

功能化医用聚氨酯弹性体制备及生物医用研究进展^{*}

张桢焱^{†,a,c} 刘琳^{†,a,c} 许东华^{a,c} 张若愚^{*,b}

石恒冲^{*,a,c} 栾世方^{a,c} 殷敬华^a

(^a中国科学院长春应用化学研究所 高分子物理与化学国家重点实验室 长春 130022)

(^b中科院宁波材料所所属慈溪生物医学工程研究所 医用植入材料浙江省工程研究中心 宁波 315300)

(^c中国科学技术大学 应用化学与工程学院 合肥 230026)

摘要 热塑性聚氨酯(TPU)弹性体因其良好的可加工性、机械性能和生物安全性而被广泛应用于生物医学领域。绝大部分 TPU 都由大分子二元醇软段以及异氰酸酯和小分子扩链剂形成的硬段组成,这两者分别提供基体的弹性与链网络的框架刚性。小分子扩链剂二元醇/胺和二异氰酸酯的结构设计是构建功能化 TPU 的主要途径。研究者根据特定临床应用场景和使用需求,设计和制备相应的功能化单体,并开发出相应的医用 TPU。本综述首先介绍了大分子二元醇、二异氰酸酯以及扩链剂的种类以及各自的特点,对其特有的微相分离结构做了介绍,并明晰了化学/物理结构与最终性能的关系。随后,综述了国内外 TPU 在生物医学领域的研究进展和应用,重点阐述了医用 TPU 在抗菌、抗凝血、耐水解耐氧化、自愈性以及可降解等方面的发展情况。最后,通过总结和分析医用 TPU 及其器械评价的相关标准,提出了产业化应用的关键问题,并展望了医用 TPU 未来的发展方向。

关键词 聚氨酯弹性体; 功能化改性; 大分子二元醇; 异氰酸酯; 生物医用材料

Research Progress in Preparation and Biomedical Application of Functional Medical Polyurethane Elastomers^{*}

Zhang, Zhenyan^{†,a,c} Liu, Lin^{†,a,c} Xu, Donghua^{a,c} Zhang, Ruoyu^{*,b}
Shi, Hengchong^{*,a,c} Luan, Shifang^{a,c} Yin, Jinghua^a

(^a State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China)

(^b Zhejiang Engineering Research Center for Biomedical Materials, Cixi Institute of Biomedical Engineering, Ningbo Institute of Materials Technology and Engineering, Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315300, China)

(^c College of Applied Chemistry and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

Abstract Thermoplastic polyurethane (TPU) elastomer is widely used in biomedical field because of its good processability, mechanical property and biocompatibility. Most TPUs are composed of macromolecular diols as soft segments, diisocyanate and chain extenders as hard segments, which provide the elasticity of the matrix and the framework rigidity of the chain network, respectively. The structural design of chain extender diol/ diamine and diisocyanate is the main method to construct functional TPUs. Researchers designed and prepared the functional monomers according to the specific clinical scene or usage requirements, and developed the corresponding medical TPUs. In this paper, the types and characteristics of macromolecular diols, diisocyanate and chain extenders are introduced. Their unique microphase separation structures are analyzed, and the relationship between the chemical/physical structure and the final performance is discussed. Then, the research progress and advanced applications of TPU in biomedicine at home and abroad are summarized. The applications of TPU as antibacterial, anticoagulant, hydrolytic and oxidation resistant, self-healing and degradable materials are emphasized. Finally, by summarizing and analyzing various standards of biomedical TPU and its device, the key problems of industrial application are put forward, and the future development direction of TPU is prospected.

Keywords polyurethane elastomer; functional modification; macromolecular diol; diisocyanate; biomedical materials

^{*} Dedicated to the 10th anniversary of the Youth Innovation Promotion Association, CAS.

^{*} E-mail: zhangruoyu@nimte.ac.cn; shihc@ciac.ac.cn

[†] These authors contributed equally to this work

Received December 28, 2021; published October 13, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 51973221, 51773218), National Key Research and Development Program of China (No. 2020YFC1106900), Production Demonstration Platform for Biomedical Materials of Ministry of Industry and Information Technology of China (No. TC190H3ZV/1), Chinese Academy of Sciences-Wego Group Hightech Research & Development Program, Ningbo Technological Innovation 2025 (Nos. 2020Z086, 2021Z070), and Major Science and Technology Innovation Project of Shandong Province (No. 2019JZZY011105).

^{*} 庆祝中国科学院青年创新促进会十年华诞.

项目受国家自然科学基金(Nos. 51973221, 51773218)、国家重点研发计划(No. 2020YFC1106900)、工信部生物医用材料生产示范平台(No. TC190H3ZV/1)、中科院威高计划、宁波市重大科技攻关(Nos. 2020Z086, 2021Z070)和山东省重大科技创新工程(No. 2019JZZY011105)资助。

1 引言

医用热塑性聚氨酯弹性体(TPU)的主链是由以聚酯、聚酯为代表的柔性链段(软段)及以二异氰酸酯和小分子扩链剂为代表的刚性链段(硬段)交替结合而成。通过对原料种类、配比组合及合成工艺的灵活调节,可制备出具有化学性能多样性以及物理结构复杂性的TPU材料,并能够使其具有广泛多变的力学性能(包括拉伸强度、压缩性能、撕裂强度、回弹性、耐磨性能、柔韧性等)和良好的生物相容性。更进一步可通过对其的性能调控以满足临床上的各种需求^[1]。自1967年Boretos和Pierce首次提出将聚氨酯用作生物材料以来,TPU已被广泛应用于各种医疗器械^[2],包括引导骨修复膜^[3]、心脏瓣膜^[4]、手术缝合线^[5]、植入类支架^[6]以及医用导管类器械等^[7]。目前全球每年生产的医用聚氨酯近60万吨^[8],这其中包括了不同化学结构的商品化医用聚氨酯弹性体,并可供不同生物医用领域使用(表1)。

1.1 TPU 优点

(1)优良的机械性能:TPU的机械性能与其结构密切相关。其主链通常由硬段和软段交替组成。但是由二异氰酸酯和小分子扩链剂组成的硬段与以大分子二元醇为主体的软段在热力学上不相容,因而会发生微相分离。TPU的结构特点使其具有良好柔韧性、回弹性、耐磨性等多种优异的机械性能。同时,可通过对TPU软、硬段的种类选择、比例调控等方法对其机械性能进行调节,使其满足不同的应用需求。

(2)良好的生物相容性:TPU的表面拓扑结构、硬/软段比例、结晶程度、疏水性、表面自由能等都会影响其生物相容性^[9-11]。通过对TPU的原料、配比的选择和调控,以及合成步骤、制备工艺的改进,可使其获得良好的生物相容性^[2]。

(3)加工成型多样性:TPU可通过多种常规加工工艺,例如流延、吹膜、注塑、挤出等进行加工,并制备出具有复杂结构的医疗器械。

与其他聚合物弹性体相比,TPU虽具有多种优点,但其仍存在一些性能缺陷并限制了它在某些生物医疗领域的应用。

1.2 TPU 局限性

(1)不受控的体内降解:作为生物材料,TPU在体内一定时间后,会发生包括由酸性或碱性催化引起的水解^[12-14]、酶解^[13,15]、以及体内氧化降解^[12]等行为,导致器械性能下降和寿命缩短。同时降解过程也会释放各种类型的分子,从而改变周围组织环境,引起局部炎症反应,并威胁人体健康。

(2)疏水性:生物材料表面的亲疏水性、电荷性质以及拓扑结构都会对细胞以及蛋白在材料表面的黏附、增殖和迁移产生影响。TPU表面的疏水性会促进包括细菌、蛋白、血细胞等在其表面的定植。在大多数情况下,蛋白通过非特异性吸附在TPU表面快速黏附,形成调理膜,为细胞提供黏附位点,同时也会加速表面血栓的形成。此外,细菌可以利用其自身疏水化学基团通过与表面的疏水相互作用粘附在TPU上。细菌粘附动力学的研究表明,聚氨酯表现出易受细菌定植的特性,从而使其具有较高的被感染风险^[16]。这给使用相关材料的患者带来了健康上的威胁以及经济上的负担。

因此,研究人员目前主要针对TPU存在的局限性以及生物医学领域需求的多样性,通过对聚氨酯原料种类、合成过程以及表面性能进行调控,制备不同的新型TPU,使其具备耐水解、耐氧化、抗菌、抗血栓、可自修复等功能,以满足在生物医用领域中的不同需求。在本综述中,我们首先阐述医用TPU的化学和物理结构,同时结合实际临床应用需求,介绍新型功能化TPU的设计、制备方法及应用,并对医用TPU及相关器械评价标准进行总结分析。最后展望了医用TPU的发展趋势,以期为研究人员在医用TPU的研究和相关医疗器械的开发提供新的思路。

表1 部分商品化的医用TPU

Table 1 Part of commercial medical TPU

生产厂家	名称	大分子二元醇类型	异氰酸酯类型	硬度范围	应用
Bayer	Texin®	聚醚型	芳香族	70A~76D	血液接触类医用导管
	Tecophilic™	聚醚型	脂肪族	70A~60D	伤口护理
	Tecobax™	聚醚型	脂肪族	25D~45D	泌尿系统相关导管
	Tecoflex™	聚醚型	脂肪族	72A~83D	泌尿系统相关器械、血液接触类医用导管
Lubrizol	Carbothane™	聚酯型	脂肪族、芳香族	70A~71D	心脏泵、心血管导管、泌尿系统相关器械、血液接触类医用导管
	Tecothane™	聚醚型	芳香族	62A~84D	心脏泵、心血管导管、牙科器械、泌尿系统相关器械、血液接触类医用导管
	Pellethane®	聚醚型和聚酯型	芳香族	81A~76D	心脏泵、心血管导管、牙科器械、泌尿科设备、血液接触类医用导管、伤口护理
Ethicon	Biomer®	聚醚型	芳香族		人工心脏泵平滑膜、血管移植术

表2 几种常见大分子二元醇基 TPU 对比^[18]Table 2 Comparison of several common macromolecular diols-based TPU^[18]

多元醇种类	优势	缺点
聚乙(丙)二醇	水解稳定性、柔韧性好	易氧化, 热稳定性差, 机械强度较低
聚四氢呋喃二元醇	水解稳定性好, 模量较高	易氧化
脂肪族聚酯二元醇	耐氧化, 模量高	水解稳定性较差
芳香族聚酯多元醇	高刚度, 阻燃性好	柔韧性差
聚碳酸酯二元醇	耐水解, 耐氧化, 机械强度、模量高	柔顺性差

二醇甲基丙二醇、二乙二醇等)和芳香族二胺(3,3'-二氯-4,4'-二氨基二苯甲烷、二乙基甲苯二胺等). 由于脂肪族二胺反应活性高, 反应速率不易控制, 因此很少被用于 TPU 合成. 如果合成路线中不添加扩链剂, 则形成的 TPU 产物往往机械性能较差, 且可能不存在微相分离现象^[22].

小分子二胺与端异氰酸酯预聚物反应会生成脲基. 如果此时异氰酸酯过量, 且反应温度较高, 就很容易生成缩二脲的支化或交联结构. 因此扩链剂与异氰酸酯基团的化学计量比必须计算精确并严格控制反应温度.

2.2 TPU 聚集态结构

由于 TPU 中软硬段之间的溶解度参数和内聚能密度不同, TPU 会发生硬段和软段的微相分离^[23], 并形成相应的软相区与硬相区, 如图 1 所示. 硬相区通常是基于刚性二异氰酸酯和扩链剂, 而软相区主要是基于柔性的长链大分子二元醇^[12]. 硬段间通过氢键作用在 TPU 中起到物理交联点的作用. 硬段的含量将直接影响 TPU 的结晶温度、分解温度、撕裂强度以及硬度等. 而软相区为 TPU 提供耐低温性能、较高的断裂伸长率和良好的弹性^[24]. 相比于二元醇, 二元胺类扩链剂合成的脲基 TPU 中, 硬段与软段之间溶解度参数差异更大, 相容性更差. 这也使得脲基 TPU 比氨基甲酸酯基 TPU 更容易发生微相分离^[25].

3 功能化 TPU 的制备方法及应用

3.1 抗菌型 TPU 的设计及应用

由于 TPU 本身的疏水性, 细菌易粘附在 TPU 表面, 定植后会形成特有微环境并增殖成菌落, 最终形成难以去除的生物膜, 生物膜中的细菌耐药性比正常细菌高出 1000 倍^[26]. 目前 TPU 的抗菌策略主要有两种: 第一种是在 TPU 主链或表面引入杀菌组分, 通过接触或释放杀菌组分以破坏细菌结构, 抑制细菌滋生. 第二种是通过在 TPU 主链或表面引入亲水或疏水官能团, 构建高、低表面能表面, 抑制细菌在 TPU 表面黏附. 以下将对两种策略及研究进展进行简要论述.

3.1.1 杀菌型 TPU 的构建

杀菌型 TPU 的核心是在 TPU 主链或材料表面负载季铵盐^[27-29]、胍盐^[30]、金属离子^[31-33]、抗菌肽^[34-35]以及抗生素等杀菌组分, 通过释放或直接接触的方式杀死与

TPU 表面有接触的细菌, 从而起到预防感染的目的.

构建抗菌功能化多元醇, 将杀菌组分引入聚氨酯主链的方法已经得到广泛研究. Liu 等^[36]在聚氨酯主链上引入含长烷基链的季铵盐基团(QAS), 制备了抗菌剂封端的聚氨酯(TAPU)和嵌段型抗菌聚氨酯(BAPU), 抗菌实验结果表明 BAPU 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌的杀菌率分别为 86.0%、78.3%和 70.4%, TAPU 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌的杀菌率分别为 89.7%、81.2%和 72.1%.

TPU 材料及器械通过表面接枝、涂覆杀菌组分, 可有效降低 TPU 类器械因细菌引发的感染. 栾世方与石恒冲等^[37-39]为了改善 TPU 类医用导管器械抗菌性能, 开发了一系列生物相容性好、无基底依赖性的抗菌功能聚电解质复合物涂层. 首先通过一步静电组装方式分别制备了聚胍/硬脂酸钠^[37]、聚赖氨酸/双(2-乙己基)磺基丁二酸钠^[38]、单宁酸/季铵盐(图 3)^[39]复合物. 三种复合物可溶解于有机试剂并且不溶于水, 涂层表面可以有效杀死 TPU 医用导管内、外腔表面黏附的细菌, 防止因形成生物膜造成的器械失效, 该方法简单高效, 为 TPU 类器械表面抗菌改性提供了新思路. 此外, 目前针对聚氨酯类医疗器械已经有公司开发出商用抗感染医用涂层, 如杰美特公司的 jGuard™ 释放抗菌剂型抗菌涂层和百赛飞公司的 SurfUnbac®抗菌涂层.

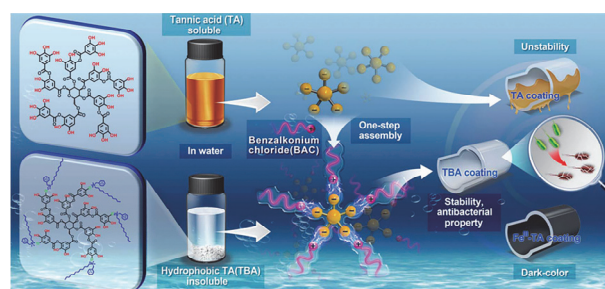


图3 TPU 医用导管表面的单宁酸/季铵盐复合物涂层构建^[39]. 已获得参考文献^[39]的转载许可, 版权所有© 2019, Royal Society of Chemistry

Figure 3 Schematic of tannic acid/QAC complex coating on the surface of TPU medical catheter^[39]. Reprinted with permission from Ref. [39]. Copyright © 2019, Royal Society of Chemistry

3.1.2 抗黏附型 TPU 的构建

与杀菌型 TPU 设计思路类似, 抗细菌黏附表面也主要通过 TPU 主链或材料表面引入功能基团, 以减少 TPU 与细菌的相互作用^[40]. 常用于构建抗细菌黏附

的活性成分包括聚乙二醇^[41]、两性离子化合物^[42]以及含氟基团^[43]等。

两性离子聚合物同时具有阴离子和阳离子基团, 总体呈现电荷中性^[44]。常见的两性离子基团包括羧酸盐、磺酸盐和磷酸盐等。由于离子溶剂化会形成较强的水合层, 两性离子材料与其他抗污材料相比, 具有更优异的抗污染性能^[45-47], 因此基于两性离子基团构建抗黏附 TPU 成为解决 TPU 类器械细菌感染问题的可行方法^[48-49]。Becker 等^[50]将含磺酸盐基团结构的硫醇接枝到烯丙基醚功能化的 TPU 表面, 研究了两性离子在抗生物黏附 TPU 导管中的潜在应用, 对于两性离子功能化的 TPU 表面铜绿假单胞菌和表皮葡萄球菌黏附数量分别降低了 40% 和 50% 左右(图 4)。

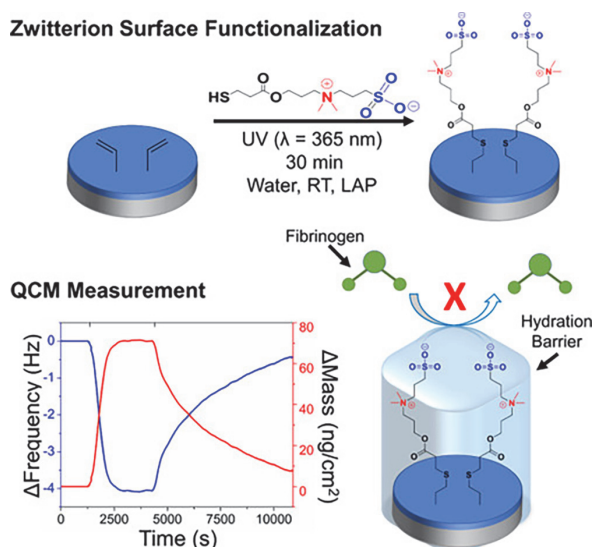


图 4 两性离子功能化 TPU 表面^[50]。已获得参考文献^[50]的转载许可, 版权所有© 2020, American Chemical Society
Figure 4 Surface functionalization of TPU with zwitterion compound^[50]. Reprinted with permission from Ref. [50]. Copyright © 2020, American Chemical Society

与高度亲水的两性离子功能化 TPU 相对应, 高度疏水的氟化 TPU 具有低表面张力、高抗水性和抗溶剂性, 从另一个角度实现了抗细菌黏附^[51-52]。Luo 等^[52]设计了一种新型的含氟烷基二元醇, 并将其与分子量 2000 的聚四氢呋喃、二苯基甲烷二异氰酸酯(MDI)一起合成预聚体, 随后用 1,4-丁二醇作扩链剂, 最终制备了不同氟烷基侧链含量的聚氨酯。随着含氟扩链剂掺入量的增加, 微相分离程度增加, 聚氨酯抗细菌粘附性能也随之增强。

3.2 抗凝血功能 TPU 的设计及应用

由于 TPU 表现出相对优良的机械性能以及良好的生物相容性, 目前已被广泛应用于血液接触类器械, 例如心脏瓣膜、人工心脏辅助装置、血管支架以及医用导管等。然而, 血液防御机制的激活对血液接触类器械的设计和性能提出了挑战^[53]。血浆蛋白、凝血级联、补体

系统、细胞炎症机制和血小板的激活会促使血栓在材料表面形成。由材料表面诱发的血栓是目前医用 TPU 材料在临床应用的主要障碍之一。近年来, 如何提高 TPU 材料血液相容性, 降低由 TPU 材料诱发的血栓形成概率成为了研究人员关注的重点。

基于对器械表面血栓形成的过程以及原理的研究, 研究人员提出蛋白质在材料表面的吸附是血栓形成的初始阶段。随后, 血小板将通过其表面糖蛋白与黏附在表面的血浆蛋白和血管血友病因子(VWF)的作用黏附在生物材料表面, 并通过多种途径被激活。同时, 蛋白质还可与血小板上的糖蛋白 IIb/IIIa 受体结合, 促进血小板聚集。此外, 内源性以及外源性凝血级联直接或间接地被生物材料启动, 介导纤维蛋白形成以及血小板激活, 最终导致血栓的形成(图 5)^[54-55]。因此, 抑制血栓相关蛋白的黏附以及凝血级联的激活是避免血栓形成的关键。

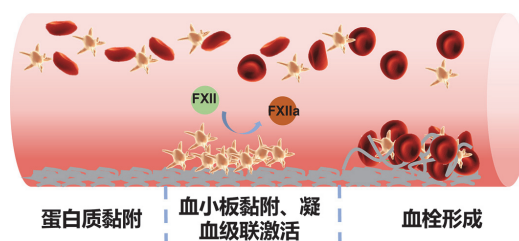


图 5 血栓形成过程示意图。参考文献^[55]

Figure 5 Schematic diagram of thrombosis formation process. Redrawn according to Ref. [55]

3.2.1 抗蛋白黏附 TPU 的构建

在水溶液中, 蛋白质可以通过氢键和静电作用与水分子保持一定的构象, 但当其接触到表面则会发生构象的变化, 并导致体系的吉布斯自由能升高。随着蛋白质的吸附到达一定程度, 则又会发生新的相互作用, 并导致吉布斯自由能的降低。整体来看, 蛋白质的吸附过程是体系的吉布斯自由能先升高后降低的过程。由于不同表面具有不同表面能, 蛋白质在不同表面黏附所需的能量呈现多样性^[56]。因此, 与疏水性抗黏附表面相比较, 亲水性表面的抗蛋白黏附性能更加优异^[56-57]。

以磺酸盐基团为代表的两性离子物质也被用来制备抗黏附 TPU, 两性离子聚合物可以通过静电作用形成水化层。与主要通过氢键形成水化层从而具有抗粘性质的聚乙二醇(PEG)相比较, 两性离子材料通过静电作用形成水化层, 这种静电作用较氢键作用强, 从而产生密度更大、吸附更紧的水化层^[58]。同时, 两性离子还可以弥补 PEG 类物质在体内易被氧化分解的不足^[49]。Wagner 等^[59]将含有磺酸盐基团(SB)的二元醇加入至聚合物主干, 制备了可抗血栓黏附的 TPU。同时, 还可以通过改变合成中所使用的二元醇的物质的量比调控聚合物中磺酸盐基团含量, 从而进一步调控 TPU 的机械和抗血栓性能。除了在 TPU 制备过程中对其进行

原料改性或添加功能性添加剂外,通过对 TPU 材料表面进行改性也是制备抗黏附 TPU 常见的方法之一. Smith 等^[60]通过氧化还原聚合的方法构建了接枝有聚磺酸甜菜碱(polySB)的 TPU 表面(图 6). 红外分析证明 polySB 可对经外周静脉中心静脉导管(PICC)管内腔及外壁表面进行改性. polySB 改性的 PICC 在血浆中浸泡 60 d 仍具有优异抗血栓性能. 同时,急性犬植入模型证明改性的 PICC 具有优异的抗血栓性能.

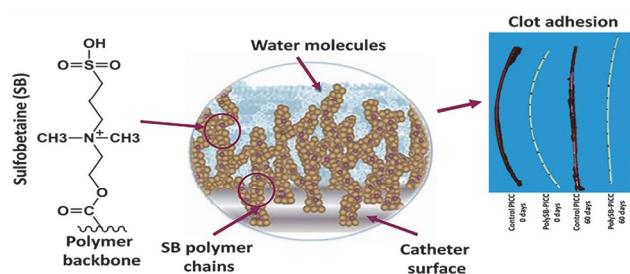


图 6 PolySB 改性 TPU 构建抗血栓表面示意图^[60]. 已获得参考文献[60]的转载许可, 版权所有© 2012, American Association for the Advancement of Science

Figure 6 Schematic of PolySB modification of TPU surface for anti-thrombus^[60]. Reprinted with permission from Ref. [60]. Copyright © 2012, American Association for the Advancement of Science

3.2.2 肝素功能化 TPU

凝血因子是一组结构相似的丝氨酸蛋白酶,在血管无损伤时作为不活跃的酶原随血液循环,一旦血管受到损伤凝血因子即会被触发,并以连续的级联式方式被激活,最终促进形成纤维蛋白凝块^[53]. 凝血因子的一个关键抑制剂是血浆丝氨酸蛋白酶抑制剂抗凝血酶(AT). AT 可结合多种包括凝血酶、FXa、FIXa、FXIa 和 FXIIa 在内的凝血因子,并不可逆地抑制其活性^[61]. AT 介导的凝血因子抑制发生的速度相对较慢,但可通过与肝素结合而加速(图 7)^[62-63]. 因此,针对凝血级联的激活,通过肝素等抗凝物质改性的 TPU 具有抗血栓的功效.

与游离的肝素相比,固定化肝素还可通过抗凝血酶 III 介导的途径阻碍凝血酶的初始接触激活,因此具有更好的抗凝性能. Yan 等^[64]将肝素和 TPU 混合,开发出具有更卓越抗血栓形成和生物相容性的小口径静脉移植植物. 共价偶联肝素表面虽然提高了肝素的稳定性,但也往往降低了肝素的活性. 而利用非共价结合的方法来制备肝素改性表面,可保持肝素较高的生物活性^[65]. Yang 等^[66]以二异氰酸亚甲基二苯酯为硬链段,聚碳酸酯二醇为软链段,2,2-双(羟甲基)丙酸为扩链剂,通过两步反应合成带有侧羧基的 TPU. 随后利用肝素的羟基与 TPU 表面的羧基共价结合,制备出具有抗凝血活性的肝素功能化 TPU 表面.

3.3 耐水解、耐氧化生物医用 TPU 的设计及应用

由于 TPU 分子链上存在的酯基、氨基甲酸酯基和脲基基团,人体内的复杂水环境会导致 TPU 分子链的不可控水解. 巨噬细胞所释放的 H^+ 、酶以及体内自由基

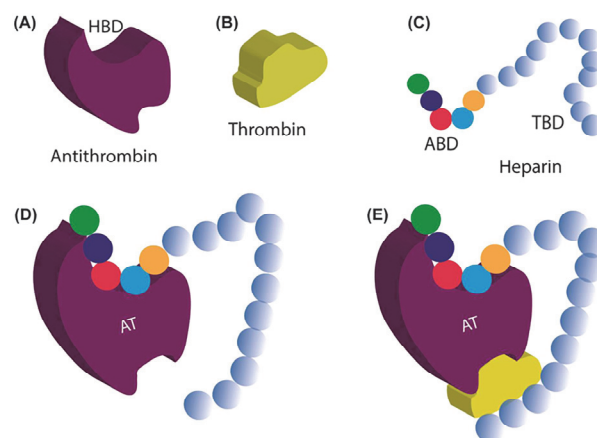


图 7 肝素抗凝血机理: (A)抗凝血酶, (B)凝血酶, (C)长链肝素, (D)肝素五糖与抗凝血酶的结合, (E)肝素与凝血酶、抗凝血酶三元复合物的形成^[63]. 已获得参考文献[63]的转载许可, 版权所有© 2018, Wiley

Figure 7 Anticoagulation mechanism of heparin: (A) antithrombin, (B) thrombin, (C) long chain heparin, (D) binding of heparin pentasaccharide with the antithrombin, and (E) formation of ternary complex of heparin with thrombin and antithrombin^[63]. Reprinted with permission from Ref. [63]. Copyright © 2018, Wiley

等氧化介质易造成 TPU 的氧化降解. 上述的水解和氧化反应会造成医用 TPU 分子链降解, 致使其力学性能降低, 并导致其很难应用到长期植/介入人体环境的器械. 本部分主要介绍医用 TPU 不可控水解和氧化机制的影响因素, 为医用 TPU 在长期可植/介入器械应用提供参考, 比如血管导管和移植植物、心室辅助装置、人工膀胱、人工心脏隔膜、全人工心脏、动静脉分流器、起搏器导线等.

3.3.1 耐水解 TPU 的设计与合成

(1) TPU 水解机制及对性能的影响

图 8 为聚酯型聚氨酯的水解反应式^[67]. 水与聚氨酯链中的羧酸酯基团发生水解反应, 产生两条较短的链, 一个链以羟基($-OH$)作为链端, 而降解的另一个链端是羧酸($-COOH$). 由于降解产物整体呈酸性, 因此这种酸性会进一步自催化加速其他聚酯链段的水解.

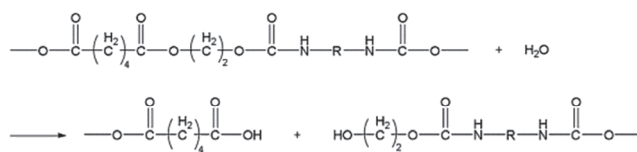


图 8 聚酯型聚氨酯的水解反应^[67]. 已获得参考文献[67]的转载许可, 版权所有© 1973, Wiley

Figure 8 Hydrolysis reaction of poly(ester-urethane)^[67]. Reprinted with permission from Ref. [67]. Copyright © 1973, Wiley

另外, TPU 中氨基甲酸酯键也可以被水解产生醇、胺和二氧化碳^[67]. 然而, 由于酯键的水解速度比氨基甲酸酯键快一个数量级^[68], 因此对于聚酯型 TPU 来说, 除非在其链中包含特殊的空间位阻阻止酯键水解, 否则其水解主要发生在酯键上.

另一方面, 聚醚型 TPU 的水解则通常发生在氨基甲酸酯键上, 如图 9 所示. Hillmyer 等^[69]研究了商品化聚醚型 TPU (Elasthane™ 80 A, DSM Biomedical)在中性 pH 值和脱氧磷酸盐缓冲液(PBS)中及 37~85 °C 的温度范围内的体外水解. 研究发现, 唯一明显的主链断裂发生在氨基甲酸酯键上.

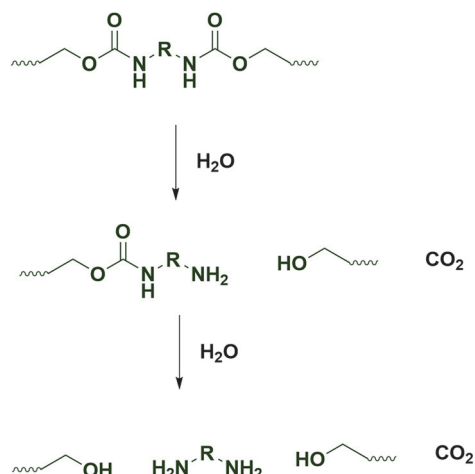


图 9 聚醚型聚氨酯水解反应
Figure 9 Hydrolysis of poly(ether-urethane)

(2)影响 TPU 水解的因素及耐水解 TPU 的制备策略

(i)大分子二元醇种类的影响

聚醚型聚氨酯的耐水解性能优于聚酯型聚氨酯, 这主要是由于聚醚比聚酯更耐水解降解. Li 等^[70]制备了由聚[(R)-3-羟基丁酸酯] (PHB)、聚丙二醇、聚乙二醇三组分多嵌段聚氨酯, 并研究了在 37 °C 下和 pH 为 7.4 的 PBS 缓冲液中长达 6 个月的水解降解. 结果表明, PHB 链段的酯主链键被随机断链破坏, 导致分子量降低.

聚异丁烯基(PIB)聚氨酯表现出优异的耐水解稳定性, 且通常优于其他类型的聚氨酯, 如聚醚型、聚酯型、聚碳酸酯型、有机硅/聚醚型聚氨酯^[71]. 聚异丁烯基聚氨酯出色的耐水解性可归因于聚异丁烯软段的连续性、非极性以及化学惰性, 它是水或其他物质扩散的有效屏障并且可以包裹易水解部位如氨基甲酸酯键^[72].

(ii)疏水性

聚氨酯的亲疏水性对其水解稳定性起着重要作用, 如随着大分子二元醇中亚甲基含量增加, 获得的聚氨酯更具疏水性和耐水解能力. Schindhelm 等^[73]基于 4,4'-MDI、1,4-丁二醇和聚醚二元醇(聚己二醇、聚辛二醇和聚癸二醇)制备了 TPU. 在 100 °C 下将其与聚四氢呋喃聚氨酯同时放置在中性、酸(2 mol/L HCl)和碱性(5 mol/L NaOH)溶液条件下, 并评价它们的机械性能和水解稳定性. 结果表明, 疏水性聚氨酯具有更好的耐水解性.

(iii)氢键和结晶

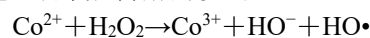
TPU 硬段中的氨基甲酸酯基团之间, 以及它们与醚、酯基团之间, 都会形成氢键, 同时也促进结晶结构

的形成. 这些微观作用力和结构, 都会增强分子链间作用力, 导致更慢的水解降解和更低的吸水率. Thomas 等^[74]使用 4,4-二异氰酸酯二环己基甲烷(HMDI)、羟基封端的聚丁二烯(HTPBD)以及间苯二胺(PDA)合成无醚键的聚氨酯-脲(PUU), 并在林格氏溶液和磷酸盐缓冲溶液的体外条件下, 研究了该聚合物的水解稳定性. 并将其稳定性与用 HMDI、HTPBD 和 1,4-丁二醇制备的氨基甲酸酯基聚氨酯的水解稳定性进行了比较. 与 PUU 相比, 氨基甲酸酯基聚氨酯的拉伸性能、硬度和表面性能发生了明显变化, 而 PUU 则表现的相对稳定. 这说明 PUU 中高度有序的脲基硬链段, 提高了氢键作用, 并增强了对水解的抵抗能力.

3.3.2 耐水解 TPU 的设计与合成

(1) TPU 氧化机制

TPU 材料/器械植/介入体内后, 会诱发炎症反应, 导致白细胞、巨噬细胞等粘附于材料表面, 这些细胞会释放出氧化自由基, 夺取聚氨酯中亚甲基的 H 原子, 从而引发聚氨酯的链降解. 另外, 用作植入物的聚氨酯会发生金属离子氧化, 该机制涉及导体金属与过氧化氢之间的相互作用^[75]. 如在使用起搏器导线的情况下, 过氧化氢是异物反应的炎症细胞产物, 其与外导体线圈会发生 Haber-Weiss 反应, 产生 HO•并腐蚀金属. HO•被认为是生物系统中最强的氧化剂, 而 H₂O₂/CoCl₂ 则被认为是加速生物氧化降解的优选组合.



聚醚型和聚碳酸酯型聚氨酯中软段链和硬段链与所粘附的白细胞、巨噬细胞或 H₂O₂/CoCl₂ 系统所释放的活性氧发生氧化降解反应^[76], 其中聚醚型聚氨酯氧化降解主要与软段链的氧化攻击有关. 活性氧物质从聚醚软段链中夺取 α-亚甲基中的一个氢原子, 而羟基自由基与碳自由基的加成形成半缩醛, 并进一步氧化成酯. 这样, 酯的水解会导致软链断链并形成端羧酸, 同时一小部分链自由基也会与其他链自由基结合, 最终导致分子链交联. 另一方面, 活性氧物质从聚碳酸酯软段中提取 α-亚甲基氢原子, 并进一步反应形成半缩醛以及氧化成酯, 最后酯的酸水解导致聚碳酸酯断链并形成醇和羧酸. 聚碳酸酯型和聚醚型聚氨酯中的硬段链, 在足够时间内也可能受到活性氧的作用而发生降解, 氧自由基从氨基甲酸酯处提取一个 α-亚甲基氢原子, HO•与链自由基结合形成高反应性的羰基半缩醛. 而羰基半缩醛的氧化水解会导致断链并形成不稳定的氨基甲酸和羧酸端基, 这样氨基甲酸就很容易脱羧形成游离胺.

Zhao 等^[77]发现在巨噬细胞粘附部位的聚氨酯表面出现裂纹, 而其它部位并未出现降解裂纹. 采用微区表面衰减红外分析技术可以发现, 粘附区表面红外光谱与其它部位有明显不同. 其中软段醚键与氨酯醚键的比例下降, 软段聚四氢呋喃链段的亚甲基峰 1364 cm⁻¹ 减弱, 1670 cm⁻¹ 和 1255 cm⁻¹ 处出现新峰, 表明有酸、醇等降

解产物生成,由此推断软段醚键的亚甲基为易降解部位。

(2)影响 TPU 氧化的因素及其抗氧化策略

聚碳酸酯型聚氨酯的抗氧化稳定性优于聚醚型聚氨酯。Hiltner 等^[76]研究了商品化的聚醚型聚氨酯(Elasthane™ 80 A)和聚碳酸酯型聚氨酯(Bionate® 80 A)在 20% H₂O₂/0.1 mol/L CoCl₂ 溶液中长达 24 d 的体外氧化降解。结果表明,聚碳酸酯型聚氨酯降解较少并且降解的表面层比聚醚型聚氨酯更薄。聚碳酸酯型聚氨酯较好的氧化稳定性主要归因于其稳定的碳酸酯键。

Faust 等^[78]使用聚异丁烯二元醇(PIB)和聚四氢呋喃作为软链段,MDI 和 1,4-丁二醇作为硬链段,合成了基于 PIB 的 TPU。并在 50 °C 下 0.1 mol/L CoCl₂ 和 20% H₂O₂ 溶液中评估了其氧化稳定性。与商品化对照物 Pellethane™ 2363-55D 和 2363-80A 相比,经过体外氧化 12 周后,基于 PIB 的聚氨酯的重量减轻了 6%~10%,而 Pellethane™ 聚氨酯在约 9 周内完全降解。12 周后基于 PIB 的聚氨酯拉伸强度下降 10%~30%,而 Pellethane™ 聚氨酯的拉伸强度下降 100%。扫描电子显微镜(SEM)的结果显示,在 2 周后 Pellethane™ 聚氨酯出现严重开裂,而基于 PIB 的聚氨酯则表现出连续的表面形态。重量损失、拉伸强度和 SEM 的实验结果表明基于 PIB 的聚氨酯表现出较好的氧化稳定性。

添加抗氧化稳定剂可以有效抑制 TPU 的体内或体外降解。Hiltner 等^[79]研究结果表明,维生素 E 可以为聚醚聚氨酯弹性体提供比 Santowhite® 抗氧化剂更有效的抗氧化能力。

3.4 自修复 TPU 的制备及应用

近年来,基于动态键的自修复材料发展非常迅速。很多动态键的特征是其在较低能量激发下,即可完成化学键的断链与新键再生^[80]。因此,含有这类动态键的高分子材料往往具有热塑性与热固性转变的能力和自修复伤痕的能力等。聚氨酯因其灵活的化学结构设计,使得自修复 TPU 成为动态键材料里很受人瞩目的一类材料。然而,这里很容易被忽略的是通过物理过程也能够实现自修复的材料。例如,有一些自修复能力较强的聚氨酯材料,是依靠氢键等非共价键实现了有效的自愈合^[81-82]。

(1)含脲基自修复聚氨酯

脲-氨基甲酸酯基团(—C=N—OCONH—)由氨基甲酸酯基团和亚胺基团组成。亚胺键的强吸电子性使该基团不稳定,受热后易分解成脲和异氰酸酯,进而生成脲-氨基甲酸酯基团^[83]。近年来,脲-氨基甲酸酯基团被引入到聚合物链中,用于构筑自修复聚合物,并显示出优异的性能。游正伟等^[84]开发了一种具有室温自愈合能力的响应型聚二甲基乙二脲-氨基甲酸酯弹性体(PDOU),并通过宏观自主驱动组装策略(MDHA),实现智能化的复杂驱动。PDOU 中的动态脲-氨基甲酸酯

基团和可逆氢键决定材料的交联程度和形状可自由设计,并且无需外部刺激,在室温下即可表现出自愈合特性。

(2)含二硫键自修复聚氨酯

二硫键可以在光、热或还原剂作用下发生可逆重排反应,这种可逆转化可以在相对温和的条件下进行,因此也被引入自修复聚合物的研究中^[85]。张超群等^[86]报道了用动态共价化学反应构建植物油基高分子材料,从中获得的聚氨酯材料,可以通过动态键的断裂来实现从体型聚氨酯到线形聚氨酯的转变。通过二硫键制备的高强度蓖麻油基聚氨酯,具有高达 38 MPa 的拉伸强度和优异的自修复效率。聚氨酯内的二硫动态键和氢键作用使这类水性聚氨酯具有传统三维网络聚合物无法媲美的自愈合和可重复加工性。经过四次重复加工的蓖麻油基聚氨酯薄膜仍可基本保持初始的机械性能。

(3)金属配位键自修复聚氨酯

金属配位键是金属离子与有机配体间的作用力,它的键能介于氢键和共价键之间。贾旭东和鲍哲南等^[87]基于金属离子配位键开发了一种可修复型的聚氨酯电容式传感器。研究者构建含姜黄素与铜离子动态金属配位键和动态氢键复合的双重动态交联结构的聚氨酯,实现了兼具弹性性能和高效自修复性能的聚氨酯弹性体材料。动态交联后的 TPU,其拉伸断裂强度可达 1.8 MPa。在拉伸到自身长度的五倍后,仍然能在 30 min 内恢复到初始的长度状态。将 TPU 薄膜切断后拼接,在室温下 48 h 后即可达到 98% 的修复效率。

(4)超分子自修复聚氨酯

不同于上述的动态化学键,物理自修复主要通过非共价键作用和高分子链的扩散来实现。其中,超分子作用力被较为广泛地应用于自修复材料中。例如带有四重氢键的脲基吡啶酮(UPy)结构被广泛应用于各类自修复材料体系,也带来了不逊于化学自修复的能力^[82]。张若愚等^[88]利用羰基作为电子供体基团(Donor, D 型结构),利用酰亚胺环为电子受体基团(Acceptor, A 型结构),并将这两种结构作为扩链剂,构建了 D 结构与 A 结构相互穿插的主链(DA-PU),如图 10 所示。通过这样的分子结构设计,能够实现分子链在溶液和本体状态下的折叠。基于此种分子设计得到的 TPU,不仅具有常规的自愈合能力,也具有修复微观结构与力学性能的特点。例如,将 DA-PU 样条拉伸到 1200% 应变并维持 20 h,其回复率下降到了 35.7%。但将样条放置在 60 °C 的热台后,样条的长度可快速回缩为原始长度的 89.3%,并且力学性能得到了较好的修复。

3.5 可降解 TPU 的制备及应用

如前所述,在聚氨酯弹性体中实现可降解功能,主要是通过引入可降解的聚酯软段来实现的^[89]。常用的聚酯软段包括左旋聚乳酸(PLLA),聚己内酯(PCL),聚衣康酸酯(IA),以及长碳链聚酯,如聚己二酸丁二醇酯

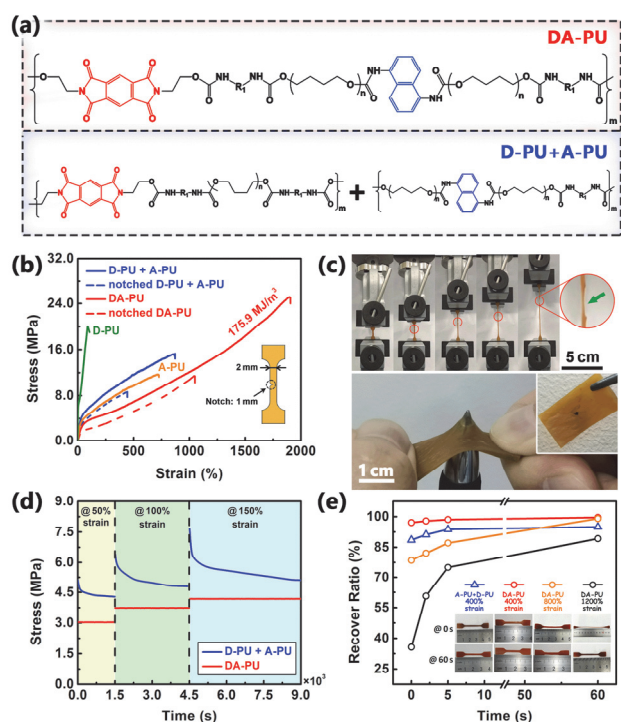


图 10 超分子自修复聚氨酯材料^[88]. 已获得参考文献[88]的转载许可, 版权所有© 2021 Wiley

Figure 10 Supramolecular self-healing polyurethane materials^[88]. Reprinted with permission from Ref. [88]. Copyright © 2021 Wiley

(PBA)等^[90]. 此外, 也有少数的聚酯型聚氨酯能够实现降解. 例如, 采用聚乙二醇(PEG)为软段的聚氨酯材料也能够实现降解. 虽然作为植入物材料时, 聚氨酯的不可控水解和氧化降解是我们应该尽力避免的. 但是, 经过设计的可控降解 TPU 材料, 在很多医用和健康领域中具有重要的意义和广泛的应用前景. 例如, 柔性健康类电子器件的迅速发展, 也使得可降解 TPU 的应用更具现实意义. 以往的综述和文献已对传统的体内可降解 TPU 材料作了较为充分的论述. 因此在本综述中, 我们主要关注近年来可降解聚氨酯弹性体材料在体内与体外的创新性应用. 截至目前, 虽然这一部分的研究内容依然很少, 但是可控的可降解 TPU 代表了未来的重要发展趋势和方向.

3.5.1 新型体内可降解的 TPU 材料

游正伟等^[91]利用丁二酮肟(DMG)、牛胰腺胆固醇酯酶丙三醇以及聚四氢呋喃(PTMG)和异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)等单体, 合成了交联型可生物降解的自愈合聚氨酯弹性体材料(SHEs). 其可降解性主要来源于肟-氨基甲酸酯键的水解. 实验表明, 所有的 SHEs 样品都能够发生在 PBS 缓冲溶液中发生生物降解行为. 此外, 得益于聚氨酯软硬段比例可调的优势, 该类材料具有灵活可调的机械强度. 其拉伸强度可在 33 kPa 到 4.383 MPa 之间, 拉伸模量可在 172 kPa 到 3.724 MPa 之间进行灵活调节. 利用这样的优势, 该团队在主动脉搏治疗、神经接合和

骨固定等几个方面进行了示范性的应用. SHEs 的出现可以避免手术缝合过程, 实现了手术过程中材料的实时成形. SHEs 材料可以代替缝合线和金属丝在传统腹主动脉瘤、神经接合和胸骨固定手术中的应用, 有效避免了手术对病变部位及周围组织的二次损伤, 大大简化手术过程, 提高了手术效率.

该工作的最大亮点在于, 首次对可降解、可自愈合的 TPU 材料进行了体内治疗的示范性的应用研究. 其体内环境中的可自愈合能力赋予 SHEs 材料在动脉瘤抑制和神经接合等治疗中的独有优势. 而优异的可生物降解能力又为将来的临床应用打下了扎实的基础.

3.5.2 条件控制的可降解 TPU 及其在柔性电子方面的应用

柔性电子设备目前已经广泛应用于人体心电、心率、脉搏、体温、血糖、血压、血氧和体液等智能医疗监测设备, 设计条件控制的可降解 TPU 可以有效避免医疗废弃物对环境的威胁.

张若愚等^[92]利用可降解的聚己内酯(PCL)以及聚己二酸丁二醇酯(PBA)作为软段, 制备了可降解的聚酯型 TPU. 因为采用了含有二硫键的扩链剂双(4-羟基)二苯二硫醚(HPS), 所以该 TPU 也具有自修复性能. 不同于常见的无定形聚酯软相区(如聚四氢呋喃醚相区), 聚酯软段所形成的软相区中往往包含结晶结构, 因此其力学强度等性能更优于聚酯型聚氨酯弹性体. 聚酯的结晶行为受到聚酯段分子结构、分子量和总含量等因素的影响, 而结晶度也会反过来影响力学和可降解性能. PCL 与 PBA 是两种可以降解的聚酯材料, 且均可结晶. 但两者的结晶能力以及力学强度差异较大, PCL 相对较软而 PBA 则相对刚硬. 这两种组分正好可以作为调控可降解聚氨酯弹性体力学性能和可降解能力的有力工具. 在 pH 值为 14 的碱性溶液中, 该种混合聚酯软段的聚氨酯弹性体(AL-PU)可以实现快速的降解. 而在正常使用过程中, AL-PU 能够保持良好的服役性能. 例如, 在经过人造加速氙灯老化测试箱中的 12 d 加速老化后, AL-PU 的各方面性能, 包括自修复性能以及力学性能等均保持稳定.

4 医用 TPU 及器械相关评价

根据《ISO 10993-1-2018》/《GB/T 16886.1-2011 医疗器械生物学评价 第 1 部分: 风险管理过程中的评价与试验》的规定, 对 TPU 材料/器械的使用要求, 通常取决于其与人体的接触方式以及接触时间. 短期、长期接触和持久接触是材料/器械与人体接触时间分别为 24 h 内、24 h 到 30 d 和超过 30 d. 此外, 根据医用 TPU 材料/器械是否进入人体以及在人体中的植/介入时间长短, 相应的生物学评价也有所不同, 具体包括细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、全身毒性(急性)、亚慢性毒性(亚急性毒性)、遗传毒性、植入、血液相容性. 对于一些特

殊器械还宜在风险评定基础上考虑慢性毒性、致癌性、生物降解、毒代动力学、免疫毒性、生殖/发育毒性或其他器官特异性毒性等评价试验。TPU 材料必须在达到各项标准并由权威机构出示相关检验报告后,才能作为医用材料使用。另外,医用 TPU 在合成、加工或灭菌过程中可能存在异氰酸酯单体、大分子二元醇、扩链剂以及各类添加剂(催化剂、抗氧剂、润滑剂等)等的残留,因此需要根据《GB/T 16886.17 可沥滤物允许限量的建立》/《ISO 10993-17:2002》标准对聚氨酯原料/器械进行可沥滤物的安全性评价。

医用 TPU 的安全性检测不仅要满足上述《ISO 10993-1-2018》/《GB/T 16886.1-2011》中的生物安全性评价要求,还需根据具体的临床应用场景,按照相关国家或行业标准,进行测试和检验。如《YY/T 1557-2017 医用输液、输血、注射器具用热塑性聚氨酯专用料行业标准》规定了生产输液、输血用医疗器械的 TPU 专用料的技术要求,其中物理性能指标包括硬度、断裂拉伸应变、拉伸强度、100%应变拉伸应力、撕裂强度;化学性能指标规定了对其溶出物中还原物质、酸碱度、蒸发残渣、金属离子以及溶出物的紫外吸光度等要求。

5 总结与展望

本综述从 TPU 化学合成、单体组分与性能的关系、功能化方法与应用以及 TPU 类医疗器械评价方法等方面多角度对医用 TPU 材料进行阐述。通过对大分子二元醇、二异氰酸酯以及扩链剂三种单体的结构设计、组分比例以及工艺参数进行调整,可以获得不同性能和功能的 TPU。针对功能化 TPU 的设计与应用,本综述主要介绍了 TPU 在抗菌、抗凝血、耐水解/氧化、自修复以及可降解等方面的构建策略及应用的研究进展。

随着实际临床使用需求的日益多样化、高端化,对医用 TPU 功能化和高性能化的研究依然需要不断深入。本综述总结和展望了以下几个未来医用 TPU 亟需开展的重点研究方向以供读者参考和指正:

(1)在抗菌型 TPU 的研究中,目前只实现杀菌或抗黏附功能中的一种,功能较为单一,且某些杀菌表面还存在生物安全性隐患。未来针对智能响应型 TPU 的研究将成为新的热点,细菌生长所造成的酸性 pH、酶等微环境变化将触发功能化聚氨酯及表面在抗黏附与杀菌功能间按需切换,这将为 TPU 带来更好的生物相容性和抗菌效果。

(2)对于本体合成抗凝血 TPU,由于引入 PEG 或两性离子等亲水物质,这将会造成产品机械性能的下降,如何维持 TPU 的抗凝血性与机械性能的关系是未来需要考虑的重要科学问题。对于表面改性,涂层或接枝分子刷表面的稳定性以及与基材间的相互作用关系也需要被进一步研究。

(3)自愈合 TPU 在生物医用领域的发展,还需要更

加注重其日常使用中的抗老化性。这是因为自愈合能力虽然给材料带来了机械损伤修复的能力,但是其耐化学老化的能力并不一定得以提高。因此,自愈合 TPU 可通过与传统抗氧化、抗水解等性能调控,从而获得综合性能更为优异的材料,并能得到更为广泛的应用。此外,人体内具有复杂的生物和化学环境,而目前严重缺乏自愈合材料在这些环境下的研究。为了进一步加强自愈合材料在临床上的示范应用,该类研究也必不可少。

(4) TPU 的可控降解主要强调保证可降解材料的日常使用稳定性,并突出其在特定刺激条件下能否发生有效和快速降解的能力。这些特性对于可降解聚氨酯材料的开发也同样重要。这是因为可降解的材料往往会出现不可控的降解,进而影响其稳定使用。

作者简介



张桢焱,在读博士生。2016 年,2019 年分别获得北京化工大学工学学士和工学硕士学位,2021 年进入中国科学院长春应用化学研究所攻读博士学位。主要研究方向为功能化聚氨酯合成与医用抗菌涂层构建。



刘琳,中国科学院长春应用化学研究所博士。2021 年于中国科学院长春应化所获理学博士学位,2016 年于吉林大学获理学学士学位。主要研究方向为医用高分子材料表面功能化改性。



张若愚,中国科学院宁波材料技术与工程研究所研究员,博士生导师。2008 年在中科院化学所获理学博士学位,入选中

科院青年创新促进会会员、宁波市领军拔尖人才。主要研究方向为聚氨酯功能材料、聚氨酯介入类医疗器械。



石恒冲, 中国科学院长春应用化学研究所研究员, 博士生导师. 2011 年在中科院长春应化所获理学博士学位, 入选中科院青年创新促进会会员、优秀会员和“香江学者”计划. 主要研究方向为医用聚氨酯功能化及高性能化、医用高分子材料界面。



栾世方, 中国科学院长春应用化学研究所研究员, 博士生导师. 2006 年在中科院长春应化所获理学博士学位. 国家重点研发计划首席科学家, 兼任中国生物材料学会常务理事等. 主要研究方向为医用高分子材料及器械。



殷敬华, 中国科学院长春应用化学研究所研究员, 博士生导师. 作为第一完成人, 获国家科技进步二等奖、国家技术发明二等奖等. 主要研究方向为医用高分子材料及器械。

References

- [1] (a) Song, R.; Murphy, M.; Li, C.; Ting, K.; Soo, C.; Zheng, Z. *Drug. Des. Devel. Ther.* **2018**, *12*, 3117. (b) Lin, X. Q.; Chen, W. S.; Zhang, Q. Q. *Chem. Ind. Eng. Prog.* **2020**, *39*, 212 (in Chinese). (林晓琪, 陈维胜, 张芹芹, 化工进展, **2020**, *39*, 212).
- [2] Wang, W.; Wang, C. In *The Design and Manufacture of Medical Devices*, Eds.: Davim, J. P., Woodhead Publishing, Cambridge, United Kingdom, **2012**, p. 115.
- [3] Lee, S. Y.; Wu, S. C.; Chen, H.; Tsai, L. L.; Tzeng, J. J.; Lin, C. H.; Lin, Y. M. *Biomed. Res. Int.* **2018**, 3240571.
- [4] Jenney, C.; Millson, P.; Grainger, D. W.; Grubbs, R.; Gunatillake, P.; McCarthy, S. J.; Runt, J.; Beith, J. *Adv. Nano. Res.* **2020**, *1*, 2000032.
- [5] Joo, Y. S.; Cha, J. R.; Gong, M. S. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* **2018**, *91*, 426.
- [6] Naureen, B.; Haseeb, A.; Basirun, W. J.; Muhamad, F. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* **2021**, *118*, 111228.
- [7] Zdrachala, R. J.; Zdrachala, I. J. *J. Biomater. Appl.* **1999**, *14*, 67.
- [8] Wendels, S.; Averous, L. *Bioact. Mater.* **2021**, *6*, 1083.
- [9] Ou, W.; Qiu, H.; Chen, Z.; Xu, K. *Biomaterials* **2011**, *32*, 31787.
- [10] Lyman, D. J.; Knutson, K.; McNeil, B.; Shibata, K. *Transactions of the American Society of Artificial Internal Organs* **1975**, *21*, 49.
- [11] Takahara, A.; Tashita, J. I.; Kajiyama, T.; Takayanagi, M.; MacKnight, W. J. *Polymer* **1985**, *26*, 987.
- [12] Lyu, S.; Untereker, D. *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, *10*, 4033.
- [13] Santerre, J. P.; Woodhouse, K.; Laroche, G.; Labow, R. S. *Biomaterials* **2005**, *26*, 7457.
- [14] Špírková, M.; Serkis, M.; Pořeba, R.; Machová, L. K.; Hodan, J.; Kredatusová, J.; Kubies, D.; Zhigunov, A. *Polym. Degrad. Stab.* **2016**, *125*, 115.
- [15] Magnin, A.; Pollet, E.; Phalip, V.; Avérous, L. *Biotechnol. Adv.* **2020**, *39*, 107457.
- [16] Lopez-Lopez, G.; Pascual, A.; Perea, E. J. *J. Med. Microbiol.* **1991**, *34*, 349.
- [17] Engels, H. W.; Pirkel, H. G.; Albers, R.; Albach, R. W.; Krause, J.; Hoffmann, A.; Casselmann, H.; Dormish, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9422.
- [18] Das, A.; Mahanwar, P. *Adv. Ind. Eng. Polym. Res.* **2020**, *3*, 93.
- [19] Chattopadhyay, D. K.; Raju, K. V. S. N. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 352.
- [20] Nasar, A. S.; Subramani, S.; Radhakrishnan, G. *Polym. Int.* **1999**, *48*, 614.
- [21] Brown, D. W.; Lowry, R. E.; Smith, L. E. *Macromolecules* **1980**, *13*, 248.
- [22] Prisacariu, C. *Polyurethane Elastomers: from morphology to mechanical aspects*, Springer Science & Business Media, Berlin, Germany, **2011**, p. 14.
- [23] Que, Y. H.; Shi, Y.; Liu, L. Z.; Wang, Y. X.; Wang, C. C.; Zhang, H. C.; Han, X. Y. *Polymers (Basel)* **2021**, *13*, 3475.
- [24] Joseph, J.; Patel, R. M.; Wenham, A.; Smith, J. R. *Trans. IMF* **2018**, *96*, 121.
- [25] Luo, N.; Wang, D. N.; Ying, S. K.; Qian, Y. X.; Zhu, Z. Q. *Chem. J. Chinese U.* **1994**, *07*, 1076 (in Chinese). (罗宁, 王得宁, 应圣康, 钱义祥, 朱支蕾, 高等学校化学学报, **1994**, *07*, 1076.)
- [26] Hook, A. L.; Chang, C. Y.; Yang, J.; Lockett, J.; Cockayne, A.; Atkinson, S.; Mei, Y.; Bayston, R.; Irvine, D. J.; Langer, R.; Anderson, D. G.; Williams, P.; Davies, M. C.; Alexander, M. R. *Nat. Biotechnol.* **2012**, *30*, 868.
- [27] Palencia, M.; Lerma, T. A.; Arrieta, Á. A. *Mater. Today Commun.* **2020**, *22*, 100708.
- [28] Zhang, Y.; He, W.; Li, J.; Wang, K.; Li, J.; Tan, H.; Fu, Q. *Mater. Chem. Front.* **2017**, *1*, 361.
- [29] Song, Y.; Gao, Y.; Wan, X.; Luo, F.; Li, J.; Tan, H.; Fu, Q. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 17336.
- [30] (a) Qian, L.; Guan, Y.; He, B.; Xiao, H. *Polymer*, **2008**, *49*, 2471. (b) Peng, K. M.; Ding, W.; Tu, W. P.; Hu, J. Q.; Liu, C.; Yang, J. *Acta Chim. Sinica* **2016**, *74*, 713 (in Chinese). (彭开美, 丁伟, 涂伟萍, 胡剑青, Liu Chao, Yang Jian, 化学学报, **2016**, *74*, 713).
- [31] Mohammadi, A.; Doctorsafaei, A. H.; Burujeny, S. B.; Rudbari, H. A.; Kordestani, N.; Najafabadi, S. A. A. *Chem. Eng. J.* **2020**, *381*, 122776.
- [32] Hsu, S. H.; Tseng, H. J.; Lin, Y. C. *Biomaterials* **2010**, *31*, 6796.
- [33] Zhang, X.; Zhu, M.; Wang, W.; Yu, D. *Prog. Org. Coat.* **2018**, *120*, 10.
- [34] Mankoci, S.; Kaiser, R. L.; Sahai, N.; Barton, H. A.; Joy, A. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2017**, *3*, 2588.
- [35] Mankoci, S.; Ewing, J.; Dalai, P.; Sahai, N.; Barton, H. A.; Joy, A. *Biomacromolecules* **2019**, *20*, 4096.
- [36] Wang, C. H.; Hou, G. G.; Du, Z. Z.; Cong, W.; Sun, J. F.; Xu, Y. Y.; Liu, W. S. *Polym. J.* **2015**, *48*, 259.
- [37] Yu, H.; Liu, L.; Yang, H.; Zhou, R.; Che, C.; Li, X.; Li, C.; Luan, S. F.; Yin, J. H.; Shi, H. C. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 39257.
- [38] Yu, H.; Liu, L.; Li, X.; Zhou, R.; Yan, S.; Li, C.; Luan, S.; Yin, J.; Shi, H. *Chem. Eng. J.* **2019**, *360*, 1030.
- [39] Liu, L.; Shi, H.; Yu, H.; Zhou, R.; Yin, J.; Luan, S. *Biomater. Sci.* **2019**, *7*, 5035.
- [40] Wang, C.; Mu, C.; Lin, W.; Xiao, H. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2020**, *283*, 102235.
- [41] Xing, C. M.; Meng, F. N.; Quan, M.; Ding, K.; Dang, Y.; Gong, Y. K. *Acta Biomater.* **2017**, *59*, 129.
- [42] Gao, Q.; Li, X.; Yu, W.; Jia, F.; Yao, T.; Jin, Q.; Ji, J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 2999.

- [43] Chae, K.; Jang, W. Y.; Park, K.; Lee, J.; Kim, H.; Lee, K.; Lee, C. K.; Lee, Y.; Lee, S. H.; Seo, J. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eabb0025.
- [44] Jiang, S.; Cao, Z. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 920.
- [45] Mi, L.; Jiang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1746.
- [46] Cheng, G.; Xue, H.; Zhang, Z.; Chen, S.; Jiang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8831.
- [47] Wang, C.; Ma, C.; Mu, C.; Lin, W. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 27522.
- [48] Ye, S. H.; Hong, Y.; Sakaguchi, H.; Shankarraman, V.; Luketich, S. K.; D'Amore, A.; Wagner, W. R. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6*, 22796.
- [49] Wang, C.; Ma, C.; Mu, C.; Lin, W. *Langmuir* **2014**, *30*, 12860.
- [50] Nikam, S. P.; Nettleton, P.; Chen, K.; Hsu, Y. H.; Becker, M. L. *Biomacromolecules* **2020**, *21*, 2714.
- [51] Wen, J.; Sun, Z.; Fan, H.; Chen, Y.; Yan, J. *Prog. Org. Coat.* **2019**, *131*, 291.
- [52] Qiao, Z.; Xu, D.; Yao, Y.; Song, S.; Yin, M.; Luo, J. *Polym. Int.* **2019**, *68*, 1361.
- [53] (a) Biran, R.; Pond, D. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2017**, *112*, 12. (b) Shi, H. C.; Che, C. Y.; Luan, S. F.; Yin, J. H. *Journal of Functional Polymers*, **2020**, *33*, 141 (in Chinese). (石恒冲, 车超越, 栾世方, 殷敬华, 功能高分子学报, **2020**, *33*, 141).
- [54] Sukavaneshvar, S. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2017**, *112*, 24.
- [55] Badv, M.; Bayat, F.; Weitz, J. I.; Didar, T. F. *Biomaterials* **2020**, *258*, 120291.
- [56] He, M.; Gao, K.; Zhou, L.; Jiao, Z.; Wu, M.; Cao, J.; You, X.; Cai, Z.; Su, Y.; Jiang, Z. *Acta Biomater.* **2016**, *40*, 142.
- [57] Zhou, X. F.; Jiang, X. L.; Gu, N. *J. Chem. Ind. Eng. (China)* **2009**, *60*, 1341 (in Chinese). (周雪峰, 江筱莉, 顾宁, 化工学报, **2009**, *60*, 1341.)
- [58] Yan, S. P.; Zhang, C.; Lv, H. *J. Funct. Polym.* **2020**, *33*, 1 (in Chinese). (闫树鹏, 张冲, 吕华, 功能高分子学报, **2020**, *33*, 1.)
- [59] Ye, S.; Hong, Y.; Sakaguchi, H.; Shankarraman, V.; Luketich, S. K.; Amore, A. D.; Wagner, W. R. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6*, 22796.
- [60] Smith, R. S.; Zhang, Z.; Bouchard, M.; Li, J.; Heather, S. L.; Gregory, R. B.; David, L. L.; Weaver, D.; Laurence, A. R.; Coury, A.; Biggerstaff, J.; Sukavaneshvar, S.; Langer, R.; Loose, C. *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4*, 153ra132.
- [61] Holmer, E.; Kurachi, K.; Söderström, G. *Biochem. J.* **1981**, *193*, 395.
- [62] Bourin, M. C.; Lindahl, U. *Biochem. J.* **1993**, *289*, 313.
- [63] Nahain, A. A.; Ignjatovic, V.; Monagle, P.; Tsanakisidis, J.; Ferro, V. *Med. Res. Rev.* **2018**, *38*, 1582.
- [64] Yan, Y.; Wang, X. H.; Yin, D.; Zhang, R. *J. Bioact. Compat. Polym.* **2007**, *22*, 323.
- [65] Zia, F.; Zia, K. M.; Zuber, M.; Tabasum, S.; Rehman, S. *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, *84*, 101.
- [66] Lu, Y.; Shen, L.; Gong, F.; Cui, J.; Rao, J.; Chen, J.; Yang, W. *Polym. Int.* **2012**, *61*, 1433.
- [67] Schollenberger, C. S.; Stewart, F. D. *Die Angew. Makromol. Chem.* **1973**, *29*, 413.
- [68] Xie, F.; Zhang, T.; Bryant, P.; Kurusingal, V.; Colwell, J. M.; Laycock, B. *Prog. Polym. Sci.* **2019**, *90*, 211.
- [69] Chaffin, K. A.; Chen, X.; McNamara, L.; Bates, F. S.; Hillmyer, M. A. *Macromolecules* **2014**, *47*, 5220.
- [70] Loh, X. J.; Goh, S. H.; Li, J. *Biomaterials* **2007**, *28*, 4113.
- [71] Pretsch, T.; Jakob, I.; Müller, W. *Polym. Degrad. Stab.* **2009**, *94*, 61.
- [72] Jewrajka, S. K.; Yilgor, E.; Yilgor, I.; Kennedy, J. P. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2009**, *47*, 38.
- [73] Gunatillake, P. A.; Meijs, G. F.; Rizzardo, E.; Chatelier, R. C.; McCarthy, S. J.; Brandwood, A.; Schindhelm, K. *J. Appl. Polym. Sci.* **1992**, *46*, 319.
- [74] Jayabalan, M.; Lizymol, P. P.; Thomas, V. *Polym. Int.* **2000**, *49*, 88.
- [75] Wiggins, M. J.; Wilkoff, B.; Anderson, J. M.; Hiltner, A. *J. Biomed. Mater. Res.* **2001**, *58*, 302.
- [76] Christenson, E. M.; Anderson, J. M.; Hiltner, A. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2004**, *70A*, 245.
- [77] Zhao, Q.; Topham, N.; Anderson, J. M.; Hiltner, A.; Lodoen, G.; Payet, C. R. *J. Biomed. Mater. Res.* **1991**, *25*, 177.
- [78] Cozzens, D.; Ojha, U.; Kulkarni, P.; Faust, R.; Desai, S. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2010**, *95A*, 774.
- [79] Schubert, M. A.; Wiggins, M. J.; Anderson, J. M.; Hiltner, A. *J. Biomed. Mater. Res.* **1997**, *34*, 493.
- [80] Hornat, C. C.; Urban, M. W. *Prog. Polym. Sci.* **2020**, *102*, 101208.
- [81] Yao, Y.; Xu, Z.; Liu, B.; Xiao, M.; Yang, J.; Liu, W. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *31*, 2006944.
- [82] Song, Y.; Liu, Y.; Qi, T.; Li, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13838.
- [83] Zhang, L.; You, Z. *Chin. J. Polym. Sci.* **2021**, *39*, 1281.
- [84] Lou, J.; Liu, Z.; Yang, L.; Guo, Y.; Lei, D.; You, Z. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, *31*, 2008328.
- [85] Rekondo, A.; Martin, R.; Luzuriaga, A. R. D.; Cabañero, G.; Grande, H. J.; Odriozola, I. *Mater. Horiz.* **2014**, *1*, 237.
- [86] Zhang, C.; Liang, H.; Liang, D.; Lin, Z.; Chen, Q.; Feng, P.; Wang, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4289.
- [87] Zhang, Q.; Niu, S.; Wang, L.; Lopez, J.; Chen, S.; Cai, Y.; Du, R.; Liu, Y.; Lai, J. C.; Liu, L.; Li, C. H.; Yan, X.; Liu, C.; Tok, J. B.; Jia, X.; Bao, Z. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1801435.
- [88] Ying, W. B.; Wang, G.; Kong, Z.; Yao, C. K.; Wang, Y.; Hu, H.; Li, F.; Chen, C.; Tian, Y.; Zhang, J.; Zhang, R.; Zhu, J. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, *31*, 2009869.
- [89] Xu, C.; Huang, Y.; Wu, J.; Tang, L.; Hong, Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7*, 20377.
- [90] Liu, L.; Wei, Z. Y.; Gao, J.; Wang, P.; Qi, M. *Chin. J. Tissue Eng. Res.* **2008**, *12*, 2735 (in Chinese). (刘炼, 魏志勇, 高军, 王沛, 齐民, 中国组织工程与临床康复, **2008**, *12*, 2735.)
- [91] Jiang, C.; Zhang, L.; Yang, Q.; Huang, S.; Shi, H.; Long, Q.; Qian, B.; Liu, Z.; Guan, Q.; Liu, M.; Yang, R.; Zhao, Q.; You, Z.; Ye, X. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4395.
- [92] Li, F.; Xu, Z.; Hu, H.; Kong, Z.; Chen, C.; Tian, Y.; Zhang, W.; Ying, W. B.; Zhang, R.; Zhu, J. *Chem. Eng. J.* **2021**, *410*, 128363.

(Cheng, B.)