

PCL 基聚合物的制备及其在生物医学工程中的应用

韦茜茜¹, 金嘉长¹, 周密¹, 王剑², 王幸媛¹, 竺亚斌^{1*}

(1. 宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波大学 医学院附属鄞州医院, 浙江 宁波 315041)

摘要: 聚己内酯(PCL)具有良好力学性能、生物相容性和生物降解性。其在催化剂、加热等适当条件下, 可与其他如聚乙二醇(PEG)、聚乳酸(PLA)、聚乙交酯(PGA)等单体或低聚物发生共聚, 以改善聚合物性能; 也可通过与其他聚合物共混; 或者在 PCL 材料表面化学接枝其他化合物, 以得到性能更为理想的聚合物材料。这些 PCL 基材料已在生物医学工程领域中得到广泛关注和开发应用, 尤其作为组织损伤修复的支撑材料、药物负载和可控释放的承载系统等方面, 具有很大的发展空间与应用潜能。本文将就这方面的基础研究和应用作一综述。

关键词: 聚己内酯; 生物降解性; 生物相容性; 组织工程支架; 药物控释

中图分类号: R31

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2018) 04-0036-10

聚己内酯(PCL)于 1930 年由卡罗瑟斯集团最先合成得到, 是由小分子己内酯(CL)在辛酸亚锡($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)催化剂等条件下, 开环聚合所得的线性脂肪族聚酯, 属半结晶聚合物, 热稳定性较好, 具有良好的力学强度、拉伸性能。由于其具有良好的生物相容性和生物可降解性, 已被美国 FDA 批准可用于临床。PCL 除了自身已被广泛研究和应用外, 还在与其他分子共混/共聚以得到性能理想的复合物中发挥重要作用。如 PCL 通过与其他聚合物共混, 或者通过对 PCL 材料表面接枝其他分子, 可以得到性能可调的或某些性能更优的 PCL 基复合聚合物。己内酯作为脂肪族化合物, 通过控制反应条件, 可与其他化合物共聚, 如与聚乙二醇(PEG)、乳酸(PLA)、乙交酯(PGA)等单体开环共聚, 制备性能不同的新的聚合物^[1-2]。以 PCL 为基材, 通过以上方法, 能够弥补已有材料的不足, 获得多种符合临床需求的功能性材料。

在组织工程和再生医学研究中, PCL 及其复合物作为支架构建的基础材料已被广泛研究。针对体内不同的组织和器官, 研究者们通过不同的方法, 制备微粒、水凝胶、二维(2D)或者三维(3D)等

多种形状的支架, 构建相应形态和微观特征的仿生支架, 以促进缺损或坏死的组织再生和修复。另一方面, PCL 基聚合物也被广泛用于控释药物载体的研究, 在药物负载和缓释等方面起到了积极的作用^[3-4]。因此, 本文就 PCL 及其为基材的 PCL 复合材料在生物医学工程领域中的制备和应用研究作一综述。

1 PCL 聚合物的制备和应用

PCL 作为一种独特的生物可降解材料, 可作为药物载体和组织工程支架应用于医学领域。

1.1 PCL 作为药物载体的应用研究

以 PCL 为材料, 对药物进行包埋, 以颗粒方式运输药物到人体内, 并在体内根据需要释放, 其应用包括载药纳米粒以及载药支架。载药体系具有载药量高、包封率好、药物释放可控以及较长的药物体内循环等特性^[5], 常被用作长效抗炎、抗病毒、抗癌药物的载体。也可用于基因转染的载体, 比常规的脂质体具有更高的转染效率。

PCL 纳米粒子可分别通过双乳化剂蒸发法、乳化-溶剂挥发法、溶剂扩散法、高压乳匀法、逆向

收稿日期: 2017-05-09.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金(81471797); 宁波市创新团队项目(2015B11050)。

第一作者: 韦茜茜(1990-), 女, 广西南宁人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 组织工程。E-mail: weixixi0727@163.com

*通信作者: 竺亚斌(1967-), 女, 浙江宁波人, 教授, 主要研究方向: 组织工程。E-mail: zhuyabin@nbu.edu.cn

蒸发法、熔融分散法和溶剂蒸发法等方法进行制备。Ravi 等^[6]采用乳化-溶剂蒸发法,制备洛匹那韦(LPV)-PCL 纳米粒,药物包封率可达 93.9%,雄性大白鼠口服后,肠道中纳米粒通过细胞内吞作用进入机体,并大量累积于肝、脾、淋巴等淋巴系统中,药代动力学检测结果显示,药物的生物利用率提高了 4 倍。Ozturk 等^[7]使用溶剂蒸发技术,制备负载氟尿嘧啶药物的 PCL 纳米粒子,粒子表面表现一定的负电性,减少与细胞膜的电位差,有利于粒子进入结肠腺癌细胞内,增强对癌细胞的毒性,抑制癌细胞增殖。Palama 等^[8]将鱼精蛋白的 mRNA 包埋于 PCL 纳米粒中,运送到成纤维细胞、宫颈癌细胞和骨肉瘤细胞中,实现鱼精蛋白表达,转染效率较脂质体作为载体的高。

Karuppuswamy 等^[9]将盐酸四环素(TC)混合于 PCL 溶液中,采用静电纺丝技术制备 TC-PCL 纳米纤维膜,由于 TC 为亲水性药物,因此混合 TC 后,材料的亲水性显著增加;相应地,材料的力学性能也产生了变化,材料的拉伸强度和断裂伸长率分别为 3.94 MPa 和 105%。随着 PCL 的缓慢降解,TC-PCL 纳米纤维膜中的药物 TC 持续释放,并保持药物在血液中的浓度达到有效的治疗水平,有助于药效的持续发挥。

1.2 PCL 作为组织工程支架的应用研究

由于良好的生物相容性和生物可降解性,早在 1954 年, PCL 已获得美国 FDA 认证,可用于人体内植入材料,此后逐渐在临床上得到了广泛的关注和开发^[10],并作为组织工程支架材料被广泛用于皮肤、肝、骨、神经等组织器官损伤修复的研究,临床上在整形美容方面也得到应用。

Savkovic 报道^[11], PCL 电纺丝纤维薄膜可用于黑色素细胞的体外培养,且未见细胞毒性,与培养板中的细胞相比,纤维膜上的细胞易于黏附和增殖,细胞活性更高。实时定量 PCR 检测可见,纤维膜上黑色素细胞的 I 型跨膜糖蛋白基因与酪氨酸酶表达量增多,有效地促进了细胞中左旋多巴和黑色素的合成。Salerno 等^[12]在 PCL 膜上种植角质细胞,细胞快速增殖、层叠、迁移,形成一个完整的表皮多层结构。

Lee 等^[13]通过 3D 打印技术,以 PCL、细胞(包含原代大鼠肝细胞、人脐静脉血管内皮细胞和人肺

成纤维细胞)以及水凝胶三者混合物作为打印材料,打印出包含细胞的支架, PCL 材料为细胞的生长提供了力学支撑,胶原和水凝胶结构提供细胞生长需要的微环境,促进细胞间的交流,有益于细胞的增殖和生长,提高了肝细胞白蛋白的表达。

Yu 等^[14]采用微喷射成型技术制备了可生物降解的 PCL 肋骨固定器,在大白兔体内实验中, PCL 肋骨固定器的接口处未见明显巨噬细胞和炎性细胞。术后 12 周, X 线和 CT 检测结果显示,损伤处愈合组织形成,肋骨皮质层愈合良好。肋骨固定器的开发,有助于手术的微创化以及加快肋骨的修复速度。

Limongi 等^[15]采用光刻和微模塑技术制备出具有圆柱状的三维 PCL 支架,柱体间平行交错分布,柱体表面为螺纹形貌,增加了材料的粗糙度,有利于神经干细胞的粘附,而且由于柱体间间隔的存在,可促进氧分子与营养物质的交换,进一步促进神经干细胞生长与分化。

在整形美容方面, Kim 等^[16]将 30% 的 PCL 微粒子(直径 30~40 μm)和 70% 的羧甲基纤维素凝胶混合作为颞部除皱术的填充材料,将该混合物注入颞区发际线下的真皮中, 13 月后可见颞区褶皱减少,取活组织进行伊红-苏木素(HE)染色,显示在注入部位仍可见圆滑的 PCL 球体,其周围有成纤维细胞的出现和胶原沉积,病人愈后良好,未见其他不良症状。

Galadari 等^[17]选取 31~61 岁的受试者 40 人,于一侧鼻唇沟皱褶部注射 PCL 基皮肤填充剂,另一侧注射玻尿酸皮肤填充剂。治疗 1 个月后,注射玻尿酸的受试者较注射 PCL 基皮肤填充剂的受试者,在鼻唇沟处更早地出现加深,6 月时仍可见明显区别,12 个月后肉眼可见玻尿酸注射者的鼻唇沟已几乎恢复原貌,而接受 PCL 基皮肤填充剂注射者仍有较好的填充效果。2 种方法均未出现不良反应,具有相同的安全性。

2 PCL 基复合材料的制备和应用

虽然 PCL 对于组织和细胞具有低毒性和生物相容性,但由于其表面疏水性强,与活性组织或生物因子缺少可作用的活性位点,同时其本体是半结晶性聚合物,柔软性弱。为了符合不同组织的力

学性能和降解性等材料性能,经常采用与其他化合物共聚或共混方法以期获得理想的材料性能,其中包括通过表面接枝或者共混生物大分子、化学共聚、物理共混有机化合物和矿物质等。

2.1 PCL与聚乙二醇(PEG)的复合材料

2.1.1 聚(己内酯-乙二醇)(P(CL-EG))复合材料合成

PEG由环氧乙烷开环聚合而成,具有特色的线性排列结构,与许多有机化合物具有较好的相容性,且PEG具有无毒、无刺激性和极好的亲水性,被广泛应用于化妆品与药物制剂等。PEG可通过聚合、共混的方法引入PCL中,合成不同分子结构的多功能生物材料,不仅改善材料的降解性,也增强了材料的亲水性。此类材料包括二嵌段共聚物PCL-PEG、三嵌段共聚物PCL-PEG-PCL、PEG-PCL-PEG和共混物PCL/PEG。

不同共聚物的合成方法有所不同。Azouz等^[18]以PEG为反应物, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 为催化剂,氮气保护下均匀混合,加入 ϵ -己内酯(ϵ -CL), 120°C 条件下反应6h合成出PCL-PEG-PCL三嵌段共聚物。Shen等^[19]以乙酰丙酮铁代替重金属类催化剂,以PEG2000与 ϵ -CL反应,干燥氮气保护下, 130°C 反应24h,制备出PCL-PEG-PCL低聚物,进一步与异氰酸酯和三羟甲基丙烷反应,获得了良好力学性能的可降解聚氨酯。Jiang等^[20-21]以PCL:PEG质量比为90:10, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 为催化剂合成出PCL-PEG共聚物。Han等^[22-23]采用 ϵ -CL与乙醇酸乙酯在 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 催化下,首先合成PEG-PCL二嵌段共聚物,再以六亚甲基二异氰酸酯为偶联剂,合成PEG-PCL-PEG。

综合上述可知,氮气环境中,通过控制PEG和PCL的比例,在催化剂存在下,通过CL的开环聚合,合成生物可降解的P(CL-EG)复合共聚物。然而, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 类催化剂是有毒性的,作为催化剂在反应结束后仍然留在合成产物中,有可能引起材料对动物体的毒性。雷钰娜等^[24]和Draoua等^[25]以铁系化合物为催化剂,研究PCL及其共聚物的合成和性能,以期减小产物因催化剂的存在可能带来的对人体的毒副作用。

2.1.2 P(CL-EG)材料的应用

P(CL-EG)材料包含亲水的EG链段与疏水的CL链段,具有良好的亲水性、生物相容性和降解性,可制备高吸水、高保水水凝胶,应用于载药系

统,用于运送蛋白、因子、药物等。在临床上,抗炎、抗癌类等药物需要在较长时间段内使用,但是由于药物本身的疏水性,或者药物在机体内循环时间较短,阻碍了药物的药效。P(CL-EG)粒子作为载体可以负载目标药物,粒子内部的疏水基团可与疏水的药物亲和,而粒子外的亲水基团可促进粒子在体液中的分散,使其通过进入细胞内发挥药效,实现药物在机体内延长释放时间,提升药物的疗效。

Luo等^[26]采用PEG-PCL-PEG水凝胶负载双氯芬酸钠用于眼疾治疗,体外未见对人眼角膜细胞和L929小鼠成纤维细胞具损害作用;眼角膜刺激实验可见眼角膜透明度良好,未见虹膜、结膜充血、炎症等症状,说明水凝胶具有良好的眼部耐受性,水凝胶可持续释放药物7d。Khodaverdi等^[27]采用微波辐照法,将PCL-PEG-PCL嵌段共聚物、 γ -环糊精和胰岛素三者共混,制备出稳定负载胰岛素的可注射型超分子水凝胶。此超分子水凝胶具有多孔亲水网络结构,在水中易溶胀、吸水量高、刺激性小,体内注射不引起不良反应,可持续释药35d,实现了胰岛素的缓慢释放,将有益于改善传统胰岛素的给药方式,以及降低药物使用频率。Jung等^[28]取质量比为6:14的PCL与PEG共混,制备成水凝胶支架,然后将负载血管内皮生长因子的水凝胶涂抹于血管基底膜上,凝胶可持续释放血管内皮生长因子,将人骨髓间充质干细胞种植于水凝胶8d后,骨髓间充质干细胞被诱导向血管内皮细胞分化,并可见干细胞表达血管内皮细胞标志物CD-31;将此水凝胶植入小鼠皮下,可诱导血管形成。

Azouz等^[18]采用乳液蒸发法制备出负载布洛芬药物的PCL-PEG-PCL粒子,具有较好的亲水性,药物包封率为88%。Shen等^[21]发现PCL-PEG微粒以内吞的方式进入细胞,并影响肝癌细胞的黏着斑激酶、磷脂酰肌醇-3-羟激酶、细胞Rho家族GTP酶(RhoA、Rac1、Cdc42)的表达,抑制了细胞的迁移。

膜状物作为承载药物的载体,不仅具有高包封率,还具有简单可控的形状和尺寸,在手术中易操作,具较大的药物接触面积^[29]。Yang等^[30-31]采用同轴电纺技术,以负载阿奇霉素的叶酸(FA)-PEG-

PCL 微粒与 PVA 混合物作为轴心材料, 在外层包裹明胶, 制备出轴心/壳结构的包含靶向微粒的纤维膜, 持续释药可达 288 h, 将材料植入事先注射了 4T1 癌细胞的裸鼠体内, 阿奇霉素未在心、肝等正常器官中聚集, 而在肿瘤组织大量聚集, 有利于保护正常组织器官, 药物的聚集可促进 4T1 癌细胞凋亡, 达到靶向抑制肿瘤生长的目的。

P(CL-EG)材料具有优异的生物相容性、柔韧性和弹性, 也经常被用于组织工程支架构建。如 Shen^[19]等以 PEG 与 ϵ -CL 为低聚物, 通过交联剂异氰酸酯和扩链剂三羟甲基丙烷的多步反应, 制备了交联型的功能性聚氨酯膜, 其应力与应变分别达 4.5 MPa 与 140%左右, 对成纤维细胞无毒性, 在新西兰大白兔皮下植入, 未见明显炎症, 周围有血管生成。Jiang 等^[20]采用 PCL-PEG 聚合材料, 利用静电纺丝技术, 制备 3D 结构的纳米纤维膜, 利于空气通透和细胞粘附, 骨髓间充质干细胞可渗透于支架中攀附生长; 牙周损伤处植入后, 支架中干细胞表达骨膜蛋白基因、骨钙素基因、胶原蛋白基因等牙周韧带相关基因, 意味着牙周韧带组织的处于修复中, 这些结果都说明 3D 纳米纤维支架可以促进骨髓间充质干细胞的生长和分化, 并有利于牙周组织再生, 为将来牙周缺损修复提供实验依据。

2.2 聚(己内酯-丙交酯)(P(CL-LA))复合材料

聚丙交酯(PLA)是由乳酸单体直接缩聚或者丙交酯开环聚合制得的直链脂肪族聚酯。其原料可经玉米、甜菜等植物发酵制得, 单体乳酸包含 D-型和 L-型 2 种光学活性异构体, 不同比例的 D 型和 L 型乳酸聚合可以制备出左旋聚乳酸 PLLA、右旋聚乳酸 PDLA 和聚乳酸 PDLLA, 但以 PLLA 为常见。PLLA 具有良好的生物相容性、力学强度高、可塑性强、可生物降解等特征, 如将 LA 和 CL 共聚, 或者 PLA 与 PCL 共混, 可以打破 PLA 和 PCL 各自的结晶性, 增加聚合物链的柔韧性, 提高材料的力学强度, 改善材料最终的力学性能^[32]。

2.2.1 P(CL-LA)复合材料的制备

P(CL-LA)复合材料的制备主要有共混法和共聚法 2 种。共混 PCL/PLA 常采用复乳液法获得, 即将一定比例的 PCL 和 PLA 共同溶于二氯甲烷溶剂中形成 A 液, 将氯膦酸盐溶于去离子水中形成质

量分数为 0.25%的氯膦酸盐水溶液, 此为 B 液, 取适量 B 液加入 A 液中, 乳化, 得一油包水型的乳液(W1/O), 最后将此乳液加入到质量分数为 0.2%聚乙烯醇(PVA)水溶液中, 室温下 500 r·min⁻¹ 搅拌 8 h, 获得水包油包水(W1/O/W2)型的复乳液, 最后蒸发溶剂得到 PLA/PCL 共混物微球^[33]。共聚法是将 LA 和 CL 的 2 种单体在催化剂下开环聚合而得, 如 Kim 等^[34]先通过 ϵ -CL 与 1,6 己二醇, 110 °C 反应 48 h 获取中间产物, 再将干燥后的中间产物与 LA 置于烧瓶中, 在氮气保护下, Sn(Oct)₂ 作为催化剂, 于 120 °C 反应 6 h, 得到 PLA-PCL-PLA 共聚物。Jiao 等^[35]称取一定量二元醇聚己内酯与 L-LA 置于烧瓶中, 氮气保护下, 100 °C 搅拌 10 min, 然后加入催化剂辛酸亚锡, 140 °C 下反应 3 h, 制得端羟基 PLA-PCL-PLA 共聚物, 再称取 50 g 干燥的端羟基 PLA-PCL-PLA 共聚物, 加入一定量的 HDI 与辛酸亚锡, 室温下搅拌 1 h, 油浴中加热 75 °C 反应 3 h, 获取产物 PLA-PCL 多嵌段共聚物。竺亚斌^[24]等选用乙酰丙酮铁催化 L-LA 与 ϵ -CL 开环共聚, 结果显示单体摩尔原料比为 85:15 时, 铁剂化合物可有效催化单体的开环聚合, 单体转化率最高。

2.2.2 P(CL-LA)复合材料的应用

P(CL-LA)复合材料为综合性能优异的弹性体, 具有极好的拉伸强度与断裂伸长率, 可用作体内具有弹性要求组织的修复研究, 如肌腱、血管、食道、肠道等。人体运动系统中的肌腱和韧带损伤修复不仅需要克服材料的兼容性, 更需要充足的机械支撑性能, 而且随着材料的降解仍然保持材料的机械性能。Vieira 等^[36]采用数值模拟软件预测材料作为肌腱、韧带的修复材料的可行性, 发现直径为 400 μ m 的 PLA-PCL 纤维在 0、2、4、6、8 周等时间点, 在水解条件下仍保持较好的弹塑性和粘塑性。阳范文等^[37]采用熔融共混制备 PLA/PCL 肌腱吻合器, 在 PCL 质量分数为 30%时材料最大转矩为 21 N·m⁻¹, 具有较好柔韧性, 可辅助肌腱缝合, 避免出现拉豁现象。

在循环系统中, 管状血管遍布全身, 血管性疾病发病率高, 常伴有血管弹性降低或者丧失, 血管狭窄, 血管内膜损伤引起内凝血、血栓等。Kim 等^[34]通过溶剂-非溶剂(四氢呋喃/乙醇)流延法制备 PLLA-PCL-PLLA 膜, 当四氢呋喃/乙醇的体积分数

为 40% 时, 可得到表面具有微米、纳米级形貌的生物膜, 特殊的粗糙度可降低血小板在其上面的粘附, 避免形成血栓, 进而促进内皮细胞的粘附和活性, 有益于血管的损伤修复. Sankaran 等^[38]采用静电纺丝技术将 PLA-PCL 共聚物 (PLA:PCL=25:75, 质量比) 制备成具有三维结构的纳米纤维支架, 该支架孔隙率为 20.8%, 接触角为 87°. 凝血实验时, 血小板呈球形, 未被激活, 而人脐静脉内皮细胞在支架中生长活性良好, 可增殖并迁移, 细胞中高表达弹性蛋白和血管生成素-1 因子, 同时血管性假血友病因子表达受到抑制, 有助于血管损伤部位的修复和维护血管的生理功能.

消化系统中, 食管癌为消化道常见肿瘤, 手术切除为首选治疗方法, 整段切除术常上提下段食管进行缝合, 切除术后常引起疤痕, 造成食管狭窄. Zhu 等^[39]采用本实验室合成的 LLA-CL 共聚物 (PLLC), 通过胺解法于材料表面接枝纤连蛋白(Fn)与胶原蛋白(Col), 改性后的 PLLC-Fn 与 PLLC-Col 的接触角分别为 66.5° 和 69.2°, 具有较好的亲水性, 并且成功用于培养猪食管肌纤维细胞和上皮细胞. 竺亚斌团队还利用模具、静电纺丝技术和热诱导相分离法制备不同形态的 PLLC 支架, 用于食管损伤修复研究.

(1) 采用静电纺丝技术将 PLLC 制成膜状结构, 利用 Fn 改性 PLLC 膜表面, 提高材料的生物相容性, 并于其表面种植食管上皮细胞, 可见膜中细胞生长繁殖较快, 且高表达角蛋白 AE1、AE3 和胶原蛋白 IV^[40]. (2) 利用热诱导相分离法, 模拟正常食管的粘膜结构, 制备两侧空隙直径分别为 1~10 μm 和 $\geq (50\sim 100)\mu\text{m}$ 的非对称多孔三维 PLLC 支架, 将猪食管上皮细胞和成纤维细胞分别种植与支架微孔隙和粗空隙表面, 发现上皮细胞细胞形成多层结构, 成纤维细胞从表面向支架内部迁移^[41]. (3) 以 1,4 二氧六环/水(体积比为 88:12)为溶剂, 制成质量浓度为 0.06 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 PLLC 聚合物溶液, 将溶液缓慢倒入模具中, 在 -40°C 条件下冻干成型, 得到管状支架, 表面接枝纤维蛋白(Fn)后, 将 PLLC-Fn 支架植入猪食管损伤黏膜处, 5~6 月后, 取样本进行 HE 染色, 可见支架在体内逐渐降解, 同时食管黏膜逐渐得到修复^[42].

Xu 等^[43]以 PEG 为载体制备 PEG/骨形态发生

蛋白-2 基因纳米粒, 再将纳米粒与材料 PLA/PCL 共混, 制备负载骨形态发生蛋白-2 基因(BMP-2)的组织工程骨, 培养间充质干细胞发现细胞被传染, 并向骨细胞分化, 将组织工程骨植入新西兰大白兔骨缺损部, 12 周后 X 线可见缺损处骨愈合良好, 取组织行 HE 染色, 可见缺损处细胞 BMP-2 高表达, 包含 BMP-2 基因的 PLA/PCL 组织工程骨在骨修复中具有较好的修复效果.

PCL-PLA 材料在药物释放系统中也进行了研究, Haroosh 等^[44]通过静电纺丝技术将 PLA/PCL 和盐酸四环素共混制备承载了盐酸四环素的纳米纤维膜, 其体外药物释放试验显示, 前 20 min 药物可快速释放药物量达 44%, 当药物经过快速释放阶段后进入缓慢释放期, 可持续释放 10 d, 具有快速释药与长期持续释药的性能.

2.3 聚(己内酯-乙交酯)P(CL-GA)复合材料

PGA 具有良好的生物相容性和生物降解性, 在机体内可快速降解, 制成的可吸收手术缝合线已在临床上得到应用. PCL 在机体内降解速度较慢, 将 PCL 与 PGA 共混, 可在保持材料生物相容性的同时调节材料的降解性能^[1,45-46]. Paskiabi 等^[47]利用静电纺丝技术, 将混合物 PCL/PGA (PCL:PGA=75:25, 质量比), 编织成纤维薄膜, 可在膜上培养人成纤维细胞, 细胞生长、形态和功能均表现良好. Jonnalagadda 等^[48]使用台式压力机将 PCL 与 PGA 共混并压缩成型, 研磨 12 min 制成的压缩支架具有合适的粗糙度, 可供软骨细胞的渗透与迁移, MTT 测试细胞活性结果显示, 培养 14 d 后, 软骨细胞的糖胺多糖基因高表达, 表明 PCL/PGA 共混物对于软骨损伤的修复具有重要的意义.

2.4 PCL 与其他材料的复合及应用

2.4.1 PCL 与其他化合物的共聚

除上述提到的 PCL 共聚物外, PCL 也可与其他化合物如聚乙烯吡咯烷酮、硅氧烷、黄原酸盐等进行共聚, 制备 PCL 相关的聚合物材料. Pena 等^[49]以 PCL 和 2-溴丙酰溴为反应物, 室温下搅拌 24 h, 得到 Br-PCL-Br; 然后取 Br-PCL-Br 与 O-乙基二硫代碳酸酯钾盐, 制备双黄原酸盐 PCL 材料(x -PCL- x), 最后称取 x -PCL- x 置于烧瓶中, 加入偶氮二异丁腈(AIBN)、乙烯吡咯烷酮(VP)和 γ -甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷(MPS), 60°C 条件下反应 48 h,

得到终产物 P(VP-co-MPS)-b-PCL-b-P(VP-co-MPS) 三元共聚物。与 PCL 材料相比较, 聚乙烯吡咯烷酮 PVP 和硅氧烷的引入降低了材料的结晶性, 改善了材料的亲水性和机械性能。取三元共聚物负载双氯芬酸, 在药物释放研究中, 该材料展现出良好的负载与控制释放能力, 以及对人牙周膜成纤维细胞具有无毒促进细胞粘附和增生, 可见该聚合物是具有潜质的生物可降解材料, 有助于口腔部分损伤的修复。Patel^[50]采用 PEG 与 ϵ -CL 合成 HO-PCL-PEG-PCL-OH, 再以 HO-PCL-PEG-PCL-OH 与 LA 和 HO-PCL-PEG-PCL-OH 与乙交酯为反应物, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 为催化剂, 一定温度下分别制备 PLA-PCL-PEG-PCL-PLA 和 PGA-PCL-PEG-PCL-PGA 材料, 将 2 种材料分别用于小鼠白血病单核巨噬细胞共培养, 细胞生长良好, 未显细胞毒性, 并运用双乳液溶剂蒸发法获得包含 IgG 的 2 种不同的纳米粒子, IgG 纳米粒不仅可稳定包封与负载免疫蛋白, CD 光谱结果可见 IgG 维持良好的蛋白结构, 而且可于体外持续释放免疫蛋白达 27 d。

2.4.2 PCL 与其他材料的共混复合

共混法是制备复合材料最简单的方法, 技术简单易操作, 多用于聚合物的共混改性, 可两种或多种材料共混。以 PCL 为基材进行共混的材料较多, 如天然大分子、有机材料、无机材料等。天然大分子包括壳聚糖、丝素蛋白、明胶、海藻酸钠、淀粉、蛛丝蛋白、木质素、羊毛角蛋白、胶原蛋白, 目的是提高材料的生物相容性和生物功能, 调控材料的降解性能^[51]。其中丝素蛋白由于具有无毒、无刺激、来源广、透气性以及独特的力学性能而备受青睐。Lü 等^[52]将 PCL 与丝素蛋白按质量比 4:1 共混, 并采用静电纺丝技术, 纺织出多孔的混合物纤维支架, 对食道上皮细胞的生长和功能具支持和促进作用, 而被用于食道组织工程支架的研究。

与 PCL 材料进行共混的无机材料比如有羟基磷灰石、有机玻璃、碳酸钙、石墨烯、硅氧烷、碳纳米管等, 一定程度上改善了 PCL 材料的力学特性, 并在骨组织修复中具有不可替代的作用^[53]。Chen 等^[54]分别采用薄膜层叠法和原位聚合法制备可吸收的 PCL/磷酸盐玻璃纤维复合材料, 该研究证实了 PCL/磷酸盐玻璃纤维复合材料均比单纯 PCL 降解速率快, 特别是混合比为 35% 时, 28 d 后

质量损失率可达 42%。材料的弯曲模量、应力与应变分别为 18 GPa, 90 MPa 和 1.5%, 具有类似骨的特性。在骨修复治疗中, Gao 等^[55]以羟基磷灰石 (tHA)-PCL 为材料, 采用静电纺丝技术制备出 tHA-PCL 纤维膜, 将人的间充质干细胞种植于表面, 细胞生长良好, 21 d 后干细胞向骨细胞分化, 表达骨钙素, 出现钙的沉积。Wei 等^[56]制备聚己内酯-羟基磷灰石 (PCL-HA) 支架, 用于新西兰大白兔膝盖骨滑车软骨组织的损伤修复, 可见损伤部软骨与支架的交界处 II 型胶原合成较多, 促进支架与软骨交界处软骨的形成。

2.4.3 PCL 表面改性

PCL 聚合物作为生物材料与生物体(包括细胞和组织)接触时, 首先发生的是材料与生物体之间的界面作用, 因此, 除本体性能外, 材料的表面性能也很重要, 且其对组织的影响有时甚至超过本体。对于 PCL 基聚合物, 除了通过与 PCL 共聚或共混方法改善材料的本体性能外, 经常通过表面化学接枝或物理涂覆等方法以改善材料的表面性能。表面接枝采用的方法包括化学引发法、臭氧引发法、辐射接枝法、等离子体接枝法、臭氧化法、光接枝法等^[57]。

化学接枝是利用材料表面的反应基团与被接枝单体或大分子链发生化学反应, 实现表面接枝。如本课题组创建的胺解法, 利用含双官能团的胺类化合物的一个胺基与聚酯类聚合物的酯键反应, 同时保留另一个胺基的反应活性, 将活性基团引入原本惰性的聚合物表面, 进一步通过化学交联方法将各类蛋白质、生长因子等生物分子接枝于材料表面。接枝了生物分子后的聚合物, 其对内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞、平滑肌、骨骼肌、软骨细胞等细胞的相容性都得到明显改善^[30,58-59]。Sun 等^[60]采用胺解法, 将肝素接枝于 PCL 膜表面, 增强了纤连蛋白在 PCL 上的黏附, 同时减少白蛋白的吸附, 对于血管内皮细胞的黏附具有促进作用, 同时抑制平滑肌细胞的附着, 可用于构建血液相容的组织工程支架。

臭氧化法和发光接枝法较化学法相比, 步骤简单, 适用性广。Zhu 等^[61]利用紫外氧化, 将亲水的聚甲基丙烯酸接枝于 PCL 膜表面, 通过缩合剂二甲基胺丙基-3-乙基碳化二亚胺的作用, 表面固

定明胶, 改性后的 PCL 膜水接触角明显减小, 亲水性显著提高. Zhao 等^[62]运用静电纺丝法首先获得了含角蛋白的 PCL 纤维支架, 经戊二醛交联、氧等离子体处理后, 在支架表面覆盖磷酸钙, 以增加支架的力学强度, 同时也促进人间充质干细胞与支架的作用, 细胞在此支架上体现出良好的细胞黏附、增殖与分化能力, 该支架有望在骨组织再生方面得到进一步研究和应用.

3 展望

在实际应用中, 不同的药物、细胞、组织环境对材料的要求有其特殊性, 需要通过对 PCL 基聚合物进行相应的修饰, 或者与其他材料共聚或共混, 以期获得不同性质的基材, 以满足生物医学工程的研究需求. 大量实验证明, PCL 及以 PCL 为基材的生物材料不仅在血管、神经、骨、皮肤等组织的损伤修复以及癌症治疗研究中取得了显著的进展, 并在可注射型或缓释型载药粒子和水凝胶药物体系的研发中也体现了其作为基材的重要性, 可作为多种药物、蛋白、核酸等物质的载体, 提高药物的药效和利用率, 有助于推动临床治疗技术的发展.

但是, 由于 PCL 及以 PCL 为基材的生物材料是一类以有机小分子己内酯、丙交酯等为单体进行聚合, 再加上其他修饰材料的人工合成材料, 其先天的疏水性能决定了其在水相为主的人体或动物体内的应用, 一定程度上受到一定限制, 需要通过化学改性方法使其提高与水的亲合性, 进一步提高其对组织的相容性、减少生物毒性或其他对人体不利的副作用. 其次, 降解性也是需要考虑的重要因素之一, 不同的使用目的需要有不同的基体降解速度, 如用于组织再生的支架或用于药物输送体系、相同的支架不同的组织等等, 这需要通过调整聚合物的成份配比、材料的聚合度、分子结构或空间构象等参数, 以满足具体使用要求; 另外, 此类聚合物合成时所采用的催化剂也是影响其使用性能的重要因素之一, 传统的制备方法均采用了锡类等重金属化合物, 这对于需要较长期植于人体内的材料来说是不利的, 因为材料或基体会随着时间逐渐降解, 催化剂因此会游离而暴露或积聚于人体内, 从而产生毒性, 这也是此类聚合物在

推广应用前必须要解决的问题. 我们会尝试采用对人体友好的铁系化合物作为催化剂, 制备了一系列具有不同力学性能和降解性的 PCL 基生物材料, 并正在努力完善制备方法及其性能, 以期将来能真正为临床所采用.

总之, PCL 基生物材料其所具有的诸多特殊性能在药物运载、生物材料、组织工程和再生医学等领域中存在非常巨大的开发和应用潜能, 市场前景十分广阔.

参考文献:

- [1] Jonnalagadda J, Rivero I, Warzywoda J. In-vitro degradation characteristics of poly(ϵ -caprolactone)/poly(glycolic acid) scaffolds fabricated via solid-state cryomilling[J]. *Journal of Biomaterials Applications*, 2015, 30(4):472-483.
- [2] Yin G, Zhao D, Wang X, et al. Bio-compatible poly(ester-urethane)s based on PEG-PCL-PLLA copolymer with tunable crystallization and bio-degradation properties[J]. *RSC Advances*, 2015, 5(96):79070-79080.
- [3] Cui F, Li R, Liu Q, et al. Enhancement of radiotherapy efficacy by docetaxel-loaded gelatinase-stimuli PEG-Pep-PCL nanoparticles in gastric cancer[J]. *Cancer Letters*, 2014, 346(1):53-62.
- [4] Niu Y, Chen K, He T, et al. Scaffolds from block polyurethanes based on poly(ϵ -caprolactone) (PCL) and poly(ethylene glycol) (PEG) for peripheral nerve regeneration[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(14):4266-4277.
- [5] Guan S, Rosenecker J. Nanotechnologies in delivery of mRNA therapeutics using nonviral vector-based delivery systems[J]. *Gene Therapy*, 2017, 24(3):133-143.
- [6] Ravi P, Vats R, Dalal V, et al. Design, optimization and evaluation of poly(ϵ -caprolactone) (PCL) based polymeric nanoparticles for oral delivery of lopinavir[J]. *Drug Development & Industrial Pharmacy*, 2015, 41(1):131-140.
- [7] Ozturk K, Mashal A, Yegin B, et al. Preparation and in vitro evaluation of 5-fluorouracil-loaded PCL nanoparticles for colon cancer treatment[J]. *Pharmaceutical Development & Technology*, 2015, 29:1-7.
- [8] Palama I, Cortese B, D'Amone S, et al. mRNA delivery using non-viral PCL nanoparticles[J]. *Biomaterials Science*, 2015, 3(1):144-151.
- [9] Karuppuswamy P, Venugopal J R, Navaneethan B, et al. Polycaprolactone nanofibers for the controlled release of tetracycline hydrochloride[J]. *Materials Letters*, 2015,

- 141:180-186.
- [10] Rohner D, Huttmacher D, See P, et al. Individually CAD-CAM technique designed, bioresorbable 3-dimensional polycaprolactone framework for experimental reconstruction of craniofacial defects in the pig[J]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 2002, 6(3):162-167.
- [11] Savkovic V, Flamig F, Schneider M, et al. Polycaprolactone fiber meshes provide a 3D environment suitable for cultivation and differentiation of melanocytes from the outer root sheath of hair follicle[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2016, 104(1):26-36.
- [12] Salerno S, Morelli S, Giordano F, et al. Polymeric membranes modulate human keratinocyte differentiation in specific epidermal layers[J]. *Colloids & Surfaces B Biointerfaces*, 2016, 146:352-362.
- [13] Lee J, Choi Y, Yong W, et al. Development of a 3D cell printed construct considering angiogenesis for liver tissue engineering[J]. *Biofabrication*, 2016, 8(1):15007-15021.
- [14] Yu Y, Fan C, Hsu Y, et al. A novel biodegradable polycaprolactone fixator for osteosynthesis surgery of rib fracture: In vitro and in vivo study[J]. *Materials*, 2015, 8(12):7714-7722.
- [15] Limongi T, Schipani R, Di Vito A, et al. Photolithography and micromolding techniques for the realization of 3D polycaprolactone scaffolds for tissue engineering applications[J]. *Microelectronic Engineering*, 2015, 141:135-139.
- [16] Kim J A, Van A D. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler[J]. *Journal of Cosmetic & Laser Therapy*, 2015, 17(2):1-8.
- [17] Galadari H, Abel D, Nuami K, et al. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2014, 14(1):27-32.
- [18] Azouz L, Dahmoune F, Rezgui F, et al. Full factorial design optimization of anti-inflammatory drug release by PCL-PEG-PCL microspheres[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2016, 58:412-419.
- [19] Shen Z S, Wang J, Lu D K, et al. Synthesis and properties of flexible polyurethane using ferric catalyst for hypopharyngeal tissue engineering[J]. *Biomed Research International*, 2015(3):798721-798731.
- [20] Jiang W, Li L, Zhang D, et al. Incorporation of aligned PCL-PEG nanofibers into porous chitosan scaffolds improved the orientation of collagen fibers in regenerated periodontium[J]. *Acta Biomater*, 2015, 25:240-252.
- [21] Shen Y, Leng M, Yu H, et al. Effect of amphiphilic PCL-PEG nano-micelles on HepG2 cell migration[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2015, 15(3):372-384.
- [22] Han Q, Wang Y, Li X, et al. Effects of bevacizumab loaded PEG-PCL-PEG hydrogel intracameral application on intraocular pressure after glaucoma filtration surgery [J]. *Journal of Materials Science Materials in Medicine*, 2015, 26(8):1-9.
- [23] Yin H, Gong C, Shi S, et al. Toxicity evaluation of biodegradable and thermosensitive PEG-PCL-PEG hydrogel as a potential in situ sustained ophthalmic drug delivery system[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*, 2010, 92(1):129-137.
- [24] 雷钰娜, 竺亚斌, 陈玲, 等. 2011 铁系化合物催化脂肪族环酯聚合反应[J]. *功能高分子学报*, 2011, 24(3):297-302.
- [25] Draoua Z, Harrane A, Belbachir M. Amphiphilic biodegradable poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethyleneglycol)-poly(ϵ -caprolactone) triblock copolymer synthesis by maghnite- H^+ as a green catalyst[J]. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 2015, 52(2):130-137.
- [26] Luo Z, Jin L, Xu L, et al. Thermosensitive PEG-PCL-PEG (PECE) hydrogel as an in situ gelling system for ocular drug delivery of diclofenac sodium[J]. *Drug Delivery*, 2016, 23(1):63-68.
- [27] Khodaverdi E, Heidari Z, Tabassi S, et al. Injectable supramolecular hydrogel from insulin-loaded triblock PCL-PEG-PCL copolymer and γ -cyclodextrin with sustained-release property[J]. *AAPS Pharmscitech*, 2015, 16(1):140-149.
- [28] Jung Y, Kim K, Heo J, et al. Induction of angiogenesis by matrigel coating of VEGF-loaded PEG/PCL-based hydrogel scaffolds for hBMS transplanted[J]. *Molecular Cells*, 2015, 38(7):663-668.
- [29] Anzai R, Murakami Y. Poly(ϵ -caprolactone) (PCL)-polymeric micelle hybrid sheets for the incorporation and release of hydrophilic proteins[J]. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*, 2015, 127:292-299.
- [30] Zhu Y, Gao C, Liu X, et al. Surface modification of polycaprolactone membrane via aminolysis and biomacromolecule immobilization for promoting cytocompatibility of human endothelial cells[J]. *Biomacromolecules*, 2002, 3(6):1312-1319.
- [31] Yang G, Wang J, Wang Y, et al. An implantable active-targeting micelle-in-nanofiber device for efficient

- and safe cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(2):1161-1174.
- [32] Zhao H, Zhao G. Mechanical and thermal properties of conventional and microcellular injection molded poly (lactic acid)/poly (ϵ -caprolactone) blends[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2016, 53:59-67.
- [33] Zhou W, Qian H, Yan L, et al. Controlled release of clodronate from PLA/PCL complex microsphere[J]. *Materials Letters*, 2015, 152:293-297.
- [34] Kim S, Bo R, Jin I, et al. Preparation of topographically modified poly(L-lactic acid)-b-poly(ϵ -caprolactone)-b-poly(L-lactic acid) tri-block copolymer film surfaces and its blood compatibility[J]. *Macromolecular Research*, 2014, 22(11):1229-1237.
- [35] Jiao M, Yang K, Cao J, et al. Designing and characterization of poly(L-lactide)/poly(ϵ -Caprolactone) multiblock copolymers[J]. *Journal of Macromolecular Science, Part B*, 2013, 53(2):191-204.
- [36] Vieira A, Guedes R, Tita V. Damage-induced hydrolyses modelling of biodegradable polymers for tendons and ligaments repair[J]. *Journal of Biomechanics*, 2015, 48(12):3478-3485.
- [37] 阳范文, 林永亮, 田秀梅, 等. PLA/PCL 共混物的制备及其在医用材料中的应用[J]. *工程塑料应用*, 2014, 42(2):1-5.
- [38] Sankaran K, Krishnan U, Sethuraman S. Axially aligned 3D nanofibrous grafts of PLA-PCL for small diameter cardiovascular applications[J]. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 2014, 25(16):1791-1812.
- [39] Zhu Y, Chian K, Chan-Park M, et al. Protein bonding on biodegradable poly(L-lactide-co-caprolactone) membrane for esophageal tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(1):68-78.
- [40] Zhu Y, Leong M, Ong W, et al. Esophageal epithelium regeneration on fibronectin grafted poly(L-lactide-co-caprolactone) (PLLC) nanofiber scaffold[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(5):861-688.
- [41] Zhu Y, Ong W, Chan W, et al. Construct of asymmetrical scaffold and primary cells for tissue engineered esophagus[J]. *Materials Science and Engineering C*, 2010, 30(3):400-406.
- [42] Hou L, Jin J, Lü J, et al. Constitution and in vivo test of micro-porous tubular scaffold for esophageal tissue engineering[J]. *Journal of Biomaterials Applications*, 2015, 30(5):568-578.
- [43] Xu X, Yang J, Ding L, et al. Bone morphogenetic protein-2-encapsulated grafted-poly-lactic acid-polycaprolactone nanoparticles promote bone repair[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1):215-225.
- [44] Haroosh H, Dong Y, Lau K. Tetracycline hydrochloride (TCH)-loaded drug carrier based on PLA:PCL nanofibre mats: Experimental characterisation and release kinetics modelling[J]. *Journal of Materials Science*, 2014, 49(18): 6270-6281.
- [45] Spearman S, Irin F, Rivero I, et al. Effect of dsDNA wrapped single-walled carbon nanotubes on the thermal and mechanical properties of polycaprolactone and polyglycolide fiber blend composites[J]. *Polymer*, 2015, 56:476-481.
- [46] Spearman S, Rivero I, Abidi N. Influence of polycaprolactone/polyglycolide blended electrospun fibers on the morphology and mechanical properties of polycaprolactone[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2014, 131(9):742-751.
- [47] Paskiabi F, Mirzaei E, Amani A, et al. Optimizing parameters on alignment of PCL/PGA nanofibrous scaffold: An artificial neural networks approach[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2014, 81:1089-1097.
- [48] Jonnalagadda J, Rivero I, Dertien J. In vitro chondrocyte behavior on porous biodegradable poly(ϵ -caprolactone)/polyglycolic acid scaffolds for articular chondrocyte adhesion and proliferation[J]. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 2015, 26(7):401-419.
- [49] Pena J, Gutierrez S, Villamil J, et al. Policaprolactone/polyvinylpyrrolidone/siloxane hybrid materials: Synthesis and in vitro delivery of diclofenac and biocompatibility with periodontal ligament fibroblasts[J]. *Materials Science & Engineering C Materials for Biological Applications*, 2016, 58:60-69.
- [50] Patel S P, Vaishya R, Pal D, et al. Novel pentablock copolymer-based nanoparticulate systems for sustained protein delivery[J]. *AAPS Pharmscitech*, 2014, 16(2): 327-343.
- [51] 於学婵, 沈秋霞, 卢珍珍, 等. 电纺丝技术制备组织工程食管仿生支架[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(30): 4772-4776.
- [52] Lü J, Chen L, Zhu Y, et al. Promoting epithelium regeneration for esophageal tissue engineering through basement membrane reconstitution[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014, 6(7):4954-4964.
- [53] Augustine R, Kalarikkal N, Thomas S. Effect of zinc oxide nanoparticles on the in vitro degradation of

- electrospun polycaprolactone membranes in simulated body fluid[J]. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 2015, 65(1):28-37.
- [54] Chen M, Parsons A, Felfel R, et al. In-situ polymerisation of fully bioresorbable polycaprolactone/phosphate glass fibre composites: In vitro degradation and mechanical properties[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2016, 59:78-89.
- [55] Gao X, Song J, Ji P, et al. Polydopamine-templated hydroxyapatite reinforced polycaprolactone composite nanofibers with enhanced cytocompatibility and osteogenesis for bone tissue engineering[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(5):3499-3515.
- [56] Wei B, Yao Q, Guo Y, et al. Three-dimensional polycaprolactone-hydroxyapatite scaffolds combined with bone marrow cells for cartilage tissue engineering[J]. *Journal of Biomaterials Applications*, 2015, 30(2):160-170.
- [57] 竺亚斌. 高分子材料表面化学改性的方法——提高材料的生物相容性[J]. *宁波大学学报(理工版)*, 2001, 14(2): 77-81.
- [58] Zhu Y, Gao C, Liu X, et al. Immobilization of biomacromolecules onto aminolyzed poly(L-lactic acid) toward acceleration of endothelium regeneration[J]. *Tissue Engineering*, 2004, 10(1/2):53-61.
- [59] Zhu Y, Gao C, He T, et al. Endothelium regeneration on luminal surface of polyurethane vascular scaffold modified with diamine and covalently grafted with gelatin[J]. *Biomaterials*, 2004, 25(3):423-430.
- [60] Sun M, Deng J, Gao C. The correlation between fibronectin adsorption and attachment of vascular cells on heparinized polycaprolactone membrane[J]. *Journal of Colloid & Interface Science*, 2015, 448:231-237.
- [61] Zhu Y, Gao C, Shen J. Surface modification of polycaprolactone with poly(methacrylic acid) and gelatin covalent immobilization for promoting its cytocompatibility[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(224):4889-4895.
- [62] Zhao X, Lui Y, Choo C, et al. Calcium phosphate coated Keratin-PCL scaffolds for potential bone tissue regeneration[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2015, 49:746-753.

The preparation and application of PCL-based polymers in biomedical engineering

WEI Qian-qian¹, JIN Jia-chang¹, ZHOU Mi¹, WANG Jian², WANG Xing-yuan¹, ZHU Ya-bin^{1*}

(1. Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2. Yinzhou Hospital Affiliated to the Medical School of Ningbo University, Ningbo 315041, China)

Abstract: Polycaprolactone (PCL) possesses good mechanical property, including biocompatibility and biodegradability. PCL can react with some monomers or oligomers, such as poly(ethylene glycol) (PEG), polylactide (PLA), polyglycolide (PGA) and polyurethane (PU) etc. under proper conditions like catalysts or heats, aiming at improving the performance of PCL-based polymers. In addition, PCL can blend with other polymers or graft given biomacromolecules via surface modification to promote the materials' characteristics. These materials have been extensively studied for applications in tissue engineering, regenerative medicine and drug delivery system with controlled release. This paper will review the preparations of PCL-based polymers and their applications in biomedical engineering.

Key words: polycaprolactone; biodegradability; biocompatibility; scaffold; controlled drug release

(责任编辑 章踐立)