, LONG P, et al. Vascularization and tissue infiltration of a biodegradable polyurethane matrix[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2003, 64(2): 242-248.
- [19] NAGAHAMA K, UEDA Y, OUCHI T, et al. Biodegradable shape-memory polymers exhibiting sharp thermal transitions and controlled drug release[J]. Biomacromolecules, 2009, 10(7): 1789-1794.
- [20] XIAO Y, ZHOU S, WANG L, et al. Crosslinked poly( $\epsilon$ -caprolactone)/poly(sebacic anhydride) composites combining biodegradation, controlled drug release and shape memory effect[J]. Composites Part B: Engineering, 2010, 41(7): 537-542.
- [21] WISCHKE C, NEFFE A T, STEUER S, et al. Comparing techniques for drug loading of shape-memory polymer

- networks - effect on their functionalities[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, 41(1): 136-147.
- [22] WISCHKE C, NEFFE A T, STEUER S, et al. Evaluation of a degradable shape-memory polymer network as matrix for controlled drug release[J]. *Journal of Controlled Release*, 2009, 138(3): 243-250.
- [23] 张翀, 杨丹, 孟舒, 等. 生物可降解高分子材料在避孕领域中的应用进展[J]. *塑料*, 2011, 40(1): 49-51.
- [24] SMALL I V W, WILSON T, BENETT W, et al. Laser-activated shape memory polymer intravascular thrombectomy device[J]. *Optics Express*, 2005, 13(20): 8204-8213.
- [25] SOKOLOWSKI W, GHAFARIAN R. Surface control of cold hibernated elastic memory self-deployable structure [C]//*Smart Structures and Materials*. International Society for Optics and Photonics, 2006: 61670Y-61670Y-12.
- [26] METCALFE A, DESFAITS A C, SALAZKIN I, et al. Cold hibernated elastic memory foams for endovascular interventions[J]. *Biomaterials*, 2003, 24(3): 491-497.
- [27] LENDLEIN A, WISCHKE C. How to accelerate biomaterial development? Strategies to support the application of novel polymer-based biomaterials in implantable devices [J]. *Expert Review of Medical Devices*, 2011, 8(5): 533-537.
- [28] LENG J, LAN X, LIU Y, et al. Shape-memory polymers and their composites: stimulus methods and applications[J]. *Progress in Materials Science*, 2011, 56(7): 1077-1135.

(责任编辑: 叶 冰)