

静电纺 PLGA 管状支架的构建及其生物力学性能

李双燕¹, 王曙东^{1,2}, 张幼珠¹, 王红卫¹, 邱鹏¹

(1. 苏州大学纺织与服装工程学院, 江苏 苏州 215021;

2. 盐城纺织职业技术学院 纺织工程系, 江苏 盐城 224005)

摘要: 以具有良好生物相容性、生物可降解性的聚丙交乙交酯 (PLGA) 为原料, 以高速旋转的滚轴为收集装置, 通过静电纺丝法, 制备 PLGA 管状支架 ($d=6$ mm)。研究不同工艺及乙醇处理对 PLGA 管状支架形貌结构、微细结构和生物力学性能的影响。结果表明: 当纺丝液质量分数为 7%, 滚轴转速为 1 500 r/min 时, 可制得纤维形貌规整、分布均匀, 直径为 $(1\ 660\pm 218)$ nm, 孔隙率为 80.6% 的 PLGA 管状支架; 经乙醇处理后, 其孔隙率减小, 玻璃化温度和热分解温度提高, 热稳定性增强; 断裂强度、爆破强度及缝合强力均显著提高。

关键词: 静电纺丝; PLGA; 管状支架; 生物力学性能

中图分类号: TQ342

文献标识码: A

文章编号: 1001-7054 (2009) 11-0022-04

外伤、动脉硬化和心脑血管疾病等原因引起的血管损伤, 使得临床需要大量的血管移植。目前, 临床普遍采用自体、异体血管和膨体聚四氟乙烯等^[1,2]人造血管作为血管替代物, 但因来源有限、免疫排斥、难以降解等原因受到限制。组织工程为上述问题的解决提供了可能。组织工程是应用细胞生物学和工程学的原理, 研究和开发能修复损伤组织、器官形态和功能的生物替代物的一门科学。其基本原理和方法是在体外将细胞种植于支架上, 培养一段时间后植入体内组织或器官的病损部位, 在支架材料被机体降解吸收的过程中形成新生组织, 达到修复创伤和重建功能的目的。

静电纺丝因能制备纳米至亚微米级纤维, 且制得的纤维具有高比表面积、高孔隙率等优点而成为研究热点。聚丙交乙交酯 (PLGA) 是由丙交酯 (LA) 与乙交酯 (GA) 共聚而得的聚酯类高聚物, 具有良好的生物相容性和生物可降解性^[3,4]。目前, 国内外已有采用静电纺丝法制备 PLGA 膜状支架作

为组织工程材料研究的报道^[5,6], 但采用静电纺丝法制备 PLGA 管状支架还未见相关报道。本文以静电纺丝法构建 PLGA 管状支架, 通过 SEM、XRD、DTA 等手段研究其形貌和微细结构, 并测定其拉伸强度、爆破强度和缝合强力等生物力学性能, 为其作为一种良好的组织工程支架奠定基础。

1 实验

1.1 原料

PLGA, 济南岱罡生物材料有限公司, 相对分子质量 1.1×10^5 , LA/GA=75/25; 氯仿、丙酮、无水乙醇, 分析纯, 上海化学试剂有限公司。

1.2 静电纺 PLGA 管状支架的构建

将 PLGA 溶于氯仿、丙酮 (体积比为 2:1) 混合溶剂中制得一定质量分数的纺丝液, 将纺丝液倒入纺丝管内 (针头孔径为 0.9 mm), 以转动的滚轴为接收装置, 调节滚轴转速, 在电压 25 kV、极距 15 cm、流速 0.1 mL/h 的条件下进行静电纺丝, 制备 PLGA 管状支架, 并将该支架置于无水乙醇中处理 15 min, 室温干燥 24 h 备用。静电纺丝装置示意图如图 1 所示, 其中滚轴由不锈钢材料制成, 直径为 6 mm、长度为 8 cm。

收稿日期: 2009-07-03 修回日期: 2009-09-01

基金项目: 江苏省高校重点实验室开放研究课题 (KJS0817)。

作者简介: 李双燕 (1984-), 女, 硕士研究生, 研究方向为纳米纤维及生物医用材料。

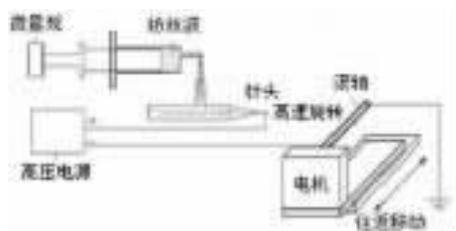


图1 静电纺丝装置示意图

1.3 PLGA 管状支架的结构及性能测试

1.3.1 形貌结构

用数码相机拍摄管状支架的外观照片。用日本日立公司的 S-4700 型扫描电子显微镜观察 PLGA 管状支架的形貌，放大 1 000 倍，用 photoshop7.0 将 SEM 照片分成 9 部分，各部分取 15 根纤维，测其直径，对比 SEM 照片标准尺计算纤维的实际直径，根据所得数据计算纤维直径的平均值、标准方差和直径 CV 值（变异系数）。直径 CV 值等于标准方差除以平均值，其表示直径分布均匀程度，CV 值越小，直径分布越均匀。

1.3.2 孔隙率

根据 Vaz 描述的方法^[7] 计算 PLGA 管状支架的孔隙率。从该支架上切下矩形样本并精确测量其长、宽、厚，计算其体积，用分析天平称其质量，精确到 10^{-4} g，利用测得的体积和质量计算出样本的表观密度 (ρ)。用计算得到的 ρ 和 PLGA 的实际密度 ρ_0 ($\rho_0=1.22$ g/cm³) 按式 (1) 计算出样本的孔隙率 (ε)。

$$\varepsilon (\%) = 1 - \left(\frac{\rho}{\rho_0} \right) \times 100 \% \quad (1)$$

1.3.3 微细结构

采用美国 PE 公司 Diamond 5700 型 DTA/TG 热分析仪测定 PLGA 管状支架的热性能，扫描范围 40~400 °C，升温速度 10 °C/min，氮气保护，流量 120 mL/min；采用荷兰帕纳科公司 X'Pert-Pro MPD 型 X-射线多晶衍射仪测定管状支架的结晶结构，管电压 40 kV，管电流 30 mA，扫描范围 5°~45°，扫描速度 2 °/min。

1.3.4 拉伸性能

从管状支架上切下 40 mm×10 mm (长×宽) 的细长条，每个细长条在 YG (B) 141D 型数字式织物厚度测试仪上选择 7 个点测其厚度，取平均值。试样在恒温恒湿条件 ($T=23$ °C, $RH=70$ %) 下平衡 24 h 后，将其沿管状支架轴向方向固定在美国 Instron3365 型强伸度测试仪上，测定断裂强度和伸

长率，夹持长度为 15 mm，拉伸速率为 5 mm/min。

1.3.5 爆破强度

爆破强度是指管状支架在承受渐升压力至破裂时的压力。采用爆破压力泵 (Merit, 美国) 测定 PLGA 管状支架的爆破强度。当活塞逐渐加压，记录被测管状支架破裂时压力表的读数，即为爆破强度。

1.3.6 缝合强力

按照 Schaner^[8] 介绍的方法，用 5-0 Prolene 聚丙烯缝线，距待测管状支架一端边缘 2 mm 处一圈等距离缝合 2 点，测试时将其中一点处的缝线和支架另一端固定在美国 Instron3365 型强伸度测试仪上，以 5 mm/min 的速度拉伸，直至缝线撕裂管状支架，记录此时拉力值，并测量另一点及管状支架另一端 2 点处缝线撕裂管状支架时的拉力值，取以上 4 点拉力的平均值，即为待测管状支架的缝合强力。

2 结果与讨论

2.1 PLGA 管状支架的形貌结构

图 2 为数码相机拍摄的 PLGA 管状支架的外形照片，管长约 70 mm，内径约为 6 mm，外径约为 6.3 mm。

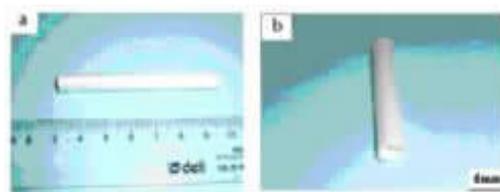


图2 PLGA 管状支架的外观照片

作为组织工程血管支架材料，应该具有良好的形貌和一定的孔隙率，因此本实验重点研究纺丝液质量分数、滚轴转速等工艺条件对管状支架的直径和孔隙率的影响，并确定最佳工艺条件。

2.1.1 纺丝液质量分数的影响

在滚轴转速为 1 500 r/min 的条件下，分别制得纺丝液质量分数为 6 %、7 % 和 8 % 的静电纺 PLGA 管状支架，结果见图 3 和表 1。

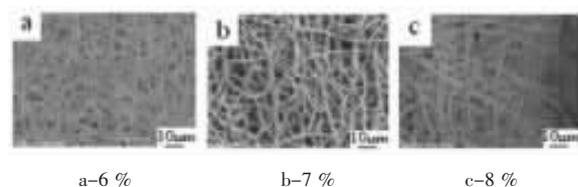


图3 不同质量分数纺丝液静电纺 PLGA 管状支架纤维的 SEM 照片

表 1 不同质量分数纺丝液静电纺 PLGA 管状支架纤维直径及孔隙率

纺丝液质量分数/%	6	7	8
纤维平均直径/nm	954	1660	2135
直径标准方差/nm	232	218	369
直径 CV 值/%	24.3	13.1	17.3
支架孔隙率/%	82.1	80.6	78.2

由图 3 和表 1 可见，随着纺丝液质量分数的增加，纤维直径呈上升趋势，管状支架的孔隙率逐渐减小。这是由于随着纺丝液质量分数的提高，纺丝液黏度增大，导致纤维直径增大，从而纤维排列更加紧密，使得孔隙率减小。纺丝液质量分数为 6% 时，孔隙率为 82.1%，纤维直径很细，且出现珠状物；纺丝液质量分数为 7% 时，孔隙率为 80.6%，纤维形貌规整，无珠状物产生，且分布较为均匀；纺丝液质量分数为 8% 时，孔隙率为 78.2%，所得的纤维较粗，溶剂挥发不彻底，且在喷丝过程中喷丝口经常堵塞。故纺丝液质量分数定为 7%。

2.1.2 滚轴转速的影响

在纺丝液质量分数为 7% 的条件下，调节滚轴转速分别为 500 r/min、1000 r/min、1500 r/min 和 2000 r/min 进行静电纺丝，制备 PLGA 管状支架，结果见图 4 和表 2。

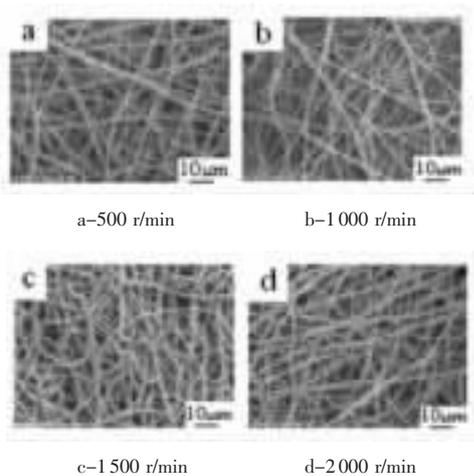


图 4 不同滚轴转速下静电纺 PLGA 管状支架纤维的 SEM 照片

由图 4 和表 2 可见，当滚轴转速为 500 r/min 和 1000 r/min 时，纤维直径较 1500 r/min 时的直径小，但其直径 CV 值较大，纤维分布不均匀；当转速为 1500 r/min 时，纤维直径略有增大，但其直径 CV 值较小，纤维分布较为均匀，而支架的孔隙率较 500 r/min 和 1000 r/min 时降低，相对较小的孔隙率有利于提高其生物力学性能；当转速为 2000 r/min 时，纤维存在少许断头，其孔隙率较 1500 r/min 时有所增大。因此构建 PLGA 管状支架

时，滚轴转速定为 1500 r/min。

表 2 不同滚轴转速静电纺 PLGA 管状支架纤维直径及孔隙率

转速/(r/min)	500	1000	1500	2000
纤维平均直径/nm	1528	1326	1660	1504
直径标准方差/nm	429	430	218	304
直径 CV 值/%	28.1	32.4	13.1	20.2
支架孔隙率/%	82.5	81.6	80.6	81.3

2.1.3 乙醇处理

在滚轴转速为 1500 r/min、纺丝液质量分数为 7% 的条件下静电纺丝，制得 PLGA 管状支架，并对其进行乙醇处理。处理前后支架纤维的形貌结构见图 5 和表 3。

由图 5 和表 3 可见，经乙醇处理后，PLGA 管状支架纤维直径明显增大，孔隙率减小。

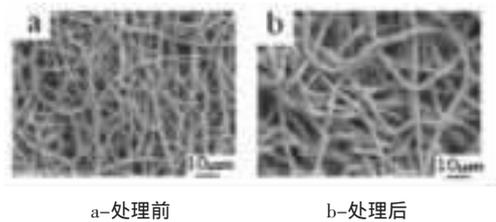


图 5 乙醇处理前后 PLGA 管状支架纤维的 SEM 照片

表 3 乙醇处理前后 PLGA 管状支架纤维直径及孔隙率

乙醇处理	平均直径/nm	标准方差/nm	直径 CV 值/%	孔隙率/%
前	1660	218	13.1	81.8
后	2213	383	17.3	75.7

2.2 管状支架的微细结构

将以上经乙醇处理前后的 PLGA 管状支架进行 X-射线衍射和差热分析测定，结果见图 6 和图 7。

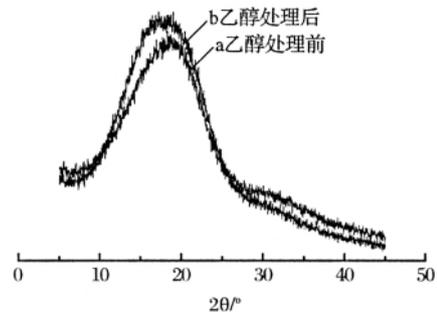


图 6 PLGA 管状支架 X-射线衍射图

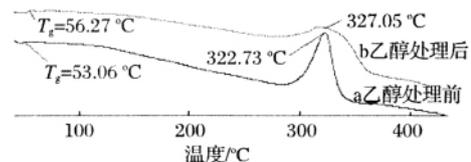


图 7 PLGA 管状支架的 DTA 图

图 6 为乙醇处理前后 PLGA 管状支架的 X-射线衍射图。由图 6 可见，乙醇处理前后，两者均未

出现结晶衍射峰,表明其均呈非晶态结构。

图7为乙醇处理前后PLGA管状支架的DTA图。由图7可见,两者均未出现结晶熔融峰,表明均呈非晶态结构,这与X-射线衍射结果一致。经乙醇处理后,PLGA吸热分解温度由322.73℃升高至327.05℃,玻璃化温度(T_g)由53.06℃升高至56.27℃,表明经乙醇处理后,PLGA管状支架的热稳定性提高。这是由于醇处理使PLGA分子间排列紧密,分子间力增大所致。

2.3 PLGA管状支架的生物力学性能

一个理想的组织工程血管支架,必须具有与周围宿主健康血管相近的力学性能,因此有必要对PLGA管状支架的力学性能进行合理准确的测定和表征。在纺丝液质量分数7%、滚轴转速1500 r/min的条件下静电纺丝,制备PLGA管状支架,测定其经乙醇处理前后的拉伸性能、爆破强度和缝合强度等生物力学性能,结果见图8及表4。

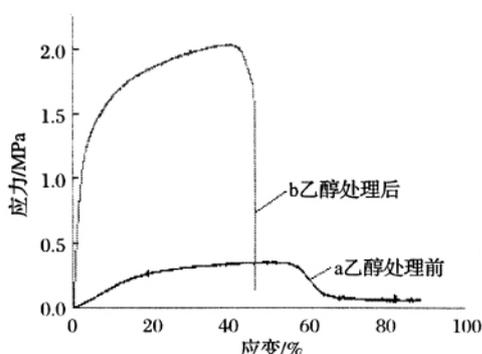


图8 PLGA管状支架应力-应变曲线

表4 乙醇处理前后PLGA管状支架的生物力学性能

乙醇处理	断裂强度/MPa	伸长率/%	爆破强度/kPa	缝合强力/N
前	0.36	49.36	196.95	1.43
后	2.03	39.59	252.51	4.43

由图8和表4可见,经乙醇处理后,PLGA管状支架的断裂强度、爆破强度和缝合强力均较处理之前显著提高,伸长率略有下降。这从宏观和微观两个方面来分析:宏观上,经乙醇处理后,纤维直径增大,孔隙率下降,纤维排列较为紧密,从而使支架的强度提高;微观上,经乙醇处理后,PLGA分子间排列紧密,分子间作用力增大,也有利于支架强度的提高。

经乙醇处理后,PLGA管状支架的爆破强度已远高于人体正常血压,并超过人体静脉抗内压能力[(223±40.8) kPa^[9]];其缝合强力也大大超过了血

管移植时支架所需承受缝合强力的范围(0.8~1.5 N^[10])。

3 结语

(1) 通过静电纺丝法,以高速旋转的滚轴为收集装置,成功地构建了PLGA管状支架。当纺丝液质量分数为7%、滚轴转速为1500 r/min时,可制得纤维形貌规整、分布均匀,直径为(1660±218) nm、孔隙率为80.6%的PLGA管状支架。

(2) 乙醇处理前后,PLGA管状支架纤维均为非晶态结构;乙醇处理后,PLGA管状支架纤维直径增大,孔隙率减小,另外,分子间排列紧密,分子间作用力增大,导致PLGA管状支架的断裂强度、爆破强度和缝合强力均显著增大,并达到血管移植的要求。

参考文献

- [1] Deutsch M, Meinhart J, et al. Clinical autologous in vitro endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts in 100 patients: a 9-year experience[J]. Surgery, 1999,126:847-855.
- [2] Eiselt P, Kim BS, et al. Development of technologies aiding large-tissue engineering[J]. Bio-technology Progress, 1998, 14(1):134-140.
- [3] Duan B, Yuan X Y, et al. A nanofibrous composite membrane of PLGA-chitosan/PVA prepared by electrospinning [J]. European Polymer Journal, 2006, 42:2 013-2 022.
- [4] Young You, Byung-Moo Min, et al. In vitro degradation behavior of electrospun polyglycolide, polylactide, and poly (lactide-co-glycolide)[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2005, 95:193-200.
- [5] Li M Y, Mondrions M J, et al. Co-electrospun poly (lactide-co-glycolide), gelatin, and elastin blends for tissue engineering scaffolds [J]. J Biomed Mater Res, 2006, 79A:963-973.
- [6] Inanc B L, Arslan Y E, et al. Periodontal ligament cellular structures engineered with electrospun poly (DL-lactide-co-glycolide) nanofibrous membrane scaffolds[J]. J Biomed Mater Res, 2009, 90A:186-195.
- [7] C M Vaz, S Van Tuijl, C V C Bouten. Design of scaffolds for blood vessel tissue engineering using a multi-layering electrospinning technique [J]. Acta Biomaterialia, 2005,1(5):575-582.
- [8] Schaner P J, Martin N D, et al. Decellularized vein as a potential scaffold for vascular tissue engineering [J]. J Vasc Surg, 2004,40:146-153.
- [9] Kim Hm, Kokubo T, et al. Bioactive macroporous titanium surface layer on titanium substrate [J]. Journal of Biomedical Materials Research, 2000, 52:553-557.
- [10] Billiar K, Murray J, et al. Effects of carbodiimide crosslinking conditions on the physical properties of laminated intestinal submucosa [J]. J Biomed Mater Res, 2001, 56:101-108.

PP 和 EHPET 单组分的流变曲线可以确定合理的纺丝剪切速率在 $2\,000\text{ s}^{-1}$ 左右, 温度在 $260\sim 265\text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围内, 两者的黏度和弹性最接近。共混熔体的黏度随剪切速率的增加而降低, 且低于纯 PP 和 EHPET。随 EHPET 及相容剂含量的增加, 熔体黏度增加, 分散相的平均粒径变小, 流动性变差。

参考文献

[1] 章红.聚丙烯纤维的共混改性[J].合成纤维,1999,28(3):41-43.

[2] 梁志梅,谭赤兵,钱毅勤,张大省.易水解聚酯的合成及其水解性能[J].高分子学报,1999,(3):346-350.

[3] 李健,付中玉,张大省,田慕川.相容剂对 PP-EHPET 共混体系可纺性和相形态的影响[J].电子显微学报,2003,22(6):581-582.

[4] Heikens D, et al. Particle dimensions in PS/PE blends as a function of their melt viscosity and of the concentration of added craft copolymer[J]. Polymer,1977,(18):69.

[5] 金日光,舒艺文,励杭全.PVC/PP 共混体系分散相形态与流变性能关系的量子模型讨论[J].北京化工学院学报(自然科学版),1992,19(2):25-31.

Study on the Rheological Behaviour of PP/EHPET Blends

LI Jian, FU Zhong-yu, ZHANG Da-sheng

(Beijing Institute of Fashion Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: Rheological behavior of polypropylene (PP) and easy hydrolysis degradable polyester (EHPET) melt blends were studied. Effect of temperature, shear rate, interface interaction, the bulk rate of blend component and the morphological structure on the viscosity and non-Newtonian index were discussed. The result showed that within the limit of the spinning shear rate, the viscosity of blends decreased with the increase of shear rate, below that of the PP and EHPET. And increasing with the content of EHPET and the compatilizer, the viscosity increased, the smaller the mean diameter of the dispersed phase, the worse the fluidity.

Key word: easy hydrolysis degradable polyester, polypropylene, blend, rheological behavior, morphological

 ☞上接第 25 页

The Structure and Biomechanical Properties of the Electrospun PLGA Tubular Scaffold

LI Shuang-yan¹, WANG Shu-dong^{1,2}, ZHANG You-zhu¹, WANG Hong-wei¹, QIU Peng¹

(1. College of Textile and Clothing Engineering of Soochow University, Suzhou 215021, Jiangsu, China;

2. Department of Textile Engineering, Yancheng Textile Vocational Technology College, Yancheng, 224005, Jiangsu, China)

Abstract: The PLGA tubular scaffold ($d=6\text{ mm}$) was fabricated via electrospinning with biocompatible and biodegradable PLGA as the material, a high-speed rotating mandrel-type as the collector. The morphology, microstructure and biomechanical affected by technical parameters were investigated. The results showed that the PLGA tubular scaffolds with good morphology were obtained when spinning solution concentration was 7% and the rotating mandrel's speed was 1500 r/min. At the same time, the PLGA tubular scaffold's porosity was 80.6% and fiber diameter was $(1\,660\pm 218)\text{ nm}$. After organic alcohol treatment, the porosity of PLGA tubular scaffold decreased, its' glass temperature and thermal decomposition temperature increased, while PLGA tubular scaffold's thermal stability enhanced, the breaking intensity, burst pressure and suture strength of the PLGA tubular scaffolds were significantly improved.

Key words: electrospinning, PLGA, tubular scaffold, biomechanical property