

中国工程科技论坛

生物医用纺织材料科技发展

Shengwu Yiyong Fangzhi Cailiao Keji Fazhan

高等教育出版社·北京



中国工程科技论坛——生物医用纺织材料科技发展大会合影（2014. 10. 25）

内容简介

生物医用纺织材料是纺织与材料、生物、医学及其他相关科技深度融合的一类医用材料,与人类生活密切相关,在维护人类健康、解除疾患、提高生活质量的医疗保障体系中,占据重要的地位。特别是随着现代医疗技术的发展,生物医用纺织材料在恢复、修补、更换或替代人体组织方面,已逐渐成为现代临床医学重要的基础材料。论坛以“生物医用纺织材料科技发展”为主题,对我国生物医用纺织材料行业及其科技发展的现状、差距、趋势、需求与战略,以及生物医用纺织材料制品应用、产业政策等重要专题开展深入交流与探讨。本书精选了论坛大会报告中 10 多位生物医用纺织材料领域学术界和工业界知名人士的稿件,也代表了本次论坛的高层次水平。

本书系中国工程院“中国工程科技论坛”系列丛书之一,可供相关领域工程技术人员与管理人员参考,也可作为相关专业本科生和研究生的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

生物医用纺织材料科技发展 / 中国工程院编著. --
北京 : 高等教育出版社, 2015. 4
(中国工程科技论坛)
ISBN 978 - 7 - 04 - 042406 - 5

I. ①生… II. ①中… III. ①生物材料 - 医用织物
IV. ①TS106. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 069427 号

总 策 划 樊代明

策划编辑 王国祥 黄慧靖 责任编辑 沈晓晶
封面设计 顾 斌 责任印制

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100120
印 刷
开 本 787 mm × 1092 mm 1/16
印 张
字 数 178 千字
插 页 1
购书热线 010 - 58581118

咨询电话 400 - 810 - 0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landrac.com>
<http://www.landrac.com.cn>
版 次 2015 年 5 月第 1 版
印 次 2015 年 5 月第 1 次印刷
定 价 60.00 元

编辑委员会

主任：樊代明

副主任：孙晋良

委员：俞建勇 付小兵 胡盛寿

顾忠伟 史向阳 张耀鹏

王璐 陈南梁 莫秀梅

吴白林

目 录

第一部分 综述

我国生物医用纺织材料科技发展研究综述	3
--------------------------	---

第二部分 主题报告及报告人简介

我国生物医用纺织材料发展战略思考	俞建勇	11
创面愈合特征与敷料设计	付小兵	30
生物医用材料在心血管领域的应用	胡盛寿	34
中国生物材料研究与产业现状及发展趋势	顾忠伟	43
国家新政对生物医用材料产业化发展的影响	奚廷斐	48
生物医用纺织材料的现状与应用前景	王璐	53
生物医用纤维及其应用	张耀鹏等	62
生物医用纺织品的结构设计制备与应用	陈南梁等	73
静电纺纳米纤维及纳米纱用于组织再生	莫秀梅	86
生长因子类组织工程材料的转化医学研究	李校堃	100
小口径人工血管结构与组织再生活性修饰研究	孔德领等	103
解读医疗器械产业发展的“常州现象”	李小俊	110
纺织材料常用抗菌剂及其抗菌机理	吴清平等	117
附录 主要参会人员名单		131
后记		139

第一部分

综 述

我国生物医用纺织材料科技发展研究综述

2014年10月25日,由中国工程院主办,中国工程院环境与轻纺工程学部、中国工程院医药卫生学部、中国产业用纺织品行业协会、东华大学、上海大学、四川大学、上海市中国工程院院士咨询与学术活动中心共同承办,以“生物医用纺织材料科技发展”为主题的第196场中国工程科技论坛在上海举行。来自纺织、医药卫生、化学等科技领域的11名院士与170多名专家、学者,对我国生物医用纺织材料的发展现状、未来发展战略,生物医用纺织材料制品及临床应用等重要专题进行了深入的交流和探讨。

一、关于我国生物医用纺织材料的发展现状和战略布局

与会院士和专家深入分析了我国生物医用纺织材料的发展现状和发展战略,认为从纵向上看,我国生物医用纺织材料已经取得长足发展,但从满足需求上看,我国生物医用纺织材料亟须以创新驱动为发展战略,进一步加快发展。

1. 生物医用纺织材料概念在延伸,发展需创新

中国工程院副院长刘旭院士指出:进入21世纪以来,我国生物医用纺织材料行业及其科技取得了长足发展,行业年产业能力不断增长。相关的原料加工技术、制品技术不断创新,但我国在高端生物医用纺织材料技术方面与国际先进水平的差距仍很明显。

东华大学副校长、中国工程院院士俞建勇认为:国际上生物医用纺织材料发展注重开发新型高技术纤维原材料、加强纺织与各类新技术交叉融合、加快开发各种智能医疗用品,呈现品种不断创新、数量不断增长、应用不断拓展、概念不断延伸的趋势;国内生物医用纺织材料总体上跟踪研发取得了一批成果,产业保持了高增长率,低端产品以出口为主,高端产品仍以进口为主,存在人体植入性纺织材料产业化关键技术亟待突破、体外装置用纺织材料及新型非植入性纺织材料技术发展偏慢、研发投入和政策支持不够、自主创新能力偏低、产品标准制定和规范严重滞后等突出问题。

国家“973”计划生物材料领域首席科学家、四川大学教授顾忠伟认为:现代医学正在向再生和重建被损坏的人体组织和器官、恢复和增进人体生理功能、个性化和微创治疗等方向发展,对生物医用材料提出了更高的要求。国际认同

的生物医用材料发展方向和前沿是与生物学结合,赋予材料生物结构和生物功能,特别是生物功能,以充分调动人体自我康复能力。发展生物医用材料的核心科学问题是生物相容性,重点是先进的制造方法。

2. 赶超世界先进水平需加强相关的战略布局

俞建勇院士认为:实现生物医用纺织材料赶超世界先进水平的目标,需加强相关的战略布局。要特别关注解决生物医用纺织材料的生物相容性、材料的界面的修饰与细胞的相互作用机制等系列科学问题,以及纺织材料微加工与精密成型技术、组织诱导功能纺织材料制备等系列关键技术问题;须加强生物医用纺织材料原料多元化、加工技术创新和优化、产品更加个性化和多功能化;国家要从生物医用纺织材料进入战略性新兴产业重点产品目录、推进生物医用纺织材料协同创新、加强生物医用纺织材料领域国家级科研基地建设、提高企业准入门槛、加强相应的队伍建设等方面给予相应政策措施支持。

付小兵院士认为:面对创面的复杂性,种类繁多、主要起阻隔和保护功能的传统敷料已逐步向能主动促进创面愈合的现代敷料发展,须加强治疗和预防用的多功能负载生物医用纺织材料研究,提高新型高端生物医用纺织材料的综合性能。

中国科学院化学研究所研究员高明远提出:未来需根据病患个体差异制备符合个体差异需求的医用纺织品,促使生物医用纺织材料向个性化发展。

复旦大学高分子材料国家重点实验室主任丁建东强调:生物医用纺织材料是一个多学科交叉的领域,布局构筑新型生物医用纺织材料纤维原料体系,生物基纤维材料的设计、改性、功能化研究等相关的交叉学科基础研究,为植入性和非植入性医用纺织材料以及体外装置医用纺织材料提供基础材料非常关键。

东华大学纺织学院教授王璐指出:目前生物医用纺织材料的相关标准和规范工作滞后,导致产品质量参差不齐,产品标准和材料认证要求缺失,流通渠道复杂,优异产品使用成本昂贵,抑制了高性能产品在国内医院的推广。应该加快建立生物医用纺织材料检测平台,建立规范化、国际化的检测评价体制和标准,为生物医用纺织材料产品研发、生产、使用提供保障。

中国纺织工业联合会科技发展中心张慧琴认为:纺织产品有三大使用领域,包括服装用、家用、产业用。产业用纺织品细分有 16 大类,医疗卫生用纺织品是其中一类。但医疗卫生用纺织品将来可能会占到产业用纺织品产值的 1/3,这将是纺织产业转变增长方式、培育新增长点的很重要的部分,符合纺织行业的发展方向。

二、关于生物医用纺织材料的协同创新

生物医用纺织材料是纺织、材料、医学、生物、化学等交叉融合的医用材料,它的制品具有诊断、治疗、修补、替换、防护等医学功能。多学科、多技术、政产学研用协同创新是生物医用纺织材料技术及产业可持续发展的重要保证。

1. 生物医用纺织材料的政产学研用协同发展

蒋士成院士指出:生物医用纺织材料是纺织产业转型发展很重要的一个领域,目前中端产品的应用发展基础很好,又有需求,要抓紧“十三五”的发展机遇。同时,要选择一些有基础的、植入性的,或者是体外循环的高端纺织医疗器械,在国家相关政策的支持下,政产学研用协同创新,实现突破。

周翔院士认为:新材料的发展总是研发、生产、应用互动的。生物医用纺织材料的制造要树立跨界为下游服务的理念,按照用户需要,个性化设计,才能提供更好、更适用的产品,才能促进生物医用纺织材料更好更快地发展。

王威琪院士说:医学与很多学科都有交叉,中国工程院的其他8个学部都可以与医学交叉。过去医疗器械与电子信息交叉多,主要是发展心电图、起搏器,现在医学不仅与纺织有了交叉,甚至与能源也有交叉。研究和应用合作需寻找到中间的桥梁。

孙晋良院士认为:发展产业用纺织品光靠纺织,没有使用单位配合,不了解航空、航天、汽车、基建、建筑、农业,就没有办法深入下去,只能做一点皮毛的工作。发展生物医用纺织材料也一样,不与医学等学科交叉,单靠纺织只能做一点纱布、棉球等低端的产品,难以进入高端领域。发展生物医用纺织材料现在不是量的问题,而是怎样通过协同创新把质量做上去。

常州西太湖国际医疗器械产业园主任李小俊以国际国内公司汇聚、本土企业崛起裂变、院校人才云集、行政监管携手、资本产业融洽、国家层面重视六个方面协同促成包括生物医用纺织材料在内的庞大医疗器械企业聚落的“常州现象”,介绍了协同创新发展生物医用纺织材料的一个实例。

2. 生物医用纺织材料的多技术交叉协同研制

纺织面料技术教育部重点实验室主任、东华大学教授王璐认为:生物医用纺织材料制造、使用中的表面改性、失效问题研究,以及生物医用纺织材料中纺织与生物材料之间的相互响应机制研究,需要多学科交叉、多部门协同开展。

教育部产业用纺织品工程研究中心主任、东华大学纺织学院院长陈南梁教授认为:基础研究及加工、装备关键技术的优化和协同创新关系到高端生物医用纺织材料的发展。他结合所从事的研究介绍了生物医用纺织材料的纺织结构和工艺,以及机织、经编和纬编、编织等纺织加工技术对人体周围神经再生导管、血

管内支架、医用补片等生物医用纺织材料的孔隙率、刚性、柔软性、耐久性、成本等指标的影响,认为根据用户需要设计,选择针织工艺,用 PP (polypropylene, 聚丙烯)、PVDF (polyvinylidene fluoride, 聚偏氟乙烯)、可吸收的 PLA (polylactic acid, 聚乳酸) 等专门原料制成的补片在排异性、相容性方面基本达到进口产品水平。

纤维材料改性国家重点实验室副主任、东华大学教授张耀鹏介绍了生物医用中空纤维的静默沉淀法、热致相分离法、熔融纺丝拉伸法等制备方法,以及微纳米纤维静电纺丝、生物合成加工等多技术交叉的制备方法及纤维的相关应用。他认为,随着高分子科学不断发展,纤维加工制备技术逐步完善,新型功能性生物医用纤维源源不断地被开发出来,拓展了其在医学领域的用途。

东华大学教授、博士生导师莫秀梅介绍了纳米技术与静电纺非织造技术交叉,自主设计研发的动态流体静电纺纳米纤维新设备,可以制备用来修复软骨组织的纳米纤维和纳米纱三维骨支架。她认为静电纺纳米纤维作为生物医用纤维的一种,具有广泛的医用价值和良好的产业前景。

国家基因药学工程研究中心首席科学家、温州医科大学副校长、长江学者奖励计划特聘教授李校堃结合具有自主知识产权的“重组牛 bFGF”、“重组人 bFGF”、“重组人 aFGF”三个国家生物制品一类新药的研发,建议围绕包括生物医用纺织材料在内的医用材料及新药研制,建立人才培养和关键技术研发协同创新平台系统,让市场和企业、科学家更好地合作,加快新产品研发,形成从研发到产品,到产品进入医院的良性循环。

生物活性材料教育部重点实验室主任、南开大学生命科学学院教授、国家杰出青年科学基金获得者孔德领认为:大量的研究证实,人工血管是要经过活性修饰的,不是单纯通过纺丝调节纤维结构就能够解决的。因此人工血管的研发必须将纺织技术与生物、医学结合,研究其相互作用机制,以此指导人工血管的设计,满足市场和用户需求。

三、关于生物医用纺织材料产业的发展

与会专家认为,我国生物医用纺织材料产业近年来已经有了长足发展,个别高端产品已有突破,但整体看研究成果产业化缓慢,人工血管等产品仍主要依赖进口,亟须加快发展。

1. 生物医用纺织材料产业发展迅速,高端产品尚须突破

国家工业和信息化部消费品司曹学军处长认为:我国医疗用纺织品自 2003 年“非典”以来发展非常快,现在占医疗器械出口的 12%, 并已向多功能、智能敷料方向发展,在手术衣、防护用的纺织品、口罩等的防护材料加工技术方面我国

比较领先,但是在材料设计和创新方面与先进水平有较大差距。

国家“973”计划生物材料领域首席科学家、四川大学教授顾忠伟认为:我国生物医用纺织材料产品的研发和创新主要集中在高校和科研院所实验室中,相关企业缺乏自主知识产权产品,目前的产品不是取得国外厂商授权,就是直接仿制。技术含量较高的产品国产化率低下,如心脏起搏器国产化率不到5%。技术含量较高的生物材料及制品大量进口,与我国13亿人口对生物医用材料及其制品的巨大需求极不适应。

上海微创医疗器械(集团)有限公司资深副总裁杜广武认为:纺织技术的介入导致医用材料发生革命性的变化。上海微创医疗器械(集团)有限公司致力于纺织医疗品研发和生产,冠脉支架产品的上市,打破了国外公司的垄断,支架从单价4万元人民币降到现在不到1万元;覆膜是一种纺织材料,以前靠进口,现已被研发出来,支架覆膜已经全国产化,而且质量可能要比同类的美国产品更好。

2. 国家新政是生物医用纺织材料产业发展的重要支撑

亚洲生物材料学会联合会理事长、北京大学前沿交叉学科研究院生物医用材料与组织工程中心主任、研究员奚廷斐认为包括生物医用纺织材料的医疗器械发展动力来自于国民经济持续发展、国家医疗改革措施、人口的老龄化。他解读了国家最近出台的一些新政,如企业作为国家财政科技资金投入主体,财政科技资金突出助优扶强,流向符合经济社会重大需求的项目,提升民族医疗设备采购比重,实施《创新医疗器械特别审批程序(试行)》等CFDA政策等。他认为,这些新政将促进以企业为核心的院校和临床三方合作,推动我国医疗器械行业迎来新一轮发展良机。

四、关于以临床应用的需求引导生物医用纺织材料发展

与会专家认为,能否真正实现临床应用,是发展生物医用纺织材料的关键。因此发展生物医用纺织材料必须以临床应用需求为导向。

1. 以临床应用需求导向发展创面敷料

付小兵院士深入分析了创面治疗时不同创面特征对敷料研发的需求、传统敷料与现代敷料的不同特点,列举了部分敷料的临床应用。他说我国每年创面修复的治疗需求在1亿人次左右,但因为创面的复杂性、治疗的长期性和高费用等,造成住院治疗患者出院时治愈的仅占50%~60%。他指出,面对创面的复杂性,酶学清创、生物清创、生长因子、组织工程产品等已得到应用。展望未来,他指出创面治疗将作为复杂疾病,以多样化手段、多学科协同对创面进行治疗。

苏州大学教授李明忠介绍了结合临床治疗Ⅲ度烧伤等皮肤真皮严重缺损创

面的迫切需要,研制生物材料真皮再生支架和模板,引导真皮组织修复。他说,用蚕丝丝素研制的丝蛋白创面敷料临床应用于烧伤创面及供皮区创面的结果证明,该敷料无不良反应、具有可靠的安全性,具有缩短创面愈合时间、促进创面愈合、明显减轻患者疼痛的作用。他认为,丝素支架具有良好的生物相容性、可被生物降解,能诱导毛细血管、微血管和真皮修复细胞长入,引导皮肤真皮组织的再生修复,修复后皮肤的形态和功能正常,显示出良好的开发、应用前景。

2. 临床应用导向,医学结合其他技术发展植入性生物医用纺织材料

胡盛寿院士阐述了生物医用材料在心血管领域的应用,指出目前我国心脑血管疾病已经成了第一大病,全国有心血管病患者 2.9 亿人,其中,用药品治疗仅占 20%,大量是用相应的生物医用耗材治疗,但目前我国这个领域的耗材 80% 靠进口。心血管领域的生物医用耗材与纺织技术相关,包括植入型人工心脏瓣膜、人工血管、起搏器、血管支架、封堵器等,以及非植入性的手术器械、手术缝线、止血敷料等两大类。他认为,根据临床应用的需求,更好的相容性、耐久性、合适的应力是心血管材料的基本要求,而新型心血管材料包括合金材料、化学合成材料、生物合成材料等。

第二部分

主题报告及报告人简介

我国生物医用纺织材料发展战略思考

俞建勇

东华大学

当今世界正迎来新一轮科技革命和产业革命。科技发展呈现多点突破、交叉融合的态势。纺织科技与信息、生命科学、新材料、纳米等新兴技术交叉与融合,形成多维发展空间,呈现极限、多元、智能、绿色、融合、服务等发展主题,推动纺织产业改变形态和面貌,纺织产品拓宽应用领域。纺织复合材料、生物医用纺织材料、纳米纤维材料等新兴产业用纺织品在航空航天、海洋工程、医疗卫生、节能环保、新能源、交通运输等众多领域拓展了全新的应用。

生物医用纺织材料是纺织与材料、生物、医学及其他相关科技深度交叉融合产生的一类医用材料。随着我国人民生活水平日益提高,医疗健康事业发展,生物医用纺织材料在维护我国人民身体健康、解除疾患、提高生活质量方面的作用越来越重要。

生物医用纺织材料以纤维为基础,纺织技术为制造方法,医疗及保健和防护为应用目的,具有多功能复合、高安全性、舒适性、绿色环保的特点。支撑生物医用纺织材料发展的核心是多学科交叉融合的纺织前沿科技。本文重点对我国生物医用纺织材料的现状、发展趋势、发展战略等进行探讨。

一、生物医用纺织材料分类

根据不同用途,生物医用纺织材料可划分为植入性纺织材料、体外装置用纺织材料、非植入性纺织材料、保健和防护用纺织材料四大类,其管理属医疗器械范畴。其中,植入性纺织材料、体外装置用纺织材料制品一般为质量要求最高、监管最严的Ⅲ类医疗器械产品。

1. 植入性纺织材料

植入性纺织材料是指植入体内用于器官或组织修复,产品运用纺织相关技术成型的一类材料,主要包括缝合线、软组织植入物、矫形植入物和心血管植入物等。其中,缝合线根据其生物降解性能分为可生物降解和不可生物降解两类;软组织植入物包括人工筋腱、人工软骨、人工皮肤、人工补片、人工角膜等;矫形植入物主要指人工关节、人工骨;心血管植入物包括人工血管、心脏瓣膜等。主

要产品、纺织加工方式以及所用材料如表 1 所示。

表 1 植入性纺织材料

产品	纤维原料	制造工艺	
缝合线	可生物降解缝合线	骨胶原、甲壳质、聚乙交酯、聚丙烯酯、聚乙交酯-丙交酯、聚乳酸	单丝、编织
	不可生物降解缝合线	聚酰胺、聚酯、特氟纶、聚烯烃、钢质材料	单丝、编织
	人工筋腱	特氟纶、聚酯、聚酰胺、聚乙烯、真丝	机织、编织
软组织植入物	人工结扎线	聚酯、碳纤维	编织
	人工软骨	低密度聚乙烯	非织造
	人工皮肤	甲壳质	非织造
	人工补片	PP、聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、聚乙丙交酯(PGLA)	经编
	人工角膜	聚甲基丙烯酸甲酯、骨胶原、聚己内酰胺	非织造
	矫形植入物	人工关节/骨骼	硅制品、聚缩醛、聚乙烯、碳纤维
心血管植入物	人工血管	聚酯、特氟纶	针织、机织
	心脏瓣膜	聚酯	机织、针织

资料来源:《技术纺织品手册》(英国 Bolton 大学 A. R. Horrocks)。

2. 体外装置用纺织材料

体外装置用纺织材料是指在体外治疗用的器官替代物,以及辅助治疗用的体外装置。主要种类有人工肾、人工肝、人工肺、肝腹水超滤浓缩回输器、血液浓缩器等,按Ⅲ类医疗器械管理。该类产品的制造工艺就是管壁具有纳米级微孔的中空纤维的制备。主要产品和所用材料如表 2 所示。

3. 非植入性纺织材料

非植入性纺织材料主要包括用于创伤护理的敷料、绷带等与皮肤伤口接触的纺织品,起到覆盖保护伤口、防止感染、促进愈合的作用,属Ⅰ类或Ⅱ类医疗器械。主要产品和所用材料如表 3 所示。

表 2 体外装置用纺织材料

产品	纤维原料
人工肾	铜氨纤维、醋酯纤维、黏胶纤维、聚丙烯腈、聚砜、乙烯-乙酸乙烯共聚物、聚氨酯、聚丙烯
人工肝	赛璐珞膜、活性炭高分子涂层、聚丙烯腈中空纤维、黏胶中空纤维
人工肺	硅橡胶、聚丙烯中空纤维、聚砜
肝腹水超滤浓缩回输器	纤维素及其酯类中空纤维膜、聚丙烯腈中空纤维膜
血液浓缩器	纤维素及其酯类中空纤维膜、聚丙烯腈中空纤维膜、聚砜中空纤维膜

表 3 非植入性纺织材料

产品	纤维原料	制造工艺
护创类 (II类)	止血海绵(止血纱布、止血非织布)	棉、黏胶人造丝
	医用脱脂棉	蚕丝、聚酰胺纤维、黏胶人造丝、聚乙烯纤维
	医用脱脂纱布	黏胶人造丝、塑性薄膜
绷带类 (I类)	纱布绷带	棉、黏胶人造丝、聚酰胺纤维、弹力纱
	弹性绷带	棉、黏胶人造丝、弹力纱
	石膏绷带	棉、聚酰胺纤维、弹力纱
膏药类	创口贴	棉、黏胶人造丝、聚酯纤维
	黏胶人造丝、塑性薄膜、棉、聚酯纤维、玻璃纤维、聚丙烯纤维	针织、非织

4. 保健和防护用纺织材料

保健和防护用纺织材料是指具有辅助治疗某种疾病或健身护体、医用防护等特殊功能的纺织品。其种类繁多、产量大,多为 I 类医疗器械,具体分类和产品如表 4 所示。

表 4 保健和防护用纺织材料

产品	纤维原料	制造工艺
手术服	棉、聚酯纤维、聚丙烯纤维	非织造法、机织
外科衣物类	帽子	黏胶纤维
	口罩	黏胶纤维、聚酯纤维
外科覆盖布类	遮蔽帷帘	聚酯纤维、聚乙烯纤维
	毯子	棉、聚酯纤维
床上用品类	床单	棉
	枕套	棉
衣着类	制服	棉、聚酯纤维
	防护服	聚酯纤维、聚丙烯纤维
布块/揩拭布类		黏胶纤维
外科袜类	聚酰胺纤维、聚酯纤维、弹力纤维、棉纤维	针织
压力纺织品	聚酰胺纤维、聚酯纤维、弹力纤维、棉纤维	针织
医用智能纺织品	导电聚吡咯复合纤维	机织、针织

二、生物医用纺织材料国内外发展状况

得益于纺织与新材料、生物、医学、高分子化学、电子及电工等科技的交叉融合以及组织工程技术、纳米技术、信息技术、材料表面改性技术等新技术的持续突破,生物医用纺织材料在近 30 多年获得飞速发展。其品种不断创新,数量不断增长,应用不断拓展,概念不断延伸。

(一) 国际生物医用纺织材料发展状况

目前,国际上生物医用纺织材料向可降解、复合化、功能化、微创化、智能化方向发展。

一是注重开发各类新型高技术纤维原材料。包括生物医用纤维的特殊纺丝成型工艺及其结构调控、功能纤维材料优化设计、新型生物基纤维制备、聚合物纳米纤维基生物医用材料、专门用途的功能性和差别化纤维产品开发。

二是加强纺织加工技术与生物、材料、信息、纳米等高新技术的全方位交叉融合。包括新一代生物材料的设计与合成,纳米生物材料及软纳米技术,先进的制造技术和材料复合技术,利用组织工程技术构建人造器官等。

三是加快开发各种智能医疗用品,实现生物医用纺织材料的生物功能化与生物智能化。包括纺织品随着人体微环境(如生物分子、组织)变化而具有响应性、具有组织再生功能、具有分子识别功能等。

1. 植入性纺织材料

经特别设计的植入性纺织材料可将手术的创伤降至最低程度,缩短患者的康复时间。考虑织物结构、制造工艺以及原材料等多方面的发展,如原材料方面开发具有生物吸收性的聚合物以及具有高模量、低伸展率和低蠕变特性的聚合物;结构方面,不仅限于平面、二维结构,接近网状的三维形状以及沿厚度构造使其在结构上更加稳定。

对于横截面在 100 nm 数量级以下的纤维,以静电纺技术,通过控制织物的结构,可即刻获得所需设计的支架。越来越多的支架采用可吸收纤维制成,无需进行支架取出手术。而且,随着技术发展,人们对于这些纤维体内有效使用寿命控制能力的不断提高,以及对于特定组织修复所需最佳纤维结构的更多了解,手术效果也将大为改善。

随着心血管疾病发病率的上升以及机械外伤的频发,临床急需各种直径的人造血管替代物修复损伤血管。据 Transparency Market Research 预测,全球周围血管设备从 2012 年开始按复合年增长率 7.1% 增加,2011 年为 47.7 亿美元,至 2018 年增加到 78 亿美元。

不可吸收医用缝合线存在诸多缺点,已逐渐被可吸收缝合线替代。而目前的羊肠线存在着组织反应大等缺点,PGA(polyglycolic acid,聚乙醇酸)等合成纤维原料来源少、价格高。因此,国际上正开发聚二氧六环酮等新型伤口缝合线。

2. 体外装置用纺织材料

人工肾:朝多功能、小型化的方向发展,但是,血液透析滤过并非完全的肾替代治疗,它们只是提供了肾脏的清除滤过功能,并没有替代肾脏的自我平衡、调节、代谢和内分泌功能。所以,寻找一种长期的、完全的肾功能替代治疗的方法,是科研人员和医务工作者急需解决的问题。未来的人工肾将向着植于体内的仿生肾发展,使患者摆脱费时费力的血液透析。

人工肝:非生物型人工肝技术已经比较成熟,除了组合应用之外,治疗条件、模式的优化是今后的方向,即把不同非生物型血液净化技术结合,构成适合于不同患者的个体化方案,是人工肝发展的基本方向。生物型人工肝治疗仪除个别由人工培养的人 C3A 细胞组成外,其余多以猪肝细胞为生物部分。目前这些生物型人工肝正在进行 II/III 期临床试验,尚未获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准。

人工肺:从长远发展来看,可永久性地植入人体,部分或完全替代人体肺功

能。当前,主要通过改进膜材料、优化设计以及对各种性能的实验评估和临床评价,着力于提高气体交换能力和生物相容性。中空纤维膜作为使用中空纤维膜氧合器交换的主要场所,已经成为人工肺研究的主要方向,重点是具有高分离、高透过通量以及其他特殊功能的复合分离膜的研究开发。

3. 非植入性纺织材料

新型医用敷料方面,材料高效性、产品高效能、护理高效率代表了新型医用敷料总的发展方向。新型医用敷料的主要市场仍在美国、欧洲、日本等国家和地区,并以每年 10% 以上的速度增长。未来产品将更注重生物活性和智能性。英国 Cranfield 大学正在开发一种智能创伤敷料,将无线传感器植入敷料中,以便临床医师在敷料移除前能判断伤口的愈合情况。新型医用敷料种类包括含银抗菌敷料、生物活性敷料等。这些产品要具有可塑性强、黏附性好、透气透湿性好、抑菌促愈的作用,并有止血、镇痛的功能。此外,还具有能促进上皮细胞、成纤维细胞以及内皮细胞等多种细胞生长的功效,有效吸收伤口渗出液,干燥后可形成阻挡外来细菌侵袭的物理屏障,为上皮生长创造良好环境。

4. 保健和防护用纺织材料

为应对诸如非典型性肺炎病毒、埃博拉病毒疫情,以及日益严重的 PM2.5 颗粒物污染等,保健和防护类纺织品发展迅速。医用防护服、隔离服、口罩、头套、手套、脚套等抗菌防护纺织品,保护医务人员及各类人群免遭任何污染源污染,有效地防止接触感染者的体液,达到隔离和防护的目的。隔离防护用品能对微生物、颗粒物质和流体进行合适的隔离,能经受消毒处理,抗撕裂、防穿刺、抗纤维应变和抗磨损;不含有毒成分,不起绒,符合美国职业安全与健康管理局(OSHA)规定的舒适性和安全性。欧美医用防护衣帽多以黏胶纤维为原料,特点是手感柔软、抗拉强力良好、透气性良好,是即用即弃型。防病毒口罩以涤纶、黏胶纤维等为原料非织造制造,其中间层含有超细或微细合成纤维,在中间层的两面都覆盖有丙烯酸类物质。这种口罩的特点是过滤性能高,可遮挡空气中尘粒、细菌等微生物,阻力小,透气性好,重量轻,无过敏性,成本低。为克服非织造布防护产品舒适性不良的弱点,欧美已采用包括聚四氟乙烯微孔膜在内的某些高科技材料,将防护产品的透气性与规定防病原体及防空气悬浮病原体要求结合考虑。渗透系统生化防护使用活性炭里布,这些材料可透湿且能够防化学物质。总体上,保健和防护用纺织品向完善保健防护的标准体系,高舒适性和功效性,高性价比以及专业化、系统化、功能化、智能化方向发展。

(二) 国内生物医用纺织材料发展状况

我国生物医用纺织材料行业的发展从 2000 年之后才真正进入快速增长期。据中国产业用纺织品行业协会统计,2002 年之后,我国生物医用纺织材料产量的年增长率超过 20%。但我国生物医用纺织材料中植入性和体外过滤装置用的大部分产品,如手术缝合线、人工血管、人工透析导管、人工皮肤等,特别是人工器官还处于基础研究阶段,产品国产化率极低,基本依赖进口,每年进口量超过 60 亿美元。国内相关行业起步晚、企业规模小、产业集中度低、原创性核心技术匮乏、标准落后,缺少核心竞争力,与发达国家差距明显。

1. 植入性纺织材料

我国在植入性纺织材料领域相继开发了多种产品。其中,包括可生物降解的缝合线(所用原料为胶原、肠线、聚乙醇酸、聚乳酸等);非生物降解缝合线[所用原料为聚酯纤维、PTFE(polytetrafluoroethene,聚四氟乙烯)纤维、聚丙烯纤维和聚乙烯纤维等];人工肌腱(所用材料为蚕丝、胶原、聚酯纤维、PTFE 纤维、聚氨酯纤维和聚乙烯纤维等);人工韧带(所用材料为聚酯纤维、碳纤维和胶原等);人造皮肤(所用原料为壳聚糖);人工软骨(所用原料为低密度聚乙烯纤维等);接触式隐形眼镜片与人工角膜(所用材料为聚甲基丙烯酸纤维、硅酮、胶原等);人工血管(所用材料为 PTFE 纤维、聚酯纤维等);人造瓣膜(所用材料为聚酯纤维等)。

2. 体外装置用纺织材料

1) 人工肾

我国人工肾的研究有 20 余年的历史,已研制出多种人工肾,如上海 TX 型人工肾、天津 80-2 型人工肾、安徽 75-I 型人工肾等,但大多为平板型人工肾,已被淘汰。近年上海、江苏、山东研制出中空纤维型人工肾透析器用于临床。天津开展了吸附型人工肾的研究,他们使用固定化脲酶、氨吸附树脂和高效活性炭,对肌酐、尿酸和中等相对分子质量的代谢产物有较好的吸附效果,现已生产并投入临床使用。但我国目前使用的人工肾和透析器,多数仍是进口产品,国内生产的人工肾和透析器的质量及数量都满足不了需要。国外厂家为适应血液透析治疗法的要求,不断推出新产品——多功能组合式透析装置,通过一台多人用透析液供给装置同时启动数十台透析装置,技术日趋完善;携带式透析装置的问世给透析患者回归社会带来了可能。

2) 人工肝

目前,国内已有生物型人工肝支持仪获国家食品药品监督管理局批准,可用于临床治疗。该仪器由生物培养装置和混合血浆池构成,形成血浆分离、血浆

吸附、血浆置换等功能的混合型人工肝支持系统,具有自动化程度高、操作简单、安全可靠的特点。其治疗重型肝炎的临床结果显示,显效率为 36.7%,有效率为 46.7%,总有效率为 83.3%。

3) 人工肺

人工膜肺,是通过体外装置模拟肺的氧合功能。使用体外膜肺技术,患者氧饱和度显著提高,能解决人感染 H7N9 禽流感病毒带来的呼吸衰竭等致命症状,帮助维持和恢复肺功能。急性呼吸衰竭发病及病程凶险,常常因为严重的低氧血症造成患者多器官功能衰竭而死亡。在非典肆虐期间,很多患者早期出现急性肺泡渗出,造成呼吸衰竭,使肺功能丧失,尽管应用呼吸机辅助治疗,但仍解决不了低氧血症而失去抢救的机会。在临床中,由于各种原因造成患者的急性呼吸衰竭也较为常见,因此对于急性呼吸衰竭疾病的研究引起了医学界的广泛关注。

西安交通大学第一医院运用人工肺代替动物肺的研究获得重大突破,在国际上首次运用双侧股动脉-股静脉无泵驱动体外循环,这种新的成果即将应用于临床并使急性呼吸衰竭治疗达到一个新的领域。这一研究的成功填补了国内在该领域的空白,在经过进一步监测、研究后,将运用于临床,可在短期内解决患者的急性呼吸衰竭及由此造成的并发症,为急性呼吸衰竭的疾病治疗带来突破。

3. 非植入性纺织材料

近年来,我国医用敷料行业保持高速发展,出口始终占全球医用敷料出口总额的 20% 以上。2013 年我国医用敷料出口总额为 23.81 亿美元。我国出口产品仍以传统的棉质敷料,如药棉、纱布、绷带等中、低端产品为主(占 70% 以上)。国内医用敷料的生产厂家众多,2013 年共有 3690 家企业经营医用敷料生产和出口,其中,三资企业、民营企业和国有企业数量分别为 338 家、3034 家和 302 家,出口额分别为 12.37 亿美元、9.34 亿美元和 2.04 亿美元,比重分别为 51.96%、39.25% 和 8.57%。

4. 保健和防护用纺织材料

20 世纪 80 年代中期至 90 年代初期,我国功能防护服的研究开发逐渐活跃。目前防静电、抗菌、防毒防护服等已经在医疗部门广泛应用,但与国外发达国家相比,在基础防护材料研发、纳米技术应用、多功能复合、防护性与舒适性协调等方面还存在一些问题,防护服标准和评价测试手段有待完善。

我国保健纺织品研究尚处于起步阶段,其概念也还处于被动接受的状态。目前,尽管许多功能性纺织品都宣称具有一定功能,但只有少数产品会标出详细的功能、作用原理和依据,导致保健功能纺织品市场秩序不规范。2008 年,我国颁布《保健功能纺织品》(CAS 115—2005)协会标准,该标准明确了具有远红外

功能、磁功能、抗菌功能等保健功能纺织品的定义、技术指标等基本内容,首次以医学意义上的健康改善作为评价保健功能纺织品的依据,但由于受到技术手段的限制,该标准还有待完善。

(三) 国内生物医用纺织材料发展中的问题

我国生物医用纺织材料发展起步晚,与发达国家差距明显,行业缺乏核心竞争力,发展瓶颈逐渐凸显。我国各类生物医用纺织材料及科技发展中的主要问题为高附加值产品自主创新少、医用级或生态环保原材料缺乏、企业规模小产品档次不高、研发与产业和临床脱节且缺少反馈机制,具体表现如下。

1. 人体植入性纺织材料产业化关键技术亟待突破

我国人工血管的年需求量为 85 万例,实际用量却只有 30 万例,而且 90% 以上的临床手术所采用的是进口人工血管;人体植入医用纺织材料领域的技术和产品,如人工心脏、人工瓣膜等有待研发。总体上在高端植入性生物医用纺织材料领域,目前我们无话语权,无自主品牌,亟须在一些重要产品的关键技术方面实现突破;人工补片目前已有 200 多种产品,我国相应的国产化产品比例较低,原材料主要依靠进口,企业规模小,产品单一,附加值低。近几十年来,研究人员利用合成高分子材料,制备了各种具有优异性能的可吸收手术缝合线。但到目前为止,这些合成材料医用缝合线的市场占有率很低,在实际的产品生产和应用中,质量、力学性能、植入后期反应和并发症等不少关键问题仍有待解决。

2. 体外装置用纺织材料研发和应用发展缓慢

我国在血液透析膜材料(人工肾等)等方面已经开展了系列研究。但由于适用于人造器官的新型纤维,特别是新型透析膜等功能纤维和高性能纤维的基础研究、产业化关键技术研究等开发方面仍处于落后状态,以及相关的医疗部门对国产人工器官的应用配合不协调等,严重制约了我国体外装置用纺织材料的自主研发。以至于我国在体外装置用纺织材料这个科技含量高、利润大的生物医用纺织材料方面,目前大多仍依赖进口。

3. 新型非植入性纺织材料技术发展偏慢

非植入性纺织材料主要集中在医用棉花、纱布等传统护理材料(约占 80% 以上),且采用传统棉作为原材料,产品质量良莠不齐,缺乏行业内统一完备的质量标准体系。发达国家自 20 世纪 70 年代开始研制非棉新型医用敷料,以此取代传统纱布绷带类敷料。尤其一些被誉为“功能型材料”的新产品,如水凝胶敷料、泡沫敷料、透明敷料和水胶体等新产品已大量应用于临床实践。我国湿性敷料等高端敷料仍需进口,壳聚糖类原料尚处于粗加工状态,载药绷带/手术巾等

医院常用耗材研发与国外差距较大,含银绷带研发薄弱,至今未取得重要突破,绷带类敷料产品大多为低端产品。

4. 相关研发投入少,政策支持不够,自主创新能力偏低

目前,国内生物医用纺织材料行业即使是知名大企业的研发投入也只占其年销售利润的5%,新产品研发缓慢。同时,国家的相关研发投入也相对少,而且国家对医保费用的政策支持不足。国家中长期科技发展规划战略研究人口与健康专题报告数据显示,我国个人承担医疗费用比例高达60.5%,与世界平均个人负担38.2%、发达国家27%差距很大。这些问题导致一方面高端生物医用纺织材料自主创新能力偏低,相关研发不能满足国内对新型高端生物医用纺织材料的需求,市场大部分被发达国家占领,很多装备水平先进的国内企业只是国际品牌的材料供应商,缺乏从纤维材料到高端生物医用纺织材料独立完整的产业链;另一方面已经成熟的产品应用推动相当困难。

5. 产品标准和规范的制定严重滞后

标准和规范工作滞后直接导致了产品质量的参差不齐。医疗系统制定的标准术语和纺织系统的习惯多有不同,在标准的使用和术语的统一上存在较多的不衔接之处。产品标准和材料认证要求缺失,造成流通渠道复杂,优异产品使用成本昂贵,抑制了高性能产品在国内医院的推广。

三、经济社会发展对生物医用纺织材料的需求

未来,我国在建成小康社会和走向全球最大经济体的进程中,经济社会的发展将面临居民收入持续增长、城镇化持续发展、人口老龄化压力、资源环境制约严重等一系列的变化,以及由此而引发的系列变化。全球工业分析公司的市场调查表明,受到人口特征以及三大通用症状,即肥胖症、糖尿病和老龄化人口数量增长的影响,未来全球对生物医用纺织材料的需求旺盛。据欧洲吸收性卫生用品与非织造布协会(EDANA)统计,生物医用纺织材料在全球各类产业用纺织品的市场份额中占38.8%。同时,随着生物、纳米、信息等战略性新兴产业的发展,纺织新材料、新技术的迅速崛起,并伴随着国家人口政策、医疗卫生体制改革的推进,医疗规划的实施以及人口老龄化和人民生活质量改善对医疗卫生的高需求,我国生物医用纺织材料发展获得了更广阔的空间,对支撑其发展的科技水平也提出了更高要求。生物医用纺织材料的发展将更加深入交叉融合纺织、生物、电子、纳米等科技,形成与信息技术、生命科学、环保技术、新能源相关,且新型、功能化、个性化的医用纺织品和新型加工技术,以满足各类人群的需求。

(1) 医疗健康事业发展对生物医用纺织材料需求旺盛。科技的进步以及

人们健康意识的提高,促使当代医学向充分调动人体自我康复能力、再生和重建被损坏的人体组织和器官、恢复和增进人体功能、个性化和微创治疗等方向发展。生物医用纺织材料的应用在挽救生命、提高人的生存质量、对医疗技术和保健系统的革新、降低医疗费用等方面,成为保障人类健康的必需品。因此未来5~15年我国医疗健康事业的发展对生物医用纺织材料的需求将越来越旺盛。

(2) 医疗更关注个体差异,促进生物医用纺织材料个性化发展。生物医用纺织材料的个性化是国际该领域发展的重要方向,符合以人为本发展新兴生物医用纺织材料的基本要求。需要深入研究个体差异化生物医用纺织材料的复杂结构设计、模拟、智能加工技术和织物、制品的3D复合织造技术,实现根据病患个体差异制备符合个体差异需求的医用纺织品,显著降低残疾人增长量及心血管病、癌症、创伤和其他疾病的死亡率,进一步延长人类寿命,增进健康。

(3) 医疗和预防并重促进生物医用纺织材料多功能化发展。强化生物医用纺织材料的特殊功能,充分发挥其对人类健康保健的作用,是对生物医用纺织材料的基本要求。需要纺织、材料、生物、医学各领域协同,结合需求深入开展新型高端生物医用纺织材料的结构和性能研究,充分发挥其多种功能的综合优势。特别要加强治疗和预防用的生物医用纺织材料多功能负载研究,提高新型高端生物医用纺织材料的综合性能。

(4) 生物医用纺织材料整体发展要求纤维原料多元化。新型纤维原料是发展各类高端生物医用纺织材料的基础。纤维应用、纤维开发、生物医用纺织材料应用等单位协同,产学研用深度融合,开展新型天然纤维、合成生物医用纤维材料的研发,注重加强多元复合、差别化、生物基化学纤维等医用纤维、纳米纤维的研究。

(5) 生物医用纺织材料产品高端化要求加工技术创新与优化。高端编织装备、非织造装备系统以及先进纺织加工技术等,是各类高端生物医用纺织材料制造的基础条件。要研究开发精细化、复合纺织加工技术,多功能一体化加工技术,三维打印技术等适合新型高端生物医用纺织材料生产的专用技术与纺织加工设备,实现新型高端生物医用纺织材料高效生产和低成本化。

(6) 生物医用纺织材料产业整体须向国际制高点攀登。加强科技创新、整体提升我国生物医用纺织材料产业水平、占领国际制高点是产业发展的目标。要紧紧抓住我国培育战略性新兴产业为生物医用纺织材料发展创造的机遇。通过原材料、装备和加工技术、产品性能等方面科技的综合提升,使生物医用纺织材料产业不断向国际制高点攀登,成为我国纺织产业和战略性新兴产业的新增长点,为我国和谐、繁荣、稳定的小康社会建设提供支持。

四、生物医用纺织材料的若干科学问题与关键技术

(一) 科学问题

1. 生物医用纺织材料的生物相容性

生物相容性是所有生物医用材料评价的重要组成部分,同时也是开发生物医用纺织材料必须考虑的重要方面。生物相容性包括分子生物相容性、细胞生物相容性、组织生物相容性及血液相容性等内容。探究生物医用纺织材料的生物相容性,不仅有利于揭示生物医用纺织材料表面与分子和细胞的相互作用机制,更为探究纺织拓扑结构对生物相容性的影响规律奠定基础。

2. 材料表界面修饰与细胞相互作用机制

深入认识常规生物医用纺织材料表面/界面、表面组成、结构,特别是纳米/微米结构和生物力学性质及其对材料生物学性能的影响和关系,发展生物医用纺织材料表面表征及改性新技术,指导特定功能表面的设计,是当前发展常规生物材料的重点,也是发展新一代生物医用材料和植入器械的基础,是当代生物医用纺织材料科学的一个核心问题。

3. 多尺度材料集成及其构效关系

多尺度材料集成是多功能生物医用纺织材料开发的必然要求。分子生物相容性、细胞生物相容性、组织生物相容性的要求,归根结底是从纳米、微米到毫米、厘米尺度上的材料与生物体的相容性。多尺度材料集成要求探索多元材料之间的相界面相互作用规律、多尺度材料之间的相互影响及集成,要求探究集成材料与最终性能之间的关系。

4. 材料服役性能及其失效分析

对生物医用纺织材料进行有效性和安全性评价是生物材料进入临床的关键环节,而生物医用材料在体内工作的情况的评估尤为重要,尤其是需要模拟体内环境,从细胞和组织的水平,利用形态学的检测方法观察材料与机体短期和长期的相互作用关系,是评价生物材料的主要内容和手段。新型生物材料近年来迅猛发展,材料的组成、形态、植入部位和用途日趋复杂,对材料的评价相应提出了更高的要求。

5. 材料与药物相互作用及其负载与控释机理

生物医用纺织材料科学与工程迅速发展,以及现代医学、药学、生物学和工程学的突飞猛进,使人们越来越清楚认识到药物/基因/生物活性物质载体材料及其先进给药系统,不仅导致药剂学的革命性变化,而且生物医用材料的研究和应用从外科进入内科,使难治愈疾病得到有效治疗,极大地提高了人类的健康

水平。药物/基因等生物活性物质载体材料及其先进给药系统已发展成为世界公认的当代生物医学材料两大发展方向和前沿领域之一。

(二) 关键技术

1. 组织相容性、生物可降解高分子原料制备

为了彻底改变生物医用纺织高端产品被发达国家垄断的现状,必须从根本上改变原材料依赖进口的局面。设计合成具有组织相容性、生物可降解的高分子聚合物,是当务之急。而且,高分子的设计合成一定要和下游的纤维成型、改性及加工串联起来。获得设计合理、生物相容、纯度高、相对分子质量可控、降解可控的高分子原料,是我国生物医用纺织材料蓬勃发展的迫切要求。

2. 纤维成型、改性及加工技术

纤维是开发生物医用纺织材料的基础,纤维成型、改性及加工是开发理想生物医用纺织材料的决定性因素。因此异形纤维、高匀度纤维、中空微孔纤维及不同力学性能和降解性能的纤维成型原理研究,纤维表面改性和特殊加工工艺及机理研究,是满足开发特定生物医用纺织材料需求的根本。

3. 纺织材料微加工与精密成型技术

形成生物医用纺织材料制品的设计与制备的关键技术,制备仿生功能纺织品,研发微小型化、精细化、多功能化的生物医用纺织品,发展可生物降解纤维植入纺织品、人体组织器官替代纺织品、微/纳制备技术等。

4. 纺织材料三维打印成型技术

三维打印成型技术属于快速成型技术,目前鉴于原材料的限制,在生物医用纺织材料研究领域研究较少。因此拓宽三维打印成型技术在高分子材料尤其是可降解高分子材料中的应用,以及三维打印成型技术与纺织加工技术的复合,均是突破个性化、多功能生物医用纺织材料的关键技术。

5. 新型纳米材料制备与加工技术

通过新型的纳米制备和加工技术与纺织科学技术的融合,推动促进新型组织工程材料的研制和产业化。突破人体结构组织的组织工程化产品发展瓶颈,形成组织工程新兴产业,促进医疗技术的革新,引导当代生物材料和医用植入器械科学与工程的发展。

6. 组织诱导功能纺织材料制备

生物相容性是对生物医用纺织材料的基本要求,生物医用纺织材料的组织诱导功能是对生物医用纺织材料提出的更高要求。组织诱导功能一方面是指能够诱导特定细胞的黏附、迁移和增殖,另一方面希望诱导干细胞向特定细胞系分化,实现组织器官原位再生。随着生物医用纺织材料的降解,即可实现理想修

复。

7. 生物医用纺织材料标准、评价、质量控制体系

建立植入性纺织材料、体外装置用纺织材料、非植入性纺织材料、保健和防护用纺织材料相关产品评价体系和标准,规范和引导生物医用纺织材料产业健康发展。

五、生物医用纺织材料发展战略目标和思路

(一) 战略目标

未来我国生物医用纺织材料产业的发展,要立足科技自主创新,瞄准生物医用纺织材料前沿科技,强化原始创新、聚焦集成创新,紧密结合我国小康社会建设对医疗健康事业发展的需求,开展生物医用纺织材料前沿基础研究、核心关键技术研究,推进生物医用纺织材料成果产业化,不断提高产品性能、降低成本、扩展应用。

1. 加强生物医用纺织材料前沿基础研究

启动生物医用纺织材料基因组研究,建立生物医用纺织材料基因库;集成纺织、材料、生物、医学前沿技术,创新高端生物医用纺织材料应用基础研究体系,支撑生物医用纺织材料产业持续创新。

2. 提升我国高端生物医用纺织材料原创和自主创新能力

瞄准国际前沿,原创和自主创新开展高端生物医用纺织材料核心关键技术研发,形成我国原创和自主创新的新型高端植入性医用纺织材料、体外装置医用纺织材料、非植入性医用纺织材料、保健和防护用纺织材料核心技术群。

3. 加快建设产业集群,推进新成果产业化应用

研发、生产、应用对接,推进生物医用纺织材料新成果的产业化,不断提高我国生物医用纺织材料性能、降低成本、扩展应用;优化调整产业结构形成产业集群,加快高端产品的产业化、规模化,低附加值产品的升级,基本实现中端产品自给并部分出口,初步改变高端产品依靠进口的局面。

4. 完善生物医用纺织材料研发、检测评价和公共服务平台体系

建设以生物医用纺织材料领域国家工程(技术)研究中心、重点实验室、检测评价中心,以及企业技术创新中心、共性技术公共服务平台等为骨干的平台体系,依托平台体系,发展一批具有产业化价值和自主知识产权的生物医用纺织材料重大专利技术和产品。

5. 加强生物医用纺织材料领域人才队伍建设

加强纺织、材料、生物、医学交叉学科科技领军人才队伍建设,加强生物医用

纺织材料交叉学科科技人才培养,推进生物医用纺织材料科技创新团队建设,构建高素质、国际化、多层次的生物医用纺织材料创新人才体系。

未来 15 年左右,使我国生物医用纺织材料技术总体达到国际先进水平,高端植入性医用纺织材料、体外装置医用纺织材料领域部分产品技术水平达到国际领先,实现我国生物医用纺织材料产业跨越式发展,各类生物医用纺织材料产品具有国际竞争力,生产能力达到世界第一,整体实现对世界先进水平的赶超,满足国家经济社会发展对生物医用纺织材料科技和产品的需求。

(二) 发展思路

明确的发展思路是引领实现战略目标的关键。我国生物医用纺织材料技术及产业的发展,须以我国城乡居民医疗健康事业发展需求为导向,突破新型高端生物医用纺织材料关键技术,主要发展中高端生物医用纺织材料产品,升级换代低端生物医用纺织材料产品;当代新兴的新材料、生物、纳米、医疗、信息技术与纺织技术深度交叉融合,政产学研用深度合作,协同创新;生物医用纺织材料产品和技术以整体实现对世界先进水平的赶超为目标,全面推进高、中、低端生物医用纺织材料攻关研发、升级换代、加工生产、检测分析、临床应用、应用反馈。

须完善生物医用纺织材料科技创新体系和产业体系,加强技术和学科交叉平台建设;根据市场需求,加强政策导引,产学研用深度融合开展市场急需的生物医用纺织材料重大专项研究;鼓励企业大胆尝试新技术应用,鼓励医疗单位科学合理应用国产生物医用纺织材料;建立完善的自主创新制度和标准,为我国生物医用纺织材料产业和科技发展营造良好的政策环境。

六、生物医用纺织材料发展战略重点和路线图

(一) 战略重点

加快推进我国生物医用纺织材料产业和科技走向世界前列,重点要在纤维原料体系、加工技术和装备关键技术、检测和评价体系、产业集群体系、产品体系等方面加快发展,实现新突破。

1. 加快发展新型生物医用纺织材料纤维原料体系

开展天然高分子聚合物的设计构筑及改性,新型生物基纤维高性能化、功能化研究;生物可降解纤维原材料基础研究,纺丝成型加工机理研究及高性能化、功能化研究;性能优良的纤维、聚合物纳米纤维成型及结构形貌调控研究;新型透析膜纤维材料专用原料结构、性能及制备研究。构筑新型生物医用纺织材料

纤维原料体系,为植入性和非植入性医用纺织材料,以及体外装置医用纺织材料提供重要的基础材料。

2. 突破高端生物医用纺织材料加工和装备关键技术

开展微型纺织加工,机织、针织、编织、非织造等复合集成加工和3D/多层等复杂结构成型等新纺织新工艺与专用设备研究,突破关键技术;研究多重、多元、多尺度结构精细化、轻量化生物医用纺织材料智能可控纺织加工成型关键技术及装备,提高生物医用纺织制品成型的均匀性;研究生物医用纺织材料成型加工原位功能复合整理技术与工艺,形成功能性界面复合整理工艺路线。总体上形成各类生物医用纺织材料加工技术与装备体系。

3. 加强生物医用纺织材料检测和评价体系建设

依托生物医用纺织材料研发、生产基地,协同医疗单位,建立生物医用纺织材料检测平台,开展生物医用纺织材料安全性、降解性、可吸收性、生物相容性、毒性、致敏性、刺激性、遗传毒性、致畸变性、致癌性等的检测与评价技术研究,建立规范化、国际化、统一的检测评价体制和标准,开展相应的检测和评价,为生物医用纺织材料产品研发、生产、使用提供保障。

4. 优化升级生物医用纺织材料产业体系

优化完善生物医用纺织材料行业标准,提高相关企业准入门槛;建立生物医用纺织材料工程化研究与产业化结合的产业化示范基地;建立国际化生物医用纺织材料产业集群,推动生物医用纺织材料大型企业以技术和标准带动中小型企业升级,形成生物医用纺织材料产业规模化和示范效应。

5. 加快建立高、中、低端完整的生物医用纺织材料产品体系

加快研发人工心脏瓣膜、人工血管、人工补片等各类高端植入性生物医用纺织材料产品;加强人工肾、人工肺、人工肝等体外装置生物医用纺织材料产品研发和产业化;优化升级手术防护服、手术巾,以及敷料、绷带等生物医用纺织材料产品,形成品种齐全的生物医用纺织材料产品体系。

(二) 发展路线图

领域	至 2020 年	至 2030 年	目标
基础研究	启动生物医用纺织材料基因组研究	建立国际生物医用纺织材料基因库	为新型生物医用纺织材料设计及失效分析等提供支撑
纤维原料	新型生物可降解纤维原料、新型膜材料基础研究及产业化关键技术研发	新型生物可降解纤维原料、新型膜材料产业化, 新型生物可降解纤维高性能化、功能化研究	针对具体用途形成专用纤维原料产品体系
加工技术及装备	形成多维多重纺织微成型、精细化加工技术及装备	多维多重纺织微成型、精细化加工技术及装备的产业化	形成各类生物医用纺织材料加工技术与装备体系
产品体系	按需推进各类植入性、非植入性高端产品基础研究及产业化, 开展中、低端产品升级关键技术研发	突破一批高端产品产业化关键技术, 形成一批创新产品	形成高、中、低端品种齐全的生物医用纺织材料产品体系
检测评价	完善新型生物医用纺织材料功能检测评价体系	形成国际化的生物医用纺织材料检测	建立规范化、国际化检测评价标准, 为生物医用纺织材料产品研发、生产、使用提供保障
产业体系	形成较完整的低、中、高端产品产业集群	中、高端生物医用纺织材料产业有国际竞争力	形成生物医用纺织材料产业规模化和示范效应

七、发展生物医用纺织材料的政策措施建议

生物医用纺织材料跨纺织和材料、生物、医疗等领域,呈现“多种纺织新技术进一步复合、多学科领域进一步交叉融合、产业链上下游材料制备和应用趋于协同创新”的发展趋势。针对目前我国生物医用纺织材料发展中存在的高附加值产品自主创新少,医用级或生态环保原材料缺乏,企业规模小、产品档次不高,研发与产业和临床脱节且缺少反馈机制等突出问题,为加快发展我国生物医用纺织材料产业和科技,提出如下政策措施建议。

1. 建议生物医用纺织材料列入国家战略性新兴产业重点产品目录

借鉴发达国家发展生物医用纺织材料的经验,建议将生物医用纺织材料列入国家发展和改革委员会颁发的《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》的细分内容,作为战略性新兴产业的重要内容,加快发展。加强产业政策与信

贷、土地、环保等政策的协调配合,鼓励发展高技术含量、高附加值医用纺织品;推进生物医用纺织材料专用纤维原材料的基本科学问题和前沿技术研究,将此列为重大基础研究科学计划,加以推进;重点开展高端植入性、非植入性及体外装置等生物医用纺织材料的原料、技术和装备、产品应用研究,着力提升我国生物医用纺织材料原始创新能力、集成创新能力以及引进消化吸收再创新能力,使我国生物医用纺织材料产业及其科技创新能力与我国经济社会发展的地位相匹配。

2. 强化政产学研用合作,推进生物医用纺织材料协同创新

借鉴发达国家由政府扶持、企业主导,通过医疗临床跟踪式研发,面向病例需求研发,发展生物医用纺织材料的经验,建议国家主管部门协调建立生物医用纺织材料多部门协同创新机制。建立国家层面的生物医用纺织材料协同创新中心,打破现行体制机制障碍,汇聚人才、研究基地等科技创新资源,推进生物医用纺织材料多学科、多技术领域协同创新研发;以市场需求为导向,加强生物医用纺织材料产需衔接,推进研究单位、生产企业、临床应用医院对产品制造、临床应用、失效分析反馈、产品升级更新研发的协同创新,推进生物医用纺织材料持续创新;生物医用纺织材料政府医疗政策支持、企业产业化和商业运作、医疗单位推广使用协同,完善产业链。

3. 加强生物医用纺织材料领域国家级科研基地建设

生物医用纺织材料是一类新兴的医用材料,目前高端产品的发展缺乏科技创新体系支撑。建议布局建设学科领域交叉的生物医用纺织材料国家重点实验室、国家工程技术中心、国家级的产品检测中心。进一步加强生物医用纺织材料前沿科学、产业链各环节工程技术的研发与集成,创新成果转化、新产品检测等,为生物医用纺织材料发展提供多方位的支撑与服务;选择行业骨干企业建立国家级企业技术中心,完善生物医用纺织材料产品开发、试验条件,增强技术创新能力和研究开发投入,研发拥有自主知识产权的核心技术、知名品牌,增强相关企业的国际竞争力。

4. 优化生物医用纺织材料产品标准体系,提高产品质量和企业准入门槛

我国生物医用纺织材料的标准规范与产业的发展相比相对滞后,特别是新型生物医用纺织材料缺乏统一具体的标准和检测要求,制约了生物医用纺织材料产业的科学有序发展。建议政府主管部门发挥在政策法规、标准规范和监督指导方面的作用,加强生物医用纺织材料标准的制定修订工作。通过标准的制定和执行,提升行业准入门槛,提高产品质量。对于主要产品的性能,制定不同的分级指标,引导企业按照相应标准要求进行了科技开发、组织生产和采购,促进研、产、销、用的良性循环。严格规范医疗防护用纺织品的市场准入条件。加强

产品市场准入及售后监督,建设国际互认的第三方产品检验评价和工程化技术验证中心,研究制定产品标准,提升在国际标准化组织中的地位和作用,确保产品的安全性、可靠性及其市场信誉度。

5. 加强生物医用纺织材料领域队伍建设

生物医用纺织材料是多学科、多技术交叉融合的新兴医用纺织材料,目前相关专业人才缺乏,制约了生物医用纺织材料产业和科技的发展。建议政府主管部门加强生物医用纺织材料领域人才队伍建设的指导。加强纺织、材料、生物、医学交叉学科领域专业方向建设,培养掌握生物医用纺织材料科技知识,具有工程实践能力的本科、硕士、博士生;依托生物医用纺织材料重大科研项目和重点科研基地,造就相关的领军人才及创新团队;主管部门政策引导,行业达成共识,吸引高校毕业生到相关企业就业,企业同时加强对现有技术人员的培养激励,鼓励技术创新。



俞建勇 中国工程院院士,教授、博士生导师。1991年毕业于中国纺织大学,获博士学位。现任东华大学副校长,兼任中国纺织工程学会副理事长。

长期致力于纺织材料领域的科研与教学,在天然纤维资源开发、化学纤维创新应用、新型结构和功能纺织材料等领域开展基础理论、关键技术和应用开发研究,取得了系列创新性成果。获国家技术发明奖二等奖2项,国家科技进步奖二等奖2项,省部级科技成果奖13项;合著图书2部;发表论文200余篇(其中,SCI收录132篇,EI收录41篇);授权国家发明专利74项;指导硕士研究生83名、博士研究生25名,其中,1篇博士学位论文被评为2011年度全国百篇优秀博士学位论文。获2011年首届中国纺织工程学会“中国纺织学术大奖”。

创面愈合特征与敷料设计

付小兵

中国人民解放军总医院生命科学院

摘要:创伤是现代社会的常见疾病,不仅发生率高、医疗负担重,而且复杂创面的治愈率比较低。敷料作为创面治疗中应用最多的医用材料,其传统产品逐渐无法满足创面治疗的要求,现代敷料的发展为创面的快速愈合提供了可能性。本文简要阐述了敷料的发展进程、创面愈合特征对敷料设计的要求以及部分现代敷料的临床应用,并展望了未来创面治疗的发展趋势。

关键词:创面治疗;现代敷料;酶学清创;生长因子;负压治疗

在当今社会,创伤已成为一种很常见的疾病,因为无论是交通事故、火灾、民族冲突、恐怖袭击,还是工矿事故、地震等都极易引发创伤。有研究报告表明,我国每年创面修复的治疗需求在1亿人次左右。据统计,创面给人们带来巨大的人力负担、压床负担和经济负担,为同期疾病消耗的2~3倍。伤口的不易愈合性和巨额医疗费用往往阻碍了重症创伤患者的恢复,因此快速发展创面治疗技术、提高创伤的治愈率显得尤为重要。

一、创面治疗的突出问题

当前,创面治疗所面临的最为突出的问题是:对于较复杂的创面患者,没有对口专业的医院、科室以及医护人员对其进行治疗,以致治愈率较低。以复杂糖尿病足为例,目前参与治疗的科室超过10个,如烧伤科、骨科、内分泌科、糖尿病科等,但对于糖尿病足来讲,均不是专科治疗。根据调查,患有这类严重创伤创面的患者仅50%~60%康复出院,而多达40%的患者出院时创面并没有愈合。导致这种结果的原因有两方面:一方面这种创面治疗周期长,而医院对床位周转率是有一定要求的,希望提高病床周转率,因而无耐心对此类长期压床患者进行治疗;另一方面患者无法长期负担高额治疗费用,因而被迫中途放弃治疗。

二、敷料的发展进程与现代敷料的产生

1. 传统敷料

创面种类繁多,包括急性、慢性、传染性和非传染性等,治疗任何一种创伤首先用到的医用材料即为敷料。传统敷料主要作用为暂时遮盖伤口、保护创面,协助控制出血,隔绝再污染、辐射等,在一定程度上能够满足创伤治疗的要求。传统敷料包括纺织类(创可贴、纱布等)、植物类、金属类、薄膜类、皮肤类敷料,以及细胞工程敷料等,虽然种类繁多但功能较为单一,逐渐无法满足日益复杂的创面治疗的要求。

2. 现代敷料

自20世纪60年代以后,科学家提出了通过敷料来促进伤口愈合的设想,1962年,英国的Winter分别用聚乙烯膜和普通纱布覆盖小型猪背部创面,并对比两者的治疗效果。研究表明,相对于传统纱布,保湿的聚乙烯膜使创面愈合速度显著提高,这就是著名的“湿润伤口愈合理论”。该理论的提出为现代敷料的研究提供了新的方向。现代敷料应具有以下特性:保持湿润,有利于坏死组织和纤维蛋白的溶解;保持、促进多种生物活性因子的释放;加速肉芽组织的形成;不增加伤口感染的危险;减轻疼痛;敷料不与新生肉芽组织粘连,避免更换敷料时的再次机械性损伤。现代敷料的改进促使整个创面治疗发生了革命性的变化,目前已被应用到各种创伤治疗当中。

三、现代敷料的临床应用

现代敷料的发展应用促进了许多新型疗法的产生,包括酶学清创、生物清创、生长因子、组织工程产品以及负压治疗等。

1. 酶学清创

创伤治疗的第一步是清创,除了以传统的手术刀机械剔除坏死组织外,还可以采用酶学清创的方法,即将具有特定效果的酶置于敷料中或直接应用于创面,通过酶的作用可以溶解创面的坏死组织,从而有利于创面愈合或进行植皮治疗等。

2. 生物清创

蝇蛆疗法也是清理创面的有效手段之一。蝇蛆疗法主要是利用丝光绿蝇幼虫(蛆)以腐败组织为食物而对有血运的活体组织无损伤的特性,将无菌蝇蛆用于顽固性溃疡、感染严重的肢体、耐药微生物感染的创面从而起到治疗作用的一种生物疗法。目前,研究者已将蛆虫附着在敷料上,再将蛆虫置于坏死组织处,清理创面,促进创面愈合。

3. 生长因子

生长因子是创面治疗中非常重要的一种产品,其可以结合敷料、胶原等应用。生长因子的使用使我们对急性烧伤、慢性创面的愈合治疗发生了本质的变化,据报道,使用生长因子类产品后,急性创面的平均愈合时间比传统的治疗方法缩短了2~4天,慢性愈合率提高了至少10%。

4. 组织工程产品

组织工程产品超出了传统的纺织类材料敷料范围,其使用人工表皮、真皮和复合皮等具有生物相容性的材料作为敷料,对创面愈合和整形都非常有利。例如,对于糖尿病足等复杂创面,整形治疗以后的覆盖情况均良好。

5. 负压治疗

负压治疗使用一端连接敷料(包括纺织类及天然敷料等)的负压器,将一定的负压作用于伤口,能够快速增加创面的血流量,促进新生血管进入创面,刺激肉芽组织生长。同时充分的引流可减轻水肿、控制感染,抑制细菌的生长,加速创面愈合,为手术修复创面创造条件。负压治疗已在骨科、骨髓炎、急性创面、慢性创面等方面都起到了很好的治疗效果。

四、展望

创面治疗具有广阔的发展前景,同时也拥有巨大的需求市场。其未来发展需要采用新的治疗体系,包括建立创面治疗专科、建立创面治疗医生的职业体系、调整现行的医疗保险政策等,同时也要不断发展新的敷料产品,以满足各种创面治疗的需求。同时创面治疗应获得国家的大力支持,从而将先进治疗技术应用到广大人民的治疗当中。

创面敷料的未来发展应当关注以下新的方向:①深入研究创伤发生特征,提出新的创新理论指导敷料研发;②依靠敷料诱发生物电,促进创面修复与再生;③依靠光调节对敷料进行改性并促进创面修复与再生;④注重敷料材料的天然、环保特性以及与人体的作用效果。



付小兵 中国工程院院士，创伤和组织修复与再生医学专家。现任解放军总医院生命学院院长、基础医学研究所所长、全军创伤修复与组织再生重点实验室主任、博士生导师。担任中国生物材料学会副理事长、中华医学会理事、中华医学会组织修复与再生分会主任委员、中华医学会创伤学分会前任主任委员、全军医学科学技术委员会常委、战创伤专业委员会主任委员。国家“973”计划“创伤和组织修复与再生项目”首席科学家，国家自然科学基金创新群体负责人，全军“十二五”战创伤重大项目首席科学家。1995年 国家杰出青年基金获得者，2009年当选为中国工程院院士。

长期从事创伤和创伤后的组织修复与再生研究工作。主要领域涉及创伤弹道学、生长因子生物学、干细胞诱导分化与组织再生、严重创伤重要内脏缺血性损伤的主动修复与再生等。2001年在国际著名医学杂志 *Lancet* 上首先报道了表皮细胞通过去分化途径转变为表皮干细胞的重要生物学现象，为组织修复和再生提供了原创性的理论根据。所带领的团队在国际上首先利用自体干细胞再生汗腺获得成功，为解决严重创烧伤患者后期的出汗难题提供了基础，被国际同行评价为“里程碑式的研究”。发现了中国人体表慢性难愈合创面流行病学变化的新特征，推动了中国慢性难愈合创面防控新体系的建立并取得显著效果。主编出版《中华创伤医学》、《再生医学：基础与临床》、《现代创伤修复学》以及《军队转化医学艺术》等大型学术专著 17 部，参编 30 余部。在 *Lancet* 等国内外杂志发表学术论文 400 余篇，以第一完成人获国家科技进步奖二等奖 3 项。获“何梁何利基金科学与技术进步奖”、“求实”杰出青年奖、中国人民解放军杰出专业技术人才奖、中华医学会创伤学分会“中华创伤医学终身成就奖”、中华医学会烧伤外科分会“终身成就奖”和“国际创伤修复研究终身成就奖”等多项荣誉。荣立一等功。培养博士生、博士后人员等 40 余人。

生物医用材料在心血管领域的应用

胡盛寿

国家心血管病中心 阜外心血管病医院

摘要:近年来,随着现代化进程的加快以及生活压力的堆积,我国心血管疾病发病率呈逐年上升趋势,心血管病死亡率已居各种疾病之首。目前全国约有心血管病患者 2.9 亿,治疗方法包括药物治疗、导管介入治疗和外科手术治疗三大手段,在这些治疗手段中,生物医用材料发挥了巨大且不可替代的作用,除了作为药物载体和包装材料外,更重要的是以医疗器械的形式直接发挥治疗作用。本文从临床应用角度,重点介绍了生物医用材料在人工心脏瓣膜、介入封堵器、人工心脏、人工血管和冠状动脉支架等方面的应用。

关键词:生物医用材料;人工心脏瓣膜;人工心脏;介入封堵器;冠状动脉支架

一、引言

改革开放 30 多年以来,伴随国家工业化、城镇化及老龄化的进程,我国总人口疾病谱发生了巨大的变化,心脑血管疾病已经成为我国第一大疾病,估计全国心血管病患者 2.9 亿,每年约有 350 万人死于心血管疾病,每死亡 5 人中就有 2 人是心血管疾病,占全因死亡 41%。因此心血管疾病治疗对我国医学界也是一个很大的挑战。我国心血管治疗主要包括三个方面:药物治疗、导管介入治疗和外科手术治疗。除药物治疗之外,导管介入治疗和外科手术均需要使用大量的医用耗材。而心血管领域内的生物医用耗材,可以分为两大类:一类为非植入性耗材,包括手术器械和相对低质的缝合类材料等;另外一类为植入性耗材,包括人工心脏瓣膜、人工血管、起搏器、血管支架以及封堵器、人工心脏。目前以阜外医院统计的数据表明,医用耗材在心血管治疗中占第一位,约为 45%,药品仅占 20%,而对于这部分生物医用耗材,几乎 80% 以上进口。因此生物医用材料在中国也是一个巨大产业。

二、生物医用材料在心血管疾病治疗中的概况

生物医用材料按属性分为:金属、无机非金属、医用高分子、医用复合材料。

医用生物金属材料包括:贵金属(金、银、铂及其合金)、医用不锈钢、医用钴基合金、医用钛合金、医用钛镍合金,主要应用于心脏瓣膜、心脏起搏器、植入电极和各种血管扩张支架等。无机非金属材料或生物陶瓷主要包括两类:惰性生物陶瓷(如氧化铝、医用碳素材料等),具有较高的强度,耐磨性能良好;生物活性陶瓷(如羟基磷灰石和生物活性玻璃等),能在生理环境中逐步被降解和吸收。该类材料主要应用于心脏瓣膜和人工心脏。由于材料科学的巨大进步,合成高分子材料有良好生物稳定性和耐久性,在心血管疾病治疗领域中应用最广,主要包括聚氨酯、聚四氟乙烯等,应用于人工血管、人工心脏、心脏瓣膜等。生物医学复合材料是由两种或两种以上不同材料复合而成的生物医学材料,可以作为生物传感器。

心血管系统力学环境复杂,生物材料植入后同时与血液和组织/血管或心脏内壁接触,因此综合性能要求高,而优异的生物相容性(包括功能、血液和组织相容性)是其临床应用的最基本要求。具体在如下几方面:化学稳定,无毒性和变态反应;良好生物组织适应性;无致癌性和抗原性;不引起血栓和溶血;不引起新陈代谢异常;无析出物;不产生吸附和沉淀物。如上所述,为力求人工器官安全、有效可靠,一方面需要开展新材料研制和性能改善与应用,另一方面,更需深入探索材料与组织/血液相互作用的生物相容性机理。尽管目前国际国内对生物材料血液相容性的机理尚缺乏系统性的理论认识,但已经提出的材料血液相容性的理论假说对生物材料的发展起了重要作用,如材料表面内皮细胞化和生物化拓展了生物材料在心血管领域的应用。

三、生物医用材料在心血管疾病治疗中的分类应用

(一) 人工心脏瓣膜

人的心脏包括主动脉瓣、肺动脉瓣、三尖瓣、二尖瓣四种瓣膜,人工心脏瓣膜替换术是治疗各种原因导致心脏瓣膜病的重要治疗手段,植入的人工瓣膜主要包括机械瓣膜和生物瓣膜两大类,手术方式包括传统开胸和经导管置入术。

1. 机械瓣膜

机械瓣膜是指应用金属如钛合金、不锈钢、低温热解碳高分子材料等按机械原理设计加工制成,具有单向阀血流功能,一般由三部分组成:阀体(瓣球或瓣片)、瓣架和缝环。人工心脏机械瓣中材料研究的重点是阀体。机械瓣膜从形态上经历了三代进化,从最初的球笼瓣,发展为第二代的单叶机械瓣,直到最新的双叶机械瓣,瓣膜结构和材料均有着很大不同。球笼瓣以聚酯材料和聚乙烯材料制作缝合源,形态上类似球笼。心脏舒张时,血液冲击瓣膜,瓣口开放,球体离

开瓣口,血液绕过球体的四周向前流动。对于单叶瓣,同样也是在心脏舒张、血液冲击的时候,瓣膜打开让血液流通。而人的二尖瓣均为双叶瓣,所以第三代的双叶机械瓣膜更接近于人体组织结构。最早的球笼除了缝合缘之外,阀体部分使用硅胶作为制作材料;第二代产品则使用钛合金材料,预期寿命可达40~50年,但突出问题是患者植入后需要终身服用抗凝血药物。而在人工心脏瓣膜形态不断进化的同时,缝合缘材料也在不断改进。从最早的涤纶布,到后来的聚酯、聚乙烯材料以及纳米材料,直到现在发展出了一种在缝合缘上镀上一层热解碳。这种技术使其具有很好的抗凝血作用,减少了抗凝剂的使用,更好地解决了相容性问题。目前用于制作机械瓣瓣叶最流行的材料是低温各向同性碳,简称热解碳。这主要是因为,一方面与其他金属材料相比,医用碳素材料是一种化学惰性材料,故热解碳具有良好的生物相容性,在体内不会产生对机体有害的离子;另一方面医用碳素材料具有良好的生物力学性能,因此热解碳具有高的断裂强度和相对低的弹性模量,具有相当好的耐磨和耐疲劳性能;此外,低温各向同性碳无刺激性、不致癌,抛光后的热解碳涂层具致密不透性,不会引起降解反应。

2. 生物瓣膜

目前临床上应用比较多的生物瓣膜主要有两种。一种是猪主动脉瓣,即把猪的主动脉取出后去掉多余的组织,增添并固定支架,外面同样添加缝合缘。外科医生将在缝合缘上缝合植入瓣膜。早期血栓的形成主要和缝合缘有很大的关系,因此这是构成抗凝和人工心脏治疗过程当中重要的一环。另外一种生物瓣膜是牛心包瓣,其经过处理以后可以增加耐久性。生物瓣膜的优点是一般只需要服用抗凝药半年,不需要终身服用抗凝药,其问题是耐久性较差。60岁以下的患者平均使用寿命为8~10年,60岁以上患者则为15年左右,同时有40%的患者需要术后10年进行二次手术。由于不需要终身服用抗凝药,临床上很受欢迎,但这种瓣膜的制作材料又存在另一缺点,即容易发生钙化,使瓣膜较早发生衰坏,严重影响生物瓣的使用寿命。生物瓣膜的钙化类似组织的骨化过程,最终结果是以钙磷酸盐沉积在生物膜材上形成瓣膜的,钙化将导致材质弹性及机械强度都发生很大变化,造成生物瓣膜失效。目前,生物瓣在使用过程中瓣膜材料均用戊二醛进行处理,戊二醛作为膜材的防腐剂 and 胶联剂还能起到提高膜材的强度和韧性的作用,此外,戊二醛处理也能在很大程度上掩盖和减少生物材料的免疫原性,从而保证生物膜材在植入体内长时间而不会引起明显的免疫反应。另外,使用多聚环氧化物(PC和丙三醇)等处理生物瓣,也能明显减缓组织钙化,目前对生物瓣的防钙化研究仍在进行中。

3. 介入导管瓣膜

最近5年,正在兴起一种介入导管的瓣膜植入技术,这种技术不需要打开心

脏更换瓣膜,而是通过导管技术及收缩系统扩张瓣膜,把人工心脏瓣膜支架植入人体。目前主要针对年龄较大、身体衰弱、不能承受开心手术的患者。这种技术通过构建输送系统,使得带支架的瓣膜可以经过心尖或外周到达主动脉位置,并进行扩张,最后将瓣膜固定在此处。介入导管的瓣膜植入技术是心血管疾病治疗中一项很大的进步,其用到的材料包括两大部分:一类是支架材料,主要采用钛合金;第二类是植入瓣膜,主要使用的是生物瓣膜。

4. 组织工程心脏瓣膜

组织工程心脏瓣膜是应用组织工程的技术和原理构建出一种具有细胞活性的新型生物瓣。其基本原理是利用可吸收降解的聚合物为支架,先种植成纤维细胞,再种植单层内皮细胞以包裹瓣叶。材料包括:天然材料,如明胶、胶原、弹力蛋白、壳聚糖、纤维蛋白凝胶等;天然支架材料构建组织工程心脏瓣膜,天然可降解高分子材料多由正常组织细胞外的高分子合成,本身包含许多生物信息,能够提供细胞所需的信号;人工合成可降解型高分子材料,聚乙酸、聚乳酸;人工合成可降解型高分子材料构建组织工程心脏瓣膜,虽然人工合成材料的强度、降解速度、微结构和渗透性均可在生产过程中进行控制,人工合成降解材料构建动物实验虽然取得了一定进展,但人工合成材料缺乏细胞外基质中的生物信号和功能基团,与种子细胞的黏附性较差。总体来说,组织工程心脏瓣膜的研究仍处于探索阶段,要筛选出较理想的支架材料还有很多问题需要解决。例如,生物学性能有待进一步提高;支架材料中生物信号建立与调控;瓣膜三维支架力学构型和细胞亲和技术;植入动物体内远期疗效评估有待进一步改进等。

(二) 介入封堵器

我国是一个先天性心脏病大国,相当于每三分钟出生的新生儿当中即有一人患有先天性心脏病,此为我国出生缺陷的第一大病。过去对先天性心脏病的治疗均为通过开心手术打开心脏,并运用外科手术对孔洞进行补片或直接缝合。现在介入导管技术的发展避免了开心手术,而是经皮通过导管把封堵器植入体内。

封堵器包括以下几部分:镍钛合金丝,其中部充斥聚酯纤维膜,中间的支撑部分则使用不锈钢铆钉,构成完整的结构。其主要问题来自镍因子的释放会引起内皮细胞不能进行快速覆盖,从而可能在封堵器上形成血栓。

第二代封堵技术实质是一种纳米膜技术,其特点是表面增加了氧化钛涂层。纳米基上的金属材料不易脱落,表面更加光滑,疏通性能更好,存在的问题是体内仍然存在金属残留物。对于年龄较小的患者,这类异物在体内长时间会发生非感染性、非特异性反应,成年以后仍然可能会造成组织的异常增生,甚至出现

心脏传导异常的情况,因此这是一个亟待解决的问题。

第三代封堵器采用可降解材料——聚乳酸,这种封堵器一般起支撑的作用,经过半年到一年的时间将会被人体吸收,具有良好的组织相容性,不会像第一代和第二代封堵器一般留下金属残留物,从而避免了组织的非特异性反应,不会形成组织内疤痕。

(三) 人工心脏

心力衰竭是各种心血管疾病发展的终末阶段,直接威胁着患者的生命。流行病学资料表明,我国目前约有 500 万心衰患者,且随着人口的老龄化,心肌梗死治疗的进展使心肌梗死患者寿命延长,心力衰竭正在成为我国心血管病领域的重要的公共卫生问题。心脏移植是终末期心力衰竭最有效的治疗手段,但由于供体来源受限,我国每年心脏移植数量在 200 例左右,等待移植的患者人数多,供体缺口在与日俱增。由于心衰患者在等待过程中 6 个月的死亡率达 21%, 12 个月的死亡率达 47%,而人工心脏主要作为心脏移植前的过渡支持和永久替代治疗使用,能显著提高终末期心衰患者生存率和生活质量,因此人工心脏在临床有巨大应用需求。人工心脏分为心室辅助装置和全人工心脏。

心室辅助装置按工作原理分为:第一代搏动性血流泵,特点是完全模拟心脏的自然收缩与舒张功能,由流入和流出管、血泵室、电源线和控制系统组成。已经在临床上应用的包括 HeartMate XVE、Novacor、Berlin Heart Xcor。该类血泵的泵室多由聚氨酯材料组成,具有长期的良好血液相容性和组织相容性,而安装时放置在腹膜鞘内,装置需要聚四氟乙烯(EPTEF)包裹,避免皮肤下感染。由于体积大、功率高,近年已经逐步减少此类装置应用。第二代连续性血流泵,特点是无搏动性恒流灌注全身器官,由流入出管、泵体、电源控制系统组成,是目前应用最多的心室辅助装置,已经批准在临床上应用的包括 HeartMate II、Jarvik2000 和 DeBakey。该类泵流入管和泵体多由钛合金材料组成,轴承主要为陶瓷或蓝宝石无机非金属材料,流出管由聚四氟乙烯材料的人工血管组成。该类装置结构简洁、微型化、易于植入、材料血液相容性好,是未来主流应用的人工心脏。第三代心室辅助装置尽管也是连续性血流,但工作原理是无轴承的磁悬浮叶轮,理论上具有更佳的抗溶血和血栓性能,已被批准临床应用的包括 HeartWare 和 InCor 泵。HeartWare 流入口是由钛合金构成的流入管道,流出口是人工血管,泵体和叶轮也是钛合金,表面未进行涂层处理。而 InCor 泵表面进行了肝素涂层处理,提高血液相容性。

纵观人工心脏的发展历程,趋势是体积越来越小,包括所有连接部分均如此。由于所有的金属材料均不能与生物组织直接相连,中间必须使用纺织材料

作为金属材料的过渡材料,同时起到固定作用。人工心脏所用的材料包括泵的组织体,使用的材料主要有钛合金、金属锌及碳酸酯,而人工血管和连接的部分均使用聚四氯乙烯。心室辅助装置最多的并发症是电源线感染,因此提高经皮隧道下的电源线的生物相容性,或者发展高性能的经皮无限能量传输的生物材料是目前提高人工心脏进一步临床应用的重要方面。

(四) 人工血管

动脉粥样硬化导致的血管疾病是世界上发病率最高的疾病之一,而人工血管置换术是最有效的治疗手段。目前血管代用品的主要来源分为天然血管、高分子材料合成血管和组织工程血管。天然血管包括自体血管、同种异体和异种血管3种,异种血管易发生退行性变及强烈的排斥作用,已较少应用,而自体静脉、动脉和同种异体血管由于来源少,口径和长度受限,限制了广泛的临床应用。因此医用合成人工血管的研制和开发具有非常重要的临床和现实意义。人工血管又分为大口径和小口径($<6\text{ mm}$)血管,其中,以涤纶(Dacron)和膨体聚四氟乙烯(ePTFE)材料制备的大口径人工血管在临床上主动脉置换术、大动脉旁路移植术等大血管手术中已经广泛应用,取得较好的中远期效果。但在小口径($<6\text{ mm}$)血管移植方面,存在血流速度慢、内皮化差和通畅率低等问题,目前还没有理想的替代物,因此人工血管生物材料的主要研究集中在小口径血管方面。

理想的小口径血管支架材料应具备良好的力学性能、物理稳定性、抗凝血性、生物相容性及抗感染性。目前已有的小口径血管支架材料包括天然生物材料、高分子材料及复合材料。天然生物材料:胶原、透明质酸、丝素蛋白、壳聚糖、细菌纤维素、丝素蛋白等以及它们的复合物,具有良好的细胞相容性、生物相容性,无免疫排斥,但机械性能较差。高分子合成材料包括聚氨酯、聚羟基乙酸、聚羟基丁酸酯、聚乳酸、聚乙醇酸等以及它们之间的复合物,具有良好的可塑性、力学强度及生物相容性;其来源丰富,无免疫原性,并可精确控制其强度、微结构和渗透性,但制备的过程复杂且有可能带来感染,同时缺乏生物信号和功能基团,细胞在这些高分子材料上的黏附及生长速度较慢,即细胞亲和性不佳。复合材料包括复合丝素蛋白涂层材料、胶原蛋白涂层材料、壳聚糖涂层材料、肝素涂层材料、细菌纤维素涂层材料等;结合高分子材料及天然生物材料的优势,可提供稳定的力学环境且容易成型,但制备的过程复杂。

小口径人工血管血流速度慢,易形成血栓导致早期狭窄,而目前的天然、合成和复合生物材料尚无法解决这一个难题。因此寻找新材料,同时就如何激发人体相应促进细胞吸附,形成表面内皮化,使构成的血管具有完整有功能的内皮细胞层,具有防止血小板黏附、抗血栓形成作用,是未来主要研究的热点。目前,

促进人工血管内皮化的主要途径有:内皮细胞体外种植法及内皮细胞体内原位表面化;动态培养方法,应用自制的生物反应器,在一定搏动流条件下完成种子细胞的种植。此外,近年出现3D打印快速成型技术,即先期构建血管网络结构模型,生成框架结构,覆盖上生物相容性良好的聚合物,用细胞外基质和血管内皮细胞的混合物,包裹构成牢固的血管。由此可见,该技术有望制备出符合人体生理的小口径人工血管。

(五) 冠状动脉支架

冠状动脉支架构成了整个心血管领域的50%,冠心病的治疗最初需做冠状动脉搭桥手术。1988年第二次技术革命后,逐渐发展为使用支架支撑狭窄位置,但是会出现新的狭窄。2000年第三次技术革命后,出现药物支架,即在原裸支架上涂覆一层药物,防止内皮细胞攀附,使之不容易发生再狭窄。目前最新一代技术即为可吸收的支架材料。

同时,冠状动脉支架也是近年国内医药领域里产业化比较成功的典范之一,其中包括国家重点扶持的上海微创公司。这类支架刚引进国内时,平均每个冠状动脉支架为3万~4万元人民币,目前国产支架价格已下降到1万~1.8万元人民币。

1. 第一代冠状动脉支架

第二次技术革命后,心血管领域兴起了第一代裸支架材料,其通过球囊管腔进行支架的植入工作。冠状动脉支架主要包括传导型的环状支架、卷状支架和管状支架等不同的类型,目前主要使用不锈钢及钴铬合金等材料作为支架材料。随着材料的发展,支架的组织相容性大大提高,降低了血栓的形成和非特异性的刺激性反应,再狭窄的发生率有了明显降低。早期裸支架的最大问题在于患者植入后的1~3年间即出现内皮细胞向异物攀附的情况,同时开始增生,最终形成新的狭窄。

2. 第二代冠状动脉支架

第二代支架为洗脱支架,即在支架增添聚合物(一般为聚乙烯),并且涂覆药物,形成三层结构,其中,药物主要有紫杉醇和西罗莫司两大类。这些药物可以抑制细胞的增殖,减少再狭窄发生率。目前药物支架的再狭窄发生率已经接近搭桥手术,这是非常大的进步。此类洗脱支架的植入主要有两个问题:第一,抑制了内皮细胞的生长,使支架暴露在外;第二,药物涂层不均匀,虽然降低了再狭窄的发生率,但由于内膜覆盖不完整,易发生相容性反应,形成急性血栓。

3. 第三代冠状动脉支架

第三代支架在第二代洗脱支架的基础上,加入了大量的氟元素。这类支架

可使药物涂覆得更均匀,内皮细胞容易全面覆盖,使药物涂层更耐受抗免疫抑制药物。相对于第二代支架,其在降低急性血栓发生方面也有很大进步。

4. 第四代冠状动脉支架

第四代支架采用可降解聚酯作为材料,目前有几种产品已经进入临床。植入支架半年以后材料即几乎被完全吸收,基本上不在体内残留支架,可以改善支架的长期使用效果。目前这类支架刚刚开始进入临床,可吸收率、吸收后的炎症反应以及残留物的情况还有待于进一步的临床观察。

对于这类人体内的吸收物,必须满足以下要求:支架植入以后如果吸收时间过短,会发生支架塌陷;如果吸收时间太长,则会形成新的血栓或称为狭窄。因此需要选择合适的吸收时间,在这方面还需要进行大量的研究。完整的吸收到降解最好在半年内完成,因此这种典型支架在植入 24 个月后几乎完全消失,而后被内膜完整覆盖,这也是最理想的结果。

四、生物材料在心血管疾病治疗中的未来展望

生物材料在心血管领域的基础研究和应用开发涵盖了非常广泛的内容,包括临床上医生与患者的要求、基础研究者的针对性研究目标、先进制造者的市场效益准则等。对于材料研究者来讲,一方面要全面考虑各种影响因素,对现有材料的表面形态、空间结构进行进一步的改善,如增加材料的亲水性、消除抗原性等,并将多种改性方法同时使用;另一方面,还要继续寻找更新的、更有效的生物材料作为载体。对于临床医生来说,从临床发现问题,及时反馈于基础材料研发者与临床实践密切关联的信息,整合先进制造者,来寻求性能尽可能接近自然器官和易加工与获取的新型生物材料制品,以满足临床的需求改善。相信随着研究的不断深入,加强多学科合作,在材料学和医学工作者的不懈努力下,生物医学材料会越来越成熟,从而更好地造福人类。



胡盛寿 1957年4月出生,湖北省武汉市人,心血管外科学专家。1982年毕业于同济医科大学,硕士研究生学历,主任医师,博士研究生导师。现任中国医学科学院阜外心血管病医院院长,国家心血管病中心副主任(主持工作),心血管疾病国家重点实验室主任,国家心血管疾病临床医学研究中心主任,法国医学科学院外籍院士,2013年当选中国工程院院士。

长期从事心血管外科临床、教学、科研工作,是国家“973”计划首席科学家,“国家杰出青年科学基金”获得者,教育部“长江学者和创新团队发展计划”创新团队带头人,曾任中华医学会胸心血管外科分会主任委员(2010—2011年),2010年亚洲胸心血管外科医师学会轮值主席。主要学术贡献有:建立了我国冠心病外科微创系列治疗技术,开拓了“复合技术”治疗心血管疾病的新模式;创建我国首个心血管再生医学重点实验室,开展了从心肌细胞再生到心脏移植和人工心脏研制的系列研究;创立了主动脉-肺动脉“双根部调转手术”(DRT),提高了我国复杂先心病治疗方面在国际上的影响力。先后承担了国家“973”计划、“863”计划、“支撑计划项目”等研究课题;获国家科技进步奖二等奖3项,省部级科技进步奖一等奖3项、二等奖5项;作为第一作者或通讯作者发表论文143篇,其中,SCI收录论文68篇。

中国生物材料研究与产业现状及发展趋势

顾忠伟

四川大学

生物医用材料(又称生物材料)是用于诊断、治疗、修复或替换人体组织、器官或增进其功能的新型高技术材料。生物医用材料有不同的分类。按材料的属性,生物医用材料可分为四类:一是生物医用金属材料,包括不锈钢、钴基合金、钛及合金、镁及合金等,广泛应用于人工假体、人工关节、医疗器械等;二是生物医用无机材料,主要是生物陶瓷,如惰性生物陶瓷、表面生物活性陶瓷、可降解生物陶瓷等;三是生物医用高分子材料,如天然多糖类、蛋白类及合成高分子材料等,用于人体器官、组织、关节、药物载体等;四是生物医用复合材料,可克服单一材料的缺点,获得性能更优的材料。按材料的功能与用途,生物医用材料可分为组织修复与替换材料,生物活性物质(包括药物、抗原、多肽蛋白、细胞等)载体材料,以及导管、输液(血)袋、血浆分离膜、血液灌流用吸附剂、血液净化、肾透析及人工肺气体透过材料等辅助治疗用的生物医用耗材。目前被详细研究过的生物医用材料已超过 1000 种,被广泛应用的材料有 90 多种,制品有 1800 多种。

按国际惯例,生物医用材料及其医用植入体是生物医学工程产业的重要组成部分,其管理属医疗器械范畴。国家的重大需求充分体现了发展生物医用材料的重要战略地位。

满足全民医疗保健的基本需求是建设稳定、和谐的小康社会的一个迫切任务,而生物医用材料是实现这一国家战略目标的重要物质基础。国际生物医学工程(BME)产品市场中生物医学材料及医用植入器械等制品所占份额已接近 50%,而我国的仅占国内 BME 产品市场的不到 20%,是我国 BME 产业十分薄弱的领域,且技术含量高的产品 90% 以上依靠进口,国内大型医院基本不用国产产品。但是我国是一个拥有 13 亿人口和 6000 万残疾人的大国。据民政部门报告,我国现有的肢体不自由患者已超过 1500 万,其中,残肢者约 800 万,由类风湿引发的大骨节病患者有数百万;冠心病患者已超过 1000 万。白内障盲人约 500 万,牙缺损和牙缺失患者高达 3 亿~4 亿,占全国人口的 1/4~1/3。对生物医用材料和制品有着巨大的需求,如人工关节年需求量大于 180 万套、脊柱植入装置大于 400 万套、牙种植体大于 200 万套、冠脉支架大于 430 万套、人工心瓣

膜约 25 万个、起搏器约 40 万个、人工晶体约 5 万套,介入体内导管年消耗量达 1 亿条;而实际临床使用还不到 1/10,显然远不能满足全民医疗保健的基本需要,特别是救灾和灾后伤残人员康复的急迫要求。而且,我国正步入老龄化社会,2011 年 60 岁以上的老年人口已达 1.85 亿,约占全国人口的 13.7%;年老体迈不断引发机体组织和器官病变。因此随着国民经济的发展、人民生活水平的提高以及人口老龄化,生物医用材料和制品的需求还在大幅度增长。面对巨大的需求以及我国现代高技术生物医用材料产业尚未形成的现状,外商已大量涌入并占领国内市场。昂贵的进口品已成为导致我国医疗费用大幅度增加和普通老百姓难以获得必要治疗的重要原因,而看病难、看病贵是我国当前社会建设和建设稳定、和谐的小康社会迫切需要解决的问题。

我国政府资金投入的加大和经济高速发展带来的医保覆盖面的扩大、中产阶级群体的壮大以及居民可支配收入的增加都为生物医用材料行业提供了广阔的市场。随着本土制造商多年的累积以及跨国公司在中国投入的增加,我国生物医用材料产业近 10 年来以超过 20% 的年增长率持续增长,但我国生物医用材料产业占全球生物医用材料市场的份额即使在最高时期也没有超过 2%。产品结构单一、质量处于中低档:到目前为止,我国生物材料行业的大部分企业生产种类极少,且产品大都属于在国外技术非常成熟且国外厂商并不愿意生产的初级产品;质量一直处于中低档水平,几乎没有高质量的国产生物材料,约有 80% 需要进口。由于我国生物材料研发和产业化起步较晚,我国在生物材料市场全球竞争中失去机遇,大部分企业并没有自己的专有产品和自主知识产权,生产的产品不是取得国外厂商授权,就是直接仿制。技术含量较高的产品国产化率低下,如心脏起搏器,只有不到 5%;截至 2008 年,技术含量较高的生物材料及制品,90% 以上仍然需要进口。这与我国 13 亿人口对生物医用材料及其制品的巨大需求极不适应。因此加大力度发展生物医用材料产业,提供质优价廉的产品,不仅将拉动内需,而且有望出口,并将培育出国民经济新的增长点,产生巨大的经济效益,从而抢夺我国在未来世界经济这一支柱产业中的应有之地。

生物医用材料是高技术材料市场中技术附加值最高的材料(每千克可达 1200 ~ 150 000 美元,相比建筑材料仅为 0.1 ~ 1.2 美元,宇航材料也仅 100 ~ 1200 美元),出于商业利益,发达国家对其关键技术的封锁,不亚于国防产业。为形成和持续发展我国高技术医用生物材料和制品产业,必须突破关键技术,为此必须建立自己的科学技术基础。特别是在我国高技术医用生物材料和制品市场基本为进口品所占据的情况下,为振兴和发展我国现代医用生物材料产业,必须立足于学科和技术发展的方向和前沿,实施跨越式的发展。深入生物医用材料的基础研究,建立科学基础,是发展我国高技术生物医用材料产业的需求。

现代医学正在向再生和重建被损坏的人体组织和器官、恢复和增进人体生理功能、个性化和微创治疗等方向发展。与生物材料相关的再生医学的总的研究趋势是:从简单植入发展到再生和重建有生命的组织和器官;从大面积损伤的手术治疗发展到微创手术治疗;从暂时性的组织和器官修复发展到永久性的组织和器官修复和替换;从传统的药物治疗发展到生物活性物质控释和靶向治疗。因此对生物医用材料提出了更高的要求。与生物技术结合,赋予材料生物结构和生物功能,特别是生物功能,以充分调动人体自我康复能力,引导/诱发组织或器官再生或恢复和增进其生理功能,实现病变或缺损组织或器官的康复,已是 21 世纪生物医用材料科学与工程发展的方向和前沿。其核心是赋予材料生物结构和生物功能;其基础是通过材料科学与生物学紧密融合,在细胞和分子水平上深化材料与机体间相互作用的认识;关键是运用生物学原理设计和构建材料和植入体。其主要研究方向集中于:可引导/诱发组织和器官再生或重建的人体结构修复或替换材料,以及用于先天性基因缺陷、老年病、肿瘤等难治愈疾病防治的药物/生物活性物质控释系统的材料。

生物医用材料的发展建议如下。

(1) 启动重大专项,提升自主与集成创新能力。鉴于医疗器械的巨大需求,其作为一个支柱性产业的地位,以及我国产业落后的现状,启动生物材料的重大专项,将为有效提升我国生物材料科学与技术的自主和集成创新能力、国际市场竞争力及综合实力,构建具有特色的、较为完整的现代生物材料科学与产业创新体系,实现跨越式发展做出贡献。提升量大面广的常规产品质量,实现中、低端产品基本国产化,扩大出口,满足全民医疗保健的基本需求。

(2) 继续加强公共平台建设。基于我国生物医用材料产业规模小、创新能力薄弱,应加强生物材料公共平台建设,提升产业技术创新能力,研发具有重大产业化价值的专利投入生产,初步改变高技术产品依靠进口的局面,为建立国际先进水平的高技术新兴生物医用材料奠定基础。坚持技术平台建设以面向全行业的国家工程中心或工程实验室为主体,品种开发以企业为主体,形成多品种生产、资源共享的中小企业产业群,实现技术和产品互补及规模化生产,提升行业技术水平,增强市场竞争能力。

(3) 加强产业的政府引导及规划。建立各部门协调机制,制定统一规划,集中有限资金,突出重点及项目类别,避免重复立项;建立多渠道筹资及风险投资机制和渠道,加大政府引导投资力度;完善市场准入及市场后监督管理规范,既保证产品的安全性、可靠性,又利于国内产业的发展;完善产品招标方法,实行进口产品与国内产品同质同价,建立必要的技术壁垒,保护民族产业发展。

(4) 强化产 - 学 - 研 - 医结合。研究立项之初,就需要全面考虑产业化面

临的问题,即材料研究体系应包含工程化过程;在材料研究过程中,产业化单位与研究单位紧密结合,形成产研一体化系统。要加强产学研医的交流与合作,建议采用国际上普遍采用的通过企业与科技人员和医生签订“合同”的方式,界定各方义务和权益,将医、科、工牢牢结合在一起。

(5) 从战略储备出发加强基础及应用基础研究。由于生物材料的高技术附加值,出于商业利益,发达国家对其关键技术进行了封锁,为形成和持续发展我国高技术生物医用材料和制品产业,特别是在我国产业相对处于不利地位的情况下,实现产业的跨越式发展,必须立足于科学和技术发展的方向和前沿,从战略储备出发,加强基础和应用研究,设计适合中国国情的生物材料研究发展路线图,突破关键技术,建立自己的科学技术基础,提升自主创新能力和整体综合实力。

(6) 加强人才队伍建设。管理人才队伍建设:要逐步建立一支专业化的生物医用材料及制品的管理队伍,在产品的开发和管理中,避免外行领导内行和机械式管理,力求审批工作的科学、高效和快捷,推动行业的快速发展。科技和产业人才队伍建设:凝聚国内从事这一领域的优势力量,形成一支以国际著名生物材料专家为学术带头人、中青年为骨干的,多学科交叉的,与国家科技发展相适应的高素质科技创新团队,是当务之急;培养、吸引和用好人才是关键,应当采取一系列特殊政策与措施,进一步建立有利于创新人才涌现的机制,营造有利于创新人才成长的氛围和环境,吸引更多、更优秀的创新人才,为推动我国生物医用材料科技与产业的快速发展提供人才保证和智力支持。

(7) 促进科研成果产业化。统筹国家资金投入,建立和健全研究成果与产品后续研发及产业化的接轨机制,统筹不同研发阶段的资金投入,稳定而持续资助生物医用材料及制品的研发,并建立风险投资渠道。建立专项基金和成果转化基金,形成生物医用材料及制品科技创新技术平台(孵化器)、产业园,组织国内有开发潜力的团队进入,创建生物医用材料产品创新技术平台,引导资金投入,推动国内生物医用材料及制品行业发展。改革科研成果的分配体制,对在产业化方面贡献突出的科技人员加大奖励力度,激发他们的工作积极性和科研成果转化的热情。

(8) 推进标准与专利工作开展。标准是市场准入的技术屏障,其制定对于生物材料产业的发展十分重要,要加强研究制定国际化产品标准与质量控制体系,使自主技术产品进入国际市场,服务于国内市场,提高我国生物材料及制品产业的国际竞争力。专利竞争成为国际科技和经济竞争的战略制高点,有必要加强原始创新,支持发明创造,健全知识产权保护法规和体系,强化专利战略意识。

(9) 扩大国际交流合作。本着“平等互利、成果共享、保护知识产权、遵从国

际惯例”的原则,进一步拓展国际合作与交流;鼓励高技术产品贸易的发展,适当提高退税率,优先安排出口产品资金贷款,对高技术产业出口产品提供融资支持,设立特别融资账户;鼓励支持高技术企业开拓海外市场,在境外进行战略性投资,建立海外研发机构,并购国外研发机构及高技术产业,参加国际技术联盟,提高企业国际化水平。

(10) 加快医疗体制改革。应加快医疗体制改革的进程,创造良好的政策环境,完善市场竞争秩序,加强产业发展的统计;应尽量把国产生物医用材料和医疗器械纳入医保范围,鼓励各级医院和国内企业密切配合,积极使用,共同促进国产生物医用材料产业成长。



顾忠伟 教授,博士生导师,国家“973”计划生物材料领域连续三届首席科学家(1999—2004年、2005—2010年、2011—2015年),国际生物材料科学与工程 Fellow,四川省学术与技术带头人。1981年毕业于北京大学化学系高分子专业(师从我国高分子学科创始人冯新德院士),1994年被评聘为教授。曾在美国北卡罗来纳州 RTI 研究所、犹他大学生物工程系学习工作。2005年被引进四川大学。

现任国家生物医学材料工程技术研究中心主任、四川大学生物材料工程研究中心主任;中国生物材料学会副理事长、中国材料研究学会常务理事、中国生物医学工程学会常务理事、四川省生物医学工程学会理事长等;聚合物分子工程国家重点实验室(复旦大学)学委会委员、国家纳米药物工程技术研究中心(华中科技大学)工程技术委员会委员、武汉大学生物医用高分子教育部重点实验室学术委员会委员、中国科学院生态环境高分子材料重点实验室学术委员会委员等。

长期从事生物医用高分子及其基因/药物高效传递系统、功能纳米生物材料与有序组装等,从可控合成、结构调控、新功能与多功能构筑等方面做了一系列开创性工作。在 *Adv. Mater.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *ACS Nano*, *Adv. Funct. Mater.*, *Biomaterials*, *J. Control. Rel.* 等国际著名学术期刊上发表论文 270 余篇,以及发表 100 余篇国际及全国学术会议报告摘要;授权国家发明专利 20 余项;编写及翻译 12 部书及章节;主持和参与组织生物材料国际及全国学术会议 20 余次;多次参与讨论并撰写关系我国生物材料发展的规划和建设。

国家新政对生物医用材料产业化发展的影响

奚廷斐

北京大学

国际医疗器械产业发展现状:2012 年全球医疗器械产值已超 4000 亿美元,占医药市场的 42%,发达国家药械产值比达 1:1(图 1)。近年来医疗器械产业成为发达国家提升生物医药产业和高端装备制造业的重要抓手,受到高度重视(图 2)。

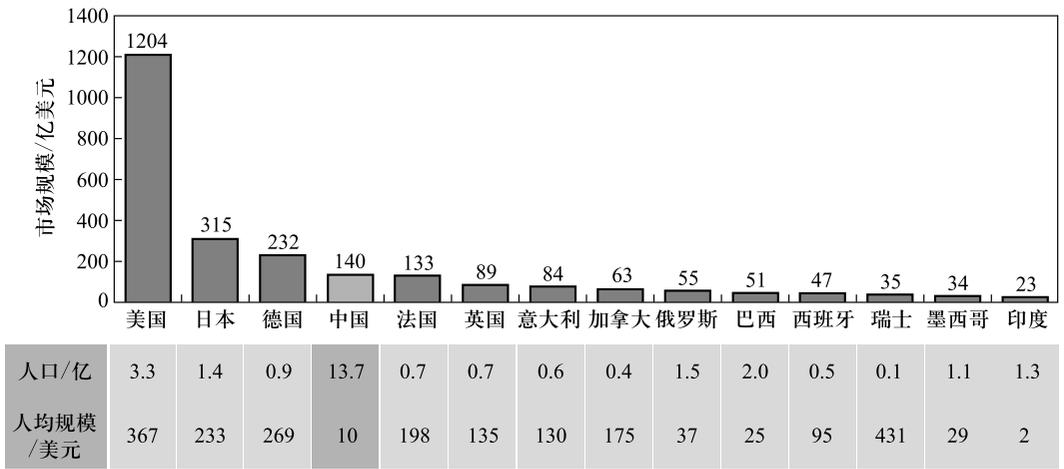


图 1 部分国家医疗器械市场规模比较(2012 年)

数据来源:Espicom,中国医疗器械行业协会、L. E. K. 研究与分析

我国医疗器械产业发展现状(图 3):2013 年工业和信息化部统计规模以上企业,样本医疗器械企业产值合计应达到 2500 亿元;行业协会推算全行业产值超过 4000 亿元。其中,有源器械占 40%,大约 1600 亿元;生物材料(即无源器械)占 45%,大约 1800 亿元;诊断试剂占 15%,为 600 亿元。2013 年统计,我国有生产企业 15 961 家,其中,一类器械 4587 家,二类器械 8649 家,三类器械 2725 家;国家重点监管企业 829 家,省重点监管企业 1175 家。我国医疗器械进出口情况见图 4。

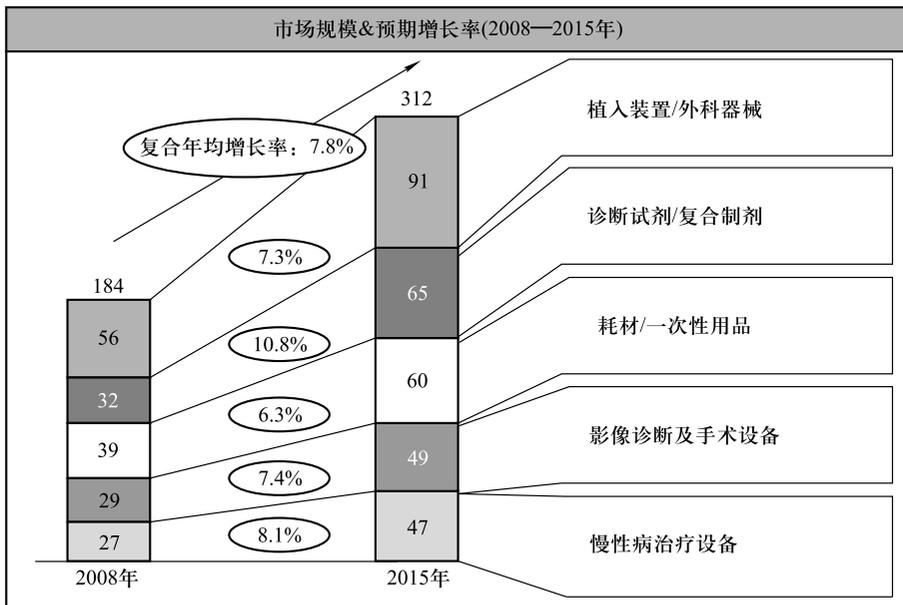


图2 美国最大的市场为植入类医疗器械,增长最快的产品为诊断器械

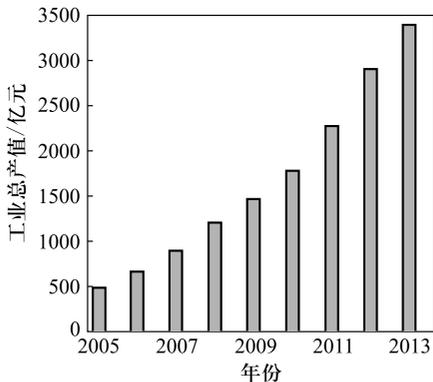


图3 我国医疗器械产值年增长率

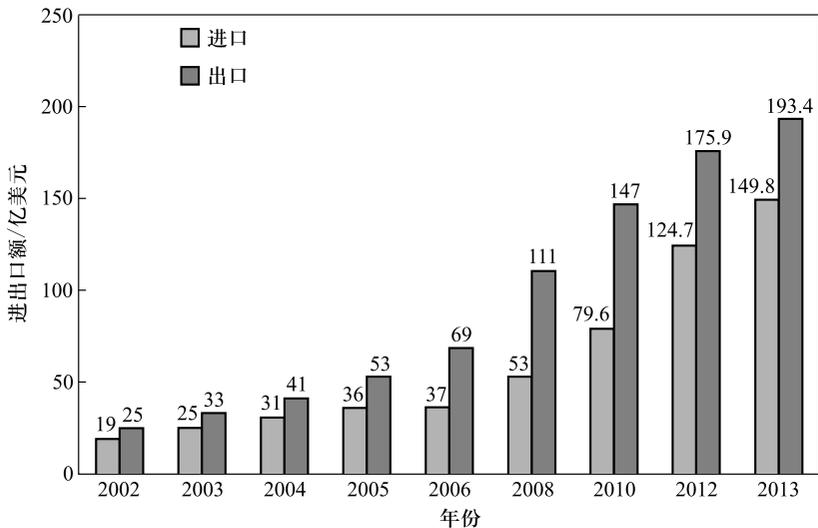


图4 我国医疗器械进出口情况

一、近期出台的医疗器械产业相关政策

(1) 2013年10月25日,第十二届全国人民代表大会常务委员会第五次会议,讨论确定国家财政科技资金分配与使用,树立企业作为投入主体的思想,推进科技进步。

(2) 2014年1月22日,国务院总理李克强主持召开国务院常务会议,决定改革中央财政科研项目和资金管理辦法,使财政科研资金突出助优扶强,流向能创新、善攻坚的优秀团队和符合经济社会重大需求的项目,提高资金配置效率。

(3) 2014年7月2日,国务院常务会议决定开展科技成果使用、处置和收益管理的改革试点。李克强强调,要通过体制机制创新,切实释放科研人员创新创业活力,允许科技人员持股。

(4) 2014年8月18日,中央财经领导小组第七次会议上研究实施创新驱动发展战略。习近平强调,推动以科技创新为核心的全面创新,坚持需求导向和产业化方向,坚持企业在创新中的主体地位。

(5) 2014年8月19日,国务院总理李克强主持召开国务院常务会议。会议部署加快发展科技服务业、为创新驱动提供支撑。

(6) 卫生和计划生育委员会及发展和改革委员会政策:医师多点执业,民办医疗机构设立后置审批,提升民族医疗设备采购比重,放宽大型设备配置许可证,临检项目收费政策,暂缓高值耗材限价。

(7) 国家食品药品监督管理总局(CFDA)政策:2014年3月1日,实施《创新医疗器械特别审批程序(试行)》。2014年6月1日,实施新版《医疗器械监督管理条例》,指出鼓励企业创新。目前已出台5个配套管理办法(总局令第4~8号),2014年10月1日实施。医疗器械“五整治”专项行动。截至2014年6月30日,各地立案查处医疗器械违法案件3296件,移送公安机关40件,捣毁黑窝点138个,涉案金额4.5亿余元。

二、新政策下的医疗器械产业创新发展趋势

国家这些新政策出台后,将进一步扩大市场及内资产品采购比重,促进国产医疗器械发展;促进研发设计、工业设计等生产服务业发展;促进成果转化,加强知识产权保护。特别是国家食品药品监督管理总局陆续出台多项配套医疗器械监管新政,分别将对创新医疗器械产品注册进行指导,以及进一步简化医疗器械重新注册要求。这些相关措施出台后将有助于促进医疗器械产业兼并整合,更加有利于创新性医疗器械企业发展。中国医疗器械和生物医用材料行业正迎来新一轮发展良机。

条例中有关注册管理的先进行产品注册、后进行生产许可,本身就是一个鼓励创新原则的体现。加强临床实验的管理,高风险产品的临床实行审批,其他临床进行备案,也有利于企业进一步创新,对于成熟的医疗器械,免于进行临床实验。针对注册,国家食品药品监督管理总局公布了创新医疗器械特别审批程序,属于创新的即可进入快速通道,审评和审批部门可以提前介入,有助于创新产品早日进入市场。明确规定了没有列入分类目录的可以按照第三类医疗器械注册的规定直接向国家申报。

2014年2月7日,国家食品药品监督管理总局出台了《创新医疗器械特别审批程序(试行)》,按照早期介入、专人负责、科学审批的原则,在标准不降低、程序不减少的前提下,对创新医疗器械予以优先办理。新审批程序将打破医疗器械创新产品和普通产品同等审批的僵局,利好国内创新龙头企业。

近日在国产医疗设备发展应用会议上,工业和信息化部、卫生和计划生育委员会联手力挺国产医疗设备,将建立激励机制,重点推动三甲医院应用国产医疗设备,降低医疗成本,切实减轻患者负担。

三、新政策对生物医用纺织材料产业的促进

1) 敷料和人工皮肤

敷料和人工皮肤,每年国内市场规模约200亿元人民币,出口额约120亿元人民币,约600个企业。品种有传统敷料:橡皮膏、药棉、纱布、绷带;带黏剂的无纺布敷料:创口贴等;功能性敷料:烧伤敷料、溃疡敷料、阻菌敷料;止血材料:淀粉、氧化纤维素、再生氧化纤维素、可吸收的明胶、海绵、微纤维胶原、多糖类。近年来,我国一次性医用敷料产业的发展令世界瞩目,敷料质量有了明显提高,出口贸易也逐年增长。同时,随着我国经济的发展和人们生活水平的提高,国内一次性医用敷料的市场需求和质量要求越来越高。2012年,我国医疗器械出口额为175.9亿美元(约1060亿人民币),其中,敷料为116.57亿元人民币,约占12%。

2) 缝合线和医用黏合剂

不可吸收缝合线:丝线、合成纤维线、金属线;可吸收缝合线:肠线、合成线;黏合剂: α -氰基丙烯酸酯(正辛酯、正丁酯、异丁酯等)、甲基丙烯酸甲酯(牙托水、骨水泥)、白蛋白胶;防粘连材料:羟基磷灰石(HA)、聚乳酸(PLA)、壳聚糖。产值约60亿元。

3) 补片

补片主要用于疝的修补和子宫修复。临床上应用的补片主要是人工合成材料,主要企业有贝朗、强生、赫美、巴德(以上为聚丙烯补片),戈尔(膨化聚四氟乙烯补片)等国外公司,以及北京天助畅运医疗技术股份有限公司、江苏圣宝罗

药业公司、常州三联星海医疗器械公司、合肥金宁医疗器械公司(以上为聚丙烯补片)等8个国内公司。目前每片市场价为1000~3500元,2010年销量达4亿多元(国产约占30%);按现在的增长率,5年后销量将达12亿~15亿元。

4) 人工血管

材料:合成型——涤纶、膨体聚四氟乙烯(直型、分叉型、多分枝型),生物型——自体、异体;用途:主动脉夹层人造血管、腹主动脉瘤人造血管、肾透析人造血管造瘘、周围血管人造血管搭桥、吸毒致股动脉假性动脉瘤。市场:大约10亿元,进口占85%。问题:小于6mm直径的动脉血管和静脉血管;方向:组织工程血管。

从2000年开始,人工血管市场以一种线性递增的速度在增长,每5年的增长速度达到40%以上。



奚廷斐 研究员,博士生导师。1982年12月至2008年6月任中国食品药品检定研究院医疗器械检验中心主任,其中,1991—1993年在日本国立医药品食品卫生研究所任客座研究员,1995年在澳大利亚卫生部治疗品管理局工作(国际访问学者)。2008年7月至今,北京大学前沿交叉学科研究院生物医用材料与组织工程中心主任、北京大学深圳研究院生物医学工程中心主任。1994年被授予“卫生部有突出贡献的中青年专家”称号,享受国务院政府特殊

津贴,中央组织部联系专家。亚洲生物材料学会联合会理事长、中国生物材料学会副理事长、中国生物医学工程学会副理事长、介入医学工程分会主任委员、生物材料分会前任主任委员、全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会(ISO TC194)顾问(前主任委员)。生物电子学国家重点实验室学术委员会委员、深圳市人体组织再生与修复重点实验室学术委员会主任、上海市骨科内植物重点实验室学术委员会副主任。长期从事生物医用材料、人工器官和组织工程的评价和标准研究,正在或完成30项国家和部级课题,撰写了250多篇论文(其中,60篇被SCI收录),主编或参与编写18部著作,主持或参与起草15个国家或行业标准。负责的“医疗器械生物学评价标准和试验方法建立及应用”获得中华医学科技奖二等奖(2010年),“医疗器械分子生物学评价方法研究”获浙江省科技进步奖二等奖(2007年),“医疗器械生物学评价标准和试验方法研究”获北京市科技进步奖二等奖(2002年)。

生物医用纺织材料的现状与应用前景

王璐

东华大学纺织学院

一、生物医用纺织材料的基本特征

生物医用纺织材料是生物医用材料的重要组成部分,是以纤维为基础、纺织技术为依托、医疗应用为目的的医疗器械材料,用于临床诊断、治疗、修复、替换以及人体的保健与防护。

生物医用纺织材料是纺织与材料、生物、医学及其他相关科技深度交叉融合产生的一类医用材料。生物医用纺织材料产品是生物医疗器械的一个重要组成部分,由我国各级食品药品监督管理部门监管。与服用和家用纺织品相比,其研发流程长、产品审批手续复杂,为此,新产品的获准上市所需时间比较长。

生物医用纺织材料按来源可分为:生物医用金属纤维(如不锈钢丝缝合线)、生物医用无机非金属纤维(如氧化铝纤维)和生物医用高分子纤维,后者居多。生物医用高分子纤维包括:①天然高分子基生物医用纤维,包括由纤维状的天然物质直接分离、精制而成的天然纤维及用天然高分子作原料、经化学和机械加工制成的化学纤维,如纤维素及其衍生纤维(氧化纤维素)、甲壳素及其衍生物纤维、蚕丝和骨胶原纤维等;②合成高分子基生物医用纤维,如聚酯、聚酰胺、聚烯烃、聚丙烯腈、聚四氟乙烯、聚丙烯、聚乳酸纤维等。

生物医用纺织材料纤维的主要成型方法有干法纺丝、湿法纺丝、熔融纺丝、干湿纺丝、乳液纺丝、凝胶纺丝等。可形成不同截面形态和直径尺度的纤维。截面形态有圆形、三角形、核壳形、中空型等。根据不同的成型方法,可以获得从纳米级到毫米级的不同纤维尺度。熔融和湿法纺丝的纤维直径与大多数动植物细胞尺度相近,而静电纺丝纤维更接近于病毒的尺度。

生物医用纺织材料纤维可由多种纺织方法制备成线状、平面或管状等三维纺织品。纺织主要制备方法是机织、针织、编织、非织、静电纺以及多种复合成型方法。根据医疗产品使用的功能要求,设计并选择一种或数种纺织成型方法来实现。制备出的纺织品具有连续贯穿多孔、特殊表面拓扑形态的结构,纺织品的

厚度范围为 $10^2 \sim 10^7$ nm 级。各种制备方式获得的纺织品,其力学性能各具特色、覆盖区域广。

生物医用纺织材料在医疗中具有广泛的用途,可制成部分或全部替代人体器官和组织功能的产品,各种产品拥有不同的医学功能。① 支持运动功能:人工关节、人工骨、人工肌腱等;② 血液循环功能:人工心脏瓣膜、人工血管等;③ 呼吸功能:人工肺、人工气管、人工喉等;④ 血液净化功能:人工肾、人工肝等;⑤ 消化功能:人工食管、人工胆管、人工肠等;⑥ 泌尿功能:人工输尿管、人工尿道等;⑦ 生殖功能:人工子宫、人工输卵管等;⑧ 神经传导功能:人工神经导管等;⑨ 感觉功能:人工角膜、人工听骨等;⑩ 组织修补功能:人工皮肤、牙周补片、疝修补片等。

此外,生物医用纺织材料还被广泛用于一般医疗产品,如缝合线、敷料护创材料、粘贴材料、手术洞巾等;同时还在保健与防护方面有重要作用,如压力袜、手术服、防护服、防护口罩等。

生物医用纺织材料的研发特点明显,学科交叉,拥有明确的医疗用途,依赖于医学、材料、电子等学科技术的进步,产品朝小型化、高性能和低价格方向发展。集成各学科和领域的技术成果,加强多领域之间的密切合作,依靠临床医生专家的积极参与。

二、生物医用纺织材料的典型医学应用

(一) 植入性纺织材料

1. 房间隔缺损封堵器

房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)是最常见的先天性心脏病,占 20% ~ 30%。传统采用开胸手术,直接缝合或用补片或患者心包膜修补;近年来采用了介入疗法,即经股静脉穿刺,导管输送封堵器到缺损部位封堵。

在 ASD 产品中,纺织材料扮演了重要角色,如 2001 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准的 Amplatzer 产品,由超弹镍钛合金丝编织与涤纶织物片组合而成;2006 年 FDA 批准的 Helex 产品,由镍钛合金丝与包覆超薄 ePTFE 薄膜复合。为克服房间隔缺损封堵器中血栓、镍过敏、心脏侵蚀等问题,人们开始探索完全可降解房间隔缺损封堵器,其研究方案有“PCL 骨架 + 静电纺丝 PGLA/I 型胶原纳米纤维膜”“PDO 长丝编织双盘形网状结构,内缝 3 层聚乳酸无纺布膜”“PDO 长丝编织双盘结构,两侧盘内 PLA 机织物”。这些例子清晰地显示了在房间隔缺损治疗中生物医用纺织材料的重要性。

2. 人工心脏瓣膜

心脏瓣膜特别是主动脉瓣会发生退行性变,主要的退行性变过程是瓣膜组织发生钙化。全球主动脉瓣膜替换的病例在 300 000 例左右,预计每年约以 5% 的速度增加。20 世纪 50 年代初,开发出机械瓣膜并用于临床,这些机械瓣膜需要抗凝血药物辅助治疗,可能会有一些副作用。生物瓣膜(猪瓣膜或者牛心包制成的瓣膜)在 20 世纪 70 年代形成了统一的标准,不易形成血栓,但是它的耐久性往往由于严重的钙化发生退行性变。不管是生物瓣膜还是机械瓣膜,瓣环材料均为医用纤维材料,纺织品的主要作用是促进移植体与生物体的愈合。

自 2002 年起,已超过 50 000 例瓣膜通过经皮瓣膜置换微创手术成功替换,主要产品是爱德华兹经皮导管心脏瓣膜(THV)和美敦力的经皮导管心脏瓣膜(Core)。由于生物瓣膜在输送导管中受到很大的压缩,部分专家认为可能导致生物瓣膜组织的耐久性从 15 年下降到 5 年。近 10 年,法国 Heim 等在奥尔巴尼国际公司 20 世纪 70 年代提出的“缝合在金属支架上的三个相互独立的平纹涤纶织物用作瓣膜材料”基础上,在一体化纺织瓣膜的设计、成型和疲劳性能方面开展了深入的研究。

3. 人工血管

移植用人工血管面临的巨大挑战是内径小于 4 mm 的小口径人工血管的成型和移植后的管腔开放性问题。具有抗血栓和内皮化双功能的小口径人工血管是研究热点,目前的重点工作是:基于生物功能的设计、多尺度纺织结构的仿生、纺织基表面的改性、无缝管道多元纺织微成型装备以及均质梯度管壁成型技术。东华大学在丝/涤混构小口径人工血管、丝素纤维层层组装改性以提供血液相容性、高顺应性管壁设计与制备、自波纹化管壁的设计与成型、静电纺纳米纤维小血管再生等方面开展了大量研究。

用于人工血管微创手术的覆膜支架(stent-graft)中的纺织基覆膜与移植用人工血管的管壁结构性能方面有较大差异,如覆膜要求具有无缝均质的薄型管壁、厚度小于 0.1 mm,无渗透,耐磨等特性。经多年攻关研发,已经完成了柔性生产样机线 2 条,实现了血管覆膜支架制备装置的突破,开发了分叉和三维异型的覆膜支架材料。同时针对临床的“烟囱”、“原位开窗”、多分枝小口径覆膜支架等新型手术方式,研究覆膜材料与结构性能如何更好地适应新型手术。

近年来,经微创手术的覆膜支架出现了如 I、II、III 型内漏及支架移位等失效问题,在长期的中外合作移植人工血管失效分析的研究基础上,开展了系列覆膜支架体外仿真疲劳试验以及覆膜支架现代计算机仿真技术研究其失效机制,探究覆膜支架组合形式、覆膜结构参数、受力形式、手术方法等与其疲劳失效的关系,为新一代产品的开发提供重要的依据。

4. 纺织基可降解输尿管支架管

输尿管支架管是放置在患者输尿管内部的中空管状支架,其主要作用是支撑输尿管,并将尿液从肾盂内引流入膀胱,促进输尿管切口的愈合并能预防输尿管狭窄。可降解输尿管支架管不需术后二次拔出,且能降低传统支架管并发症的发生率,成为当今研究的热点,但目前大多数研究中的可降解支架管存在制备复杂、力学性能不足、降解无规律、易在降解过程中造成堵塞等问题。

支架管设计和制造的关键:降解时间为2~4周;力学性能与传统支架管相同或进一步优化;降解过程可控,降解物体积小于 1 mm^3 ,能随尿液排出体外。

东华大学与医院合作研究了一种新型支架管。以PGA和PLGA等为原材料,采用编织和后处理工艺制得了膜和纤维双组分结构支架管,其壁厚为传统不可降解支架管的 $2/9\sim 1/3$,降解物减小;同时优化了支架管中双组分的比例和分布,其力学性能达到甚至优于传统的输尿管支架管。

体内及体外降解试验发现,支架管在体外降解偏慢,但降解液用真实尿液更接近体内降解状态,膜和纤维组分分别以不同形式降解,整体降解有规律性,此支架管的临时支撑效果达到了商用不可降解支架管的效果,同时具有良好的生物相容性和力学性能。

5. 人工神经导管

经过近10年的组织工程用人工神经导管的研发,攻克了诸如导管微成型技术、材料降解速率控制等关键技术难题,该产品已在2013年开始多中心临床试验,详细的研发工作将在陈南梁教授的报告中介绍。期望该产品尽快完成临床试验,通过审批程序,早日用于临床治疗。

6. 疝气修复补片

疝气修复术的发展可分为三个阶段:经典组织修复、开放式无张力修复以及腹腔镜下无张力修复。后两种修复术均需采用特殊材料、结构和形态的补片材料。

目前临床使用的补片有不可吸收的、可吸收的、复合补片、生物补片四大类。生物医用纺织材料补片以经编加工技术为主,经编产品的特点是:有较高的孔隙率;织物形状稳定性好,不易脱散;强度高,柔韧性好。

疝气修复补片的几个热点问题:① 胶原形态问题,从目前我们对失效补片的观察来看,体内新长的胶原结构弯曲少、弹性较弱;② 体内补片的皱缩问题,有文献报道,重型小孔补片的皱缩高达 $15\%\sim 45\%$,轻型大孔皱缩为 $3\%\sim 15\%$,皱缩与补片孔径的关系及与炎症的关系有待于深入研究;③ 力学性能过度设计、保险系数过高问题;④ 补片的弹性与腹壁的柔顺性的匹配问题等,均需要我们进一步与医学专家的紧密合作,探究其作用机理。

7. 手术缝合线

我国手术缝合线中,非吸收材料占主导地位,真丝缝合线在基层医院广泛应用,可吸收缝合线以进口材料为主。

亟待解决的问题:可吸收缝合线原材料的国产化;可吸收缝合线的降解速率调控;超细缝合线的工业化制备;功能缝合线的开发。

新型抗菌缝合线研发的关键问题是保护抗菌剂在加工过程中的性能,减少抗菌剂的突释,调控抗菌剂的缓释速率以匹配不同临床组织的愈合速率,已取得阶段性成果,尚需进一步深入研究。

以纳米纤维为基础,羟基磷灰石 HAP、PLGA 杂化载药纤维体系的研究表明,其可提高材料的力学性能,药物的突释现象明显减少。

免打结手术缝合线具有良好的应用前景,针对手术部位的个性化、精细化产品研发,还面临很多挑战。

(二) 体外装置用纺织材料

1. 人工肾

临床用人工肾材料以生物医用中空纤维为主,由上万根 250 ~ 400 μm 的中空纤维平行排列组合而成,我国临床产品以进口产品或进口原材料组装为主。国际上,费森尤斯(德国)、Gambro(瑞典)和百特(美国)的人工肾产品占全球市场近 70% 份额。国内的龙头企业有山东威海威高血液净化制品有限公司等。

东华大学自 20 世纪 60 年代起,在人工肾中空纤维膜的成型、改性等方面开展了大量工作。1974 年就开发了我国第一型人工肾,于 1978 年荣获全国第一届科技大会奖;1988 年《溶剂法纤维素中空纤维膜和人工肾的研制》获上海市优秀发明奖二等奖;1990 年获国家发明奖三等奖;1994 年研发改性聚丙烯腈人工肾透析器,于 2000 年获教育部科技发明奖三等奖;近年来,采用共混聚醚砜材料的第四型人工肾透析器,正在推向产业化。

人工肾透析器的国产化,其关键技术主要在:① 创新中空纤维膜成型技术,有效调控管壁拓扑及孔结构,实现高效透析功能;② 创新膜材料表面化学修饰和整理等技术,研究致病毒素分子与材料的相互作用和识别机制,提高通透性、选择性、相对分子质量截留范围等性能;③ 发展微型化、可携带或可移植的同时具有肾小球和肾小管复合功能的生物人工肾。

2. 人工肺和人工肝

人工肺和人工肝的核心材料均为生物医用中空纤维,但纤维的材料种类、管壁拓扑结构等各异的,另有报告详细介绍。

(三) 非植入性纺织材料

1. 创面敷料

敷料的设计拟按照比较公认的湿润愈合理论展开。目前创面敷料的主要材料是:①天然高分子材料,如天然蛋白质(胶原蛋白、纤维蛋白)、天然多糖类(纤维素、甲壳质、壳聚糖);②合成高分子材料,如聚酯纤维、丙烯酸改性纤维、杂环碳酸酯与马来酸和异丁烯共聚纤维等。

创面的非特异性炎症可导致组织损害、血管渗漏、溶解酶释放和活化、自由基产生、氧消耗和神经末梢致敏等,这些对组织都具有破坏作用。所以限制炎症的任何措施都有利于促进创面愈合。负载药物敷料的研究是解决办法之一。

生物合成敷料是该领域的另一重要研究问题。生物合成敷料拟具有多层结构:外层采用高分子材料,提供了相当于表皮的屏障功能;内层选用的主要材料为胶原、壳聚糖和海藻酸钙,具有生物相容性、较好的吸收性、透气性、黏附性和抗菌、止血作用。

2. 医用绷带

绷带作为医用制品具有重要意义:保护伤部,防止继发感染,避免再受损失;止血,防止或减轻水肿;防止或减轻骨折段错位;保温,止痛;固定医用敷料等。绷带的主要加工方法有机织、针织、非织等手段。各种复合绷带很好地发挥了各种材料和结构的优势,绷带的功效得到更好的体现。

(四) 保健和防护用纺织材料

1. 压力纺织品

医疗压力纺织品主要用于治疗烧伤及减少手术后疤痕,也用于干预静脉曲张病、预防静脉疾病手术后复发和静脉血栓形成,是一种体外治疗和康复用的纺织品。医疗压力纺织品目前的典型产品有压力套(衣)和压力袜。目前也有一些控压效果较弱的压力纺织产品用于保健,如塑身服装、减肥腰带等。

治疗型压力袜分为 21 ~ 30 mmHg(注:1 mmHg = 1.333 22 × 10² Pa)压力袜、30 ~ 40 mmHg 压力袜。不同压力的产品适用于不同病情的静脉曲张患者。采用弹性纱线,由计算机辅助设计,以经编成型纺织品为主。

2. 非织造医用防护服及防护口罩

医用防护服、防护口罩等防护品日常用于医患双方的防护,这些防护产品对于减少医院交叉感染、阻止“超级”病毒的传播有积极意义。

“十二五”期间,东华大学、天津工业大学和浙江绍兴三家企业顺利完成了国家科技支撑计划课题“医卫防护材料关键加工技术及产业化”(项目编号:

2011BAE10B01)。项目组攻克了高效熔喷驻极体、医疗用三抗 SMXS 纺熔集成等技术难题,实现了“防护与舒适”功能匹配,完成生产线 6 条、示范基地 3 家、10 亿只/年高效低阻口罩、1400 万套/年医用“三抗”防护服产业化成果。

随着新型纳米制备技术的提高,具有自主知识产权的新一代纳米蛛网复合膜病毒防护/过滤材料已经取得了良好的实验室成果,正在推向产业化。常用外科材料的功能正在不断提升,新型外科材料制品在医生、学者、工程人员的共同努力下也在不断涌现。新型纺织基伤口清创材料是一个典型的例子。

3. 新型纺织基伤口清创材料

伤口清创是伤口护理的首要环节,及时有效的清创处理可加速伤口愈合,但目前临床常用清创方法耗时长、费用高、操作复杂。东华大学产学研开发的新型纺织基伤口清创材料,攻克了纤维绒面的聚集效应、防落纤集成处理等关键技术,使产品具有超高的吸液性和清洁能力,可实现快速高效清创;材料整体结构具有良好的柔韧性、透气性,可有效降低清创疼痛感。该材料特别适用于恶劣环境下的紧急救灾使用。

4. 载药纺织品

载药纺织材料可以通过药物与成纤材料,经干纺、湿纺等各种纤维成型方法获得载药纤维。对于载药纺织材料,主要挑战是药物释放速度可调控性;提高纤维载药量,避免加工中性能变化;特殊微观结构特征的新药给药系统;多药控释、单药多级控释等复杂给药系统以及药物与纤维的作用机制。

5. 生物医用纺织材料智能型柔性传感器

随着我国老龄化速度的加快,具有多种人体基本生理指标检测功能的可穿戴纺织品市场需求大。产品的核心技术是开发具有高测量精度及良好传感、反馈和响应能力的纤维基传感器。

(五) 诊断和检测用生物医用纺织材料

随着纳米制备技术的进步,生物医用纺织材料有望在疾病诊断、检测等方面发挥更大的作用。

东华大学研究了基于纳米纤维的交联技术和层层组装技术,利用口腔上皮癌细胞对高叶酸受体表达,该新型材料能对口腔上皮癌细胞有明显的捕获作用,具有口腔上皮癌症的检测的应用潜力。

三、总结与展望

1. 总结

(1) 生物医用纺织材料是医疗器械的重要材料,其制品具有良好的治疗、修

补、替换、防护的医学功能;

(2) 体内移植用材料进口器械占据国内主体市场,国产化总体进展缓慢,并且国内产品以仿制为主;

(3) 国内高校拥有一定的应用基础研究实力和指导企业新产品开发能力;

(4) 与发达国家相比,我国自主设计和制备能力亟待提高。

2. 展望

(1) 加速生物医用纺织原材料的国产化;

(2) 突破多维多元微型高精度医用纺织加工装备与技术;

(3) 创新面向临床的设计理论,强化综合功能设计理论;

(4) 探究生物医用纺织材料与生物体的互动响应机制;

(5) 完善生物医用纺织材料医疗器械的功能化与个性化;

(6) 推动预防和康复纺织材料制品发展,满足医学模式的更新;

(7) 形成多学科交叉、多部门协同、产学研医互动机制;

(8) 创建“生物医用纺织材料”国家级研究基地。



王璐 教授,博士生导师。纺织面料技术教育部重点实验室主任,东华大学纺织学院高技术纺织品系主任。1982年毕业于华东纺织工学院纺织工程专业,获学士学位,留校任教。1987年获中国纺织大学纺织工程硕士学位,2001年在法国 Universite de Haute Alsace 大学获生物纺织材料工学博士学位。现任教育部“纺织生物医用材料科学与技术创新引智基地,111计划”负责人,纺织生物材料与技术二级学科点负责人,国家级特色专业“功能材料”负责人;

兼任中国纺织工程学会毛纺专业委员会主任委员,上海市生物工程学会生物力学委员会副主任委员。

研究专长为“生物医用纺织品的开发、力学性能及破坏机理”和“毛产品设计、生态加工技术与性能研究”。近10年主持及参与了国家“863”、国家自然科学基金、省市级科技支撑项目、国际科技合作项目等12项、产学研合作项目30余项,带领团队对多种生物医用纺织材料(如小口径人工血管、血管覆膜支架、可降解输尿管支架、抗菌真丝缝合线、疝修复补片、功能敷料、压力袜等)进行了较深入的应用基础理论研究与产品开发。获省部级科学技术奖6项,省部级教育

奖 2 项。指导学生获省部级各类创新奖项 7 项。发表学术论文 150 余篇;获授权发明专利 33 项、授权实用新型专利 8 项;主、参编著作《生物医用纺织品》、*“Biotextiles as Medical Implants”*、《功能纺织品开发与应用》等 6 部。获上海市教育系统三八红旗手、宝钢教育奖优秀教师奖等荣誉称号多次。

生物医用纤维及其应用

张耀鹏 等

东华大学材料科学与工程学院

摘要:生物医用纤维作为生物医用材料的重要组成部分,已引起国内外的广泛关注。本文简要阐述了生物医用纤维的定义、分类,以及其在生物医用领域的应用和新进展,概述了近年来东华大学在生物医用纤维方面的研究成果,并对生物医用纤维的发展进行了展望。

关键词:生物医用纤维;应用;组织工程;药物释放;人工器官

生物医用纤维属于新材料的范畴,但是使用高分子纤维作为医用材料已有久远的历史。早在公元前 4000 年,古埃及人就曾使用亚麻缝合伤口,加快伤口愈合;公元 2 世纪已有使用麻线、丝线结扎血管制止静脉出血的记载;在 19 世纪,手术缝合线已成为医用纤维的主要使用形式^[1]。20 世纪以来,随着高分子科学的不断发展,纤维加工制备技术逐步完善,新型功能性生物医用纤维被源源不断地开发出来,大大扩展了生物医用纤维在医学领域的用途。目前,全世界生物医用纤维产业已形成高新技术产业,未来将成为对经济增长有重要贡献的产业。

一、生物医用纤维简介

(一) 生物医用纤维定义

生物医用纤维属于一类重要的生物医用材料。而生物医用材料的定义随着生命科学和材料科学的发展不断演变。1992 年,美国 J. Black 教授在《材料的生物学性能》一书中将生物医用材料定义为“用于取代、修复活组织的天然或人造材料”,此为大多学者所接受^[2]。生物医用材料,几乎可以被加工成任意的几何形状,包括三维的块状,二维的薄膜状、纸状,一维的纤维状和零维的纳米粉体状。其中,纤维状生物医用材料,就是生物医用纤维,其在纤维领域则属于功能性纤维。生物医用纤维的开发是一项联合现代医学、生物学和纤维制备技术开展生物医用材料研究的交叉学科技术。

(二) 生物医用纤维分类

生物医用纤维种类繁多,按照其生物可降解性,可以分为生物可吸收纤维和生物不可吸收纤维两大类。生物可吸收医用纤维有聚乙交酯纤维、聚丙交酯纤维、壳聚糖及其衍生物纤维^[3,4]、海藻酸盐纤维^[5]、丝素蛋白纤维^[6]等。生物不可吸收纤维有聚乙烯纤维、聚丙烯纤维、聚酰胺纤维、聚四氟乙烯纤维、聚氨酯纤维、聚丙烯腈纤维等^[7]。

按照纤维的来源,生物医用纤维又可分为合成高分子基纤维和天然高分子基纤维。合成高分子基生物医用纤维来源于合成聚合物,如聚氨酯、聚酰胺、聚烯烃、聚丙烯腈等纤维^[7];天然高分子基纤维来源于自然界动植物(包括人类在内),有壳聚糖及其衍生物纤维^[3]、海藻酸盐纤维^[5]、丝素蛋白纤维^[6]、胶原纤维^[8]等。也可以按照生物医用纤维与活体组织之间是否形成化学键合,将纤维分为生物活性纤维和生物惰性纤维。

二、生物医用纤维制备及其应用

(一) 生物医用纤维的制备

生物医用纤维原料来源不同,合成基生物医用纤维以不同单体人工合成的不同结构性能的聚合物为原料^[9],而天然基生物医用纤维原料要从动植物体内提取。不同天然高分子的提取方法不同,如蚕丝要先经过碳酸钠溶液脱胶,然后用溴化锂溶液、甲酸等溶剂进行溶解才能获得丝素蛋白纺丝原液;甲壳素提取方法有酸碱法提取法、酶法结合化学法提取法、微生物发酵法,一般步骤为原料预处理、浸酸、碱煮、氧化脱色、还原和脱乙酰基等^[10];海藻酸盐提取要经过海带粉碎、稀酸处理、加碱加热、加钙盐、酸处理、脱水加碱、烘干等一系列步骤,最终获得海藻酸盐粉末^[11]。

目前,纤维加工制备方法通常有干纺、湿纺、融纺、静电纺技术,另外还有干湿法、液晶纺丝法。中空纤维膜具有独特的制备方法,大致可分为3类,即浸没沉淀法、熔融纺丝-拉伸法、热致相分离法^[12]。纤维加工一般还要经过拉伸、热定型、上油等工序后处理;对于黏胶纤维,脱硫、漂白和酸洗工序也必不可少^[1]。生物医用纤维需无毒副作用,对人体无炎症反应或反应小,应具有良好的血液、组织、生物相容性。为了达到使用要求,可以通过物理化学方法对生物医用纤维进行改性。物理改性有共混、纤维表面涂覆良好生物相容性物质等方法;化学改性有接枝共聚、氧化、酯化等方法。

(二) 生物医用纤维的形态与应用

采用不同原料、制备技术以及后处理手段获得的生物医用纤维的结构形态、力学强度、直径大小等不相同,这使得其生物医用领域也不尽相同。这些纤维主要分为可编织纤维、静电纺纤维和中空纤维三大类。

1. 可编织纤维

可编织纤维通常由干纺、湿纺、融纺、干湿法、液晶纺丝法制备技术获得,这类纤维直径比较大,一般达到微米级,可以用来进一步编织成各种医用材料,从普通医用卫生材料,到体内植入材料。

Catanzano 等^[13]通过融纺技术,将水滑石-双氯芬酸杂化物并入聚己内酯纤维中,制备抗炎缓释可生物降解缝合线。一氧化氮(NO)可以促进伤口愈合,其被融入聚合物丙烯腈共聚1-乙烯基咪唑(AN/VIM)中,再通过融纺制备手术缝合线,涂覆可降解聚己内酯/甲苯可以控制NO的缓慢释放^[14]。Huang 等^[15]首次直接从溶解在NaOH-尿素水溶液中的甲壳素溶液湿纺出相对较高强度,有光泽的表面和圆形截面的甲壳素纤维。然后手工制作的甲壳素纤维无纺布,由于其保留了固有 α -甲壳素结构,用作敷料显示出了较好的加速伤口愈合能力。Caves 等^[16]通过简单纺织、模压方法制备多层胶原微纤维增强弹性蛋白状蛋白质膜片。这种模仿原生细胞外基质的结构和性能设计人工复合材料,作为细胞软组织修复和替代的非细胞材料,其表现的机械强度、刚度和韧性类似原生组织。实验研究结果发现蛋白质基复合物补片能持续8周时间预防大鼠疝气复发,促进新组织的形成,维持组织结构完整性。

2. 静电纺纤维

静电纺丝技术,是一种使用电压迫使加工溶液或熔体喷射形成纤维,相对简单、通用制备微-纳米纤维的技术^[17]。静电纺纤维能为组织工程提供接近天然细胞外基质的支架。所形成的支架,利于细胞所需营养物质以及代谢产物的流通,细胞易于在材料上黏附、扩展、增殖,因此静电纺纤维被广泛应用于皮肤、神经、血管等再生组织工程中。

芦荟(AV)是一种促进伤口愈合,具有抗抗菌和抗炎属性的一种草药,Suganya 等^[18]采用静电纺制备了芦荟-聚己内酯纤维支架,应用于皮肤组织工程。研究发现,共混纤维支架,当芦荟质量分数为10%时,其力学性能优异,能很好地支持纤维原细胞黏附、增殖,促进皮肤再生。Park 等^[19]利用静电纺技术制备丝素蛋白(SF)纳米级三维多孔支架,将MC3T3-E1培养在支架上,DNA计数和MTT分析得出细胞的增殖和新陈代谢能力比商用多孔三维聚乳酸支架要好。将支架移植入骨缺损的小鼠体内7d后,SF支架组小鼠的骨缺损部位骨面

积恢复平均达到 78.30%，商用多孔三维聚乳酸支架组只有 49.31% 的骨再生区域。表明电纺丝素支架在骨组织工程领域有重要价值。

静电纺纤维直径可达微米以至纳米级，具有多孔性、比表面积大等特点，且静电纺条件较温和，因此静电纺纤维常被用作药物、尤其是生物活性物质的运载工具。Hu 等^[20]采用静电纺复合纤维膜作为药物载体和物理屏障，用于肌腱损伤，起到长期的抗炎、抗黏附作用。Yu 等^[21]先通过静电纺丝法制备搭载水杨酸聚己内酯(PCL)核，再使用苯甲酮涂覆 PCL 纤维表面，在 UV 诱导下接枝聚合制备聚乙二醇壳层，体外测试发现 PCL / 聚乙二醇(PEG)壳/鞘纤维具有典型的两相释放行为，包括初始突释和随后的持续缓释阶段，可精确控制药物释放。这种制备负载药物壳/鞘纤维方法为纤维载药工程提供新方向、新思路。Ehler 等^[22]通过静电纺技术在纤维内直接固定原代心肌，来制备用于修复、替换和更新受损、病变、老化的心脏组织的三维组织工程支架。

3. 中空纤维

中空纤维膜具有良好致密性、优异的传质性能、耐静压力等优点被广泛应用于人工肾、人工肝、人工肺等外循环系统医疗器械中^[23]。作为人工器官应用的纤维膜，应具有孔尺寸可控、强度高、化学稳定性好，优良的耐热性能、较高的耐蒸汽消毒性，以及良好的血液相容性等特性。现在已通过不同的方法制备了黏胶中空纤维、纤维素中空纤维、改性聚丙烯腈中空纤维、共混聚醚砜中空纤维等。

人工肾的核心部分一般是中空纤维膜制成的透析器，这种膜材料具有半通透特性，可代替肾小球实现其毛细血管壁的滤过功能，达到血液净化的目的。东丽公司采用聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)中空纤维透析膜制备的人工肾，能除去尿毒素，并可抑制血小板发生凝聚反应^[24]。人工肾是应用膜分离技术原理，用半透膜将引出人体外的血液与透析液隔开，代谢产物从浓度高的血液一侧，通过半透膜向浓度低的透析液一侧扩散；而水分子则从浓度低的一侧向浓度高的一侧渗透，最终达到清除人体代谢废物及纠正水、电解质和酸碱平衡的治疗目的。中空纤维膜在人工肝中的作用主要是分离、处理患者血浆并补充新鲜血浆，在人工肺中的作用是去除患者血液中的 CO₂，并及时补充新鲜的 O₂。

三、东华大学在生物医用纤维方面的开发研究

东华大学化学纤维和高分子学科具有悠久历史，在生物医用纤维研制开发方面走在国内高校前列，东华大学先后研制成功医用中空纤维膜、甲壳素纤维、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纤维、聚羟基脂肪酸酯(PHA)纤维及其制品、人工肾、人工肝、腹水超滤浓缩器、可吸收手术缝合线、牙周再生片、人工皮肤、人造血管等^[1]。近年来又在医用丝素蛋白纤维、细菌纤维素、氧化纤维素等研究方

面取得巨大成果。

(一) 天然基生物医用纤维

1. 丝素蛋白

蚕丝中提取的丝素蛋白不仅具有良好的生物相容性、可降解性,对人体炎症反应很小,而且易被加工成各种形态,在生物医用材料应用领域具有巨大潜力^[6]。张耀鹏等将蚕丝脱胶溶解后获得丝素蛋白水溶液,通过静电纺丝技术制备类似于脱细胞基质结构的丝素蛋白纤维毡。但是普通丝素蛋白静电纺纤维毡力学性能较差,较难满足生物医用要求,需要通过乙醇后处理,拉伸、添加第三组分增强剂多种方法来增强其力学性能^[25,26]。张耀鹏等^[25]进而采用多壁碳纳米管(MWNT)增强剂来增强丝素蛋白纤维毡,MWNT可诱导丝素蛋白构象转变, β 折叠的含量随CNT增加,促使丝素蛋白纤维毡力学性能显著增加。单向及双向拉伸也起到类似的效果,随拉伸倍数增加,纤维毡的力学性能和结晶度也相应增加^[26]。张耀鹏等^[27]采用拉伸后的丝素蛋白基质修复尿道,被修复尿道实验组犬排泄没有困难,术后1个月、2个月、6个月逆行造影显示尿道没有出现狭窄迹象,组织学染色显示尿道上皮细胞逐步生长,有多层上皮细胞。而对照组犬排泄困难,逆行造影显示尿道狭窄,组织学染色显示尿道上不但几乎没有生长上皮细胞,而且观察到严重的炎症反应。张耀鹏等采用辊筒收集制备出多层有序静电纺丝素蛋白纤维毡,其可以促进猪髌动脉内皮细胞(PIEC)有序生长。研究发现层数越多、厚度越大,其断裂强度越大,这可能与丝和丝黏结紧密程度有关^[28]。为了达到医学使用要求,还使丝素蛋白纤维毡与具有良好的力学和生物性能的膀胱脱细胞基质(BAMG)复合,并在丝素蛋白纤维中负载促进血管生成的血管内皮生长因子(VEGF),在组织工程领域具有潜在价值。

莫秀梅等^[29]首次纺出丝素-左旋聚乳酸-聚己内酯[P(LLA-CL)]复合纳米纤维神经导管,并且利用同轴静电纺技术将神经生长因子纺入纳米纤维芯层,得到生物活性神经导管,成功地将其用于大鼠的坐骨神经修复。Fan等^[30]又通过静电纺技术制备了负载L-抗坏血酸-2-磷酸三钠盐的丝素蛋白纳米纤维膜。实验表明,相比盖玻片,纤维膜有利于小鼠成纤维细胞L929细胞黏附、扩展和增殖,负载L-抗坏血酸-2-磷酸三钠盐纤维膜对皮肤更为有益。这种载药纤维膜在皮肤护理、皮肤再生、敷料、抗衰老材料等方面具有广阔的应用前景。

2. 甲壳素及其衍生物

甲壳素广泛存在于节肢动物(蜘蛛类、甲壳类)的翅膀或外壳及真菌和藻类的细胞壁中。甲壳素及其衍生物纤维具有优异的生物活性、生物相容性和生物可降解性等,在生物医用领域具有重要的地位和广泛的用途^[10]。20世纪80年

代末,东华大学开始对甲壳素纤维进行研究,通过湿法纺丝工艺制成甲壳素和壳聚糖纤维,取得国内第一个甲壳素纤维专利^[31]。其后又在国内首先开展了壳聚糖干-湿法纺丝、二丁酰甲壳素纤维干-湿法纺丝和甲壳素/纤维素复合纤维的研究^[32],其制品作为创面敷料、止血材料、组织工程支架等的关键材料,在临床获得广泛应用。莫秀梅等成功解决了天然材料和合成材料混纺的关键科学问题,首次纺出胶原蛋白-壳聚糖-P(LLA-CL)复合纳米纤维血管,利用同轴静电纺将肝素纺入纳米纤维芯层,得到抗凝血小血管支架,成功用于狗的股动脉修复^[33]。

3. 细菌纤维素

细菌纤维素为原料制备的敷料在皮肤溃疡等皮肤伤病方面已经取得了良好的治疗效果。王华平等基于占位效应与器壁效应协同作用,发明了原位致孔技术,实现生物纳米纤维素材料孔径的调控,开发了生物纳米纤维素纤维敷料及植入可修复材料的仿生构筑,为人工皮肤开发及植入可修复材料奠定基础^[34]。王华平等^[35]使用原位改性的方法,制备了细菌纤维素/马铃薯淀粉(BC/PS)复合物支架。所得BC/PS复合材料存在非对称形态结构,体外评价显示,在BC和BC/PS复合支架片周围没有出现宏观炎症的迹象。进一步的免疫组织化学染色显示,很少炎症细胞出现在BC/PS复合物周围,且很明显BC/PS复合物纤维状一侧易于组织新血管化。如此生物结构在生物医用敷料、临时人造皮肤领域很有前途。

为了解决细菌作为植入性材料细胞渗透性差的问题,采用菌种密度控制,开发原位匀浆冷冻干燥成形,一步法制备50~500 μm大孔支架材料。动物实验(兔)证明,在尿道修复临床手术中能够完全修复缺损尿道,生物相容性良好。其后利用生物纳米纤维素纤维表面羟基原位还原纳米银,成功开发了细菌纤维素复合纳米银抗菌敷料,持续释放银离子达72 h以上,对常见伤口细菌的有效抗菌率达99.9%以上^[36,37]。目前已建立百吨级医用敷料加工生产线,满足三类医疗器械要求。

4. 氧化纤维素

医用可吸收氧化纤维素止血材料,作为一种可吸收的局部止血剂,能帮助控制毛细血管、静脉和小动脉的出血,适用于不能采用缝合或结扎的中度出血、渗血及血液病的鼻出血、齿龈出血等外科手术。自1999年开始,梁伯润等使用棉纤维、TEMPO-NaOCl-NaCl氧化体系及特殊制备工艺^[38],小试制备出了各种形态的医用可吸收氧化纤维素止血材料,自制样品可在2 min内止血,在实验兔体内可在9天内基本吸收完全,性能可与美国强生公司“速即纱”媲美,可用于体内微细血管,如肝脏、脑部手术的止血^[39]。

(二) 合成基生物医用纤维

PLGA 由两种单体——乳酸和羟基乙酸随机聚合而成,是一种可降解的功能高分子有机化合物,具有良好的生物相容性、无毒、优异的加工性能,被广泛应用于制药、医用工程材料领域。20 世纪 90 年代,郟志清、沈新元等开始从事生物可降解聚酯纤维研究,通过熔体纺丝制成 PLGA 纤维取得国内第一个生物可降解聚酯纤维缝合线专利^[40],其制品如 PLGA 纤维编织壳聚糖溶液涂层的神经导管^[41]、PLGA 纤维编织可吸收牙周再生片等得到良好的应用效果^[42]。

(三) 中空纤维膜

20 世纪 80 年代初东华大学王庆瑞等就开始进行医用中空纤维膜研究,除参与黏胶型中空纤维(I 型)的研制和生产外,又通过干-湿法纺丝工艺成功制成新溶剂纤维素中空纤维膜、聚丙烯腈中空纤维膜等;并针对不同的产品用途,开发了高通量人工肾、腹水超滤浓缩器及其设备、血液浓缩器、血液过滤器等多种人工脏器,取得较好的效果。目前,已拥有一条年生产人工肾等人工脏器 10 万只的包括原液制造、纺丝、后处理和人工脏器的组装生产线。Qin 等^[43]采用热分离技术制备了聚偏氟乙烯(PVDF)中空纤维膜,研究观察其在固-液和液-液分离阶段形成球形微晶结构与互连网络结构,水通透量、抗张强度分别为 4.59 MPa 和 415 L/(m²·h)。相比较,通过 PVDF/甘油三乙酸酯纤维体系制备的 PVDF/SiO₂ 杂化膜,纯水通透量、抗张强度、断裂伸长率都大幅度提高^[44]。

(四) 太阳能电池纤维

陈志钢等^[45]以超细柔性 Mo 丝为衬底先后采用电化学方法、烧结法、化学浴法、磁控溅射技术制备了 Mo/CuInSe₂/CdS/ZnO/ITO 异质结。这种纳米结构纤维异质结成为一种高效的光驱动纳米发电机。在标准太阳光模拟器(AM1.5、100 mW/cm²)激发下,其开路电压为 340 mV,短路电流密度为 13.0 mA/cm²,填充因子为 0.522,最终的光电转换效率为 2.31%。最重要的是,这种纳米发电纤维在弯曲、旋转和老化处理后,可保持较好的转换效率稳定性。将来可以使用该纤维编织衣服,患者穿在身上可有望为人造心脏、人工肾等人工器官提供能量,也可为人体实时监测装置如血压计、心率检测计等医疗设备提供电源。

四、展望

生物医用纤维未来将有广阔的市场前景,一方面在材料科学技术的推动下,生物医用纤维向着功能化、智能化方向发展,拓展其在生物医用领域的应用范

围;另一方面,随着生活水平的提高、人口老龄化进程加快、中青年创伤的增多、疑难疾病患者的增加,社会对生物医用纤维的需求也将不断扩大。

生物医用纤维未来的发展挑战与机遇并存,生物医用纤维的研究虽已取得重大进展,但依然有许多需要迎接的挑战,其质量直接与使用者的生命安全相关,所以其工业化、商业化进程非常缓慢。但是生物医用材料产品的附加值非常高,医学上的需求不断增加,随着对新材料开发、制备技术进行广泛深入的探索和研究,生物医用纤维的性能将逐步完善提高,这必将推动医疗卫生事业的进步发展,生物医用纤维产业也将蓬勃发展。

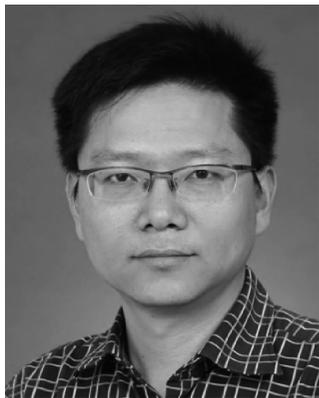
参考文献

- [1] 沈新元, 孙皎, 孙宾, 等. 生物医学纤维及其应用[M]. 北京: 中国纺织出版社, 2009.
- [2] 王迎军, 刘康时. 生物医学材料的研究与发展[J]. 中国陶瓷, 1998 (5): 26 - 29.
- [3] Ding F, Deng H, Du Y, et al. Emerging chitin and chitosan nanofibrous materials for biomedical applications[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(16): 9477 - 9493.
- [4] 沈新元, 吉亚丽, 郟志清, 等. 甲壳素类生物医学纤维的制备技术及应用[J]. 材料导报, 2008 (6): 1 - 5.
- [5] Sun J Ch, Tan H P. Alginate - based biomaterials for regenerative medicine applications [J]. *Materials*, 2013, 6(4): 1285 - 1309.
- [6] Vepari C, Kaplan D L. Silk as a biomaterial[J]. *Prog Polym Sci*, 2007, 32(8 - 9): 991 - 1007.
- [7] 张春雪, 袁晓燕, 盛京. 生物医用高分子纤维材料[J]. 高分子通报, 2006 (12): 34 - 38.
- [8] Akturk O, Tezcaner A, Bilgili H, et al. Evaluation of sericin/collagen membranes as prospective wound dressing biomaterial[J]. *J Biosci Bioeng*, 2011, 112(3): 279 - 288.
- [9] 潘祖仁. 高分子化学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2011.
- [10] 李婷, 胡小喜, 周幸芝, 等. 从虾蟹壳中提取甲壳素的研究进展[J]. 食品工业, 2014 (6): 209 - 212
- [11] 秦益民. 功能性医用敷料[M]. 北京: 中国纺织出版社, 2007.
- [12] 何春菊, 秦爱文, 刁婧, 等. 聚合物中空纤维膜材料的研究进展[J]. 中国材料进展, 2013(6): 354 - 361.
- [13] Catanzano O, Acierno S, Russo P, et al. Melt - spun bioactive sutures containing nanohybrids for local delivery of anti - inflammatory drugs[J]. *Materials Science & Engineering C, Materials for Biological Applications*, 2014, 43: 300 - 309.
- [14] Lowe A, Deng W J, Smith D W, et al. Coated melt - spun acrylonitrile - based suture for delayed release of nitric oxide[J]. *Mater Lett*, 2014, 125: 221 - 223.
- [15] Huang Y, Zhong Z B, Duan B, et al. Novel fibers fabricated directly from chitin solution

- and their application as wound dressing[J]. *J Mat Chem B*, 2014, 2(22): 3427 – 3432.
- [16] Caves J M, Cui W X, Wen J, et al. Elastin – like protein matrix reinforced with collagen microfibers for soft tissue repair[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(23): 5371 – 5379.
- [17] Baji A, Mai Y W, Wong S C, et al. Electrospinning of polymer nanofibers: Effects on oriented morphology, structures and tensile properties[J]. *Compos Sci Technol*, 2010, 70(5): 703 – 718.
- [18] Suganya S, Venugopal J, Mary S A, et al. Aloe vera incorporated biomimetic nanofibrous scaffold: A regenerative approach for skin tissue engineering[J]. *Iranian Polymer Journal*, 2014, 23(3): 237 – 248.
- [19] Park S Y, Ki C S, Park Y H, et al. Electrospun silk fibroin scaffolds with macropores for bone regeneration: An in vitro and in vivo study[J]. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16(4): 1271 – 1279.
- [20] Hu C, Liu S, Zhang Y, et al. Long – term drug release from electrospun fibers for in vivo inflammation prevention in the prevention of peritendinous adhesions[J]. *Acta Biomaterialia*, 2013, 9(7): 7381 – 7388.
- [21] Yu H, Jia Y, Yao C, et al. PCL/PEG core/sheath fibers with controlled drug release rate fabricated on the basis of a novel combined technique[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 469(1): 17 – 22.
- [22] Ehler E, Jayasinghe S N. Cell electrospinning cardiac patches for tissue engineering the heart[J]. *Analyst*, 2014, 139(18): 4449 – 4452.
- [23] Diban N, Stamatialis D. Polymeric hollow fiber membranes for bioartificial organs and tissue engineering applications[J]. *J Chem Technol Biotechnol*, 2014, 89(5): 633 – 643.
- [24] 刘传生, 李映, 陈海燕. 中空纤维膜的开发与应用进展[J]. *合成技术及应用*, 2014(2): 18 – 23
- [25] Pan H, Zhang Y P, Hang Y C, et al. Significantly reinforced composite fibers electrospun from silk fibroin/carbon nanotube aqueous solutions [J]. *Biomacromolecules*, 2012, 13(9): 2859 – 2867.
- [26] Fan S N, Zhang Y P, Shao H L, et al. Electrospun regenerated silk fibroin mats with enhanced mechanical properties[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 56: 83 – 88.
- [27] Xie M, Song L, Wang J, et al. Evaluation of stretched electrospun silk fibroin matrices seeded with urothelial cells for urethra reconstruction [J]. *The Journal of Surgical Research*, 2013, 184(2): 774 – 781.
- [28] 江楠楠. 静电纺构建多层有序丝素蛋白组织工程支架[D]. 上海: 东华大学, 2013.
- [29] Zhang K H, Wang H S, Huang C, et al. Fabrication of silk fibroin blended P(LLA – CL) nanofibrous scaffolds for tissue engineering[J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2010, 93A(3): 984 – 993.
- [30] Fan L P, Wang H S, Zhang K H, et al. Vitamin C – reinforcing silk fibroin nanofibrous

matrices for skin care application[J]. RSC Adv, 2012, 2(10): 4110 - 4119.

- [31] 吴清基, 沈德兴, 郟志清, 等. 甲壳质纤维及其制造方法和应用: 中国, 1109530A[P]. 1995 - 10 - 04.
- [32] Shen X Y, Ji Y L, Yang Q, et al. Preparation, characterization, and rheological properties of dibutylchitin[J]. J Macromol Sci B, 2010, 49(2): 250 - 258.
- [33] Yin A L, Zhang K H, McClure M J, et al. Electrospinning collagen/chitosan/poly(L - lactic acid - co - epsilon - caprolactone) to form a vascular graft: Mechanical and biological characterization[J]. J Biomed Mater Res Part A, 2013, 101(5): 1292 - 1301.
- [34] 李喆, 杨敬轩, 王利群, 等. 一种具备疏密结构的多孔细菌纤维素皮肤修复材料及其制备方法: 中国, 102973985A[P]. 2013 - 3 - 20.
- [35] Yang J X, Lv X G, Chen S Y, et al. In situ fabrication of a microporous bacterial cellulose/potato starch composite scaffold with enhanced cell compatibility [J]. Cellulose, 2014, 21(3): 1823 - 1835.
- [36] 钟春燕, 李喆, 陈仕艳, 等. 载银细菌纤维素水凝胶抗菌敷料制备方法及其制品: 中国, 101708341A[P]. 2010 - 05 - 19.
- [37] 李喆, 钟春燕, 陈仕艳, 等. 金属纳米颗粒复合细菌纤维素的制备方法及其制品: 中国, 101736572A[P]. 2010 - 06 - 16.
- [38] Sun B, Han W X, Wang W, et al. Degradation mechanism and crystal structure change of cellulose during TEMPO - NaOCl - NaBr selective oxidation and its biomedical application as hemostatics[J]. Abstr Pap Am Chem Soc, 2010, 240: 2.
- [39] 梁伯润, 马敬红, 孙宾, 等. 医用可吸收氧化再生纤维素止血材料的制备方法: 中国, 1338475A[P]. 2002 - 03 - 06.
- [40] 郟志清, 沈新元, 孙瑾, 等. 聚酯类可吸收医用缝合线及其制造方法: 中国, 1195559A [P]. 1998 - 10 - 14.
- [41] 郟志清, 陈南梁, 沈新元, 等. 周围神经再生导管及其制备方法: 中国, 1730117A[P]. 2006 - 02 - 08.
- [42] 沈新元, 张佩华, 郟志清, 等. 可吸收牙周再生片及其制备方法: 中国, 1775312A[P]. 2006 - 05 - 24.
- [43] Aiwen Q, Xiang L, Bomou M, et al. Preparation and characterization of poly(vinylidene fluoride) hollow fiber membranes via modified thermally induced phase separation process [J]. Adv Mater Res, 2013, 734 - 737: 2172 - 2175.
- [44] Qin A W, Wu X L, Ma B M, et al. Enhancing the antifouling property of poly(vinylidene fluoride)/SiO₂ hybrid membrane through TIPS method[J]. J Mater Sci, 2014, 49(22): 7797 - 7808.
- [45] Zhang L S, Song L L, Tian Q W, et al. Flexible fiber - shaped CuInSe₂ solar cells with single - wire - structure: Design, construction and performance[J]. Nano Energy, 2012, 1(6): 769 - 776.



张耀鹏 1977年生,博士,教授、博士生导师,东华大学纤维材料改性国家重点实验室副主任。湖北工学院高分子材料科学与工程专业学士(1998年),东华大学材料学专业博士(2002年),日本川村理化学研究所博士后(2004—2007年),日本秋田大学访问学者(2010年)。自2002年留校工作以来,先后当选上海市“晨光学者”、上海市“浦江人才”以及上海市“青年科技启明星”。现为美国材料研究学会、英国皇家化学会、欧洲材料研究学会等学会会员。兼任中

国材料研究学会高分子材料与工程分会副秘书长、“中国组织工程研究”执行编委。主要研究方向:高性能人造动物丝仿生制备过程中的凝聚态结构调控、复杂微流体芯片制备技术及微流体仿生纺丝、基于丝素蛋白的生物医用材料。曾获中国纺织工业协会科学技术奖二等奖、高等学校科学研究优秀成果奖——科技进步奖二等奖、上海市科技进步奖二等奖和上海医学科技奖三等奖,参与建设的“高分子化学”课程曾被评为国家精品课程。2007年以来先后主持国家自然科学基金委员会、教育部、上海市科学技术委员会及教育委员会等项目10余项。迄今在 *Biomacromolecules*, *J. Mater. Chem.*, *Lab Chip*, *Chem. Commun.* 等期刊发表SCI论文37篇,申请专利21项(其中,授权中国专利10项,公开日本专利4项),参编专著2部。

生物医用纺织品的结构设计制备与应用

陈南梁 等

东华大学纺织学院

生物医用纺织品,是指以纤维和织物为基础,应用于医疗、防护、保健及卫生用途的纺织品,是多功能复合型、高安全性、舒适性、绿色环保纺织制品。生物医用纺织品是纺织技术与医学科学结合而形成的新领域,是产业用纺织品中创新性最强、科技含量最高的品种之一。

一、生物医用纺织品的主要种类

根据不同用途,生物医用纺织品可划分为以下四大类产品:外科用非植入性纺织品、外科用植入性纺织品、体外装置用纺织品及保健和卫生用纺织品^[1]。

1. 外科用非植入性纺织品

外科用非植入性纺织品主要包括伤口敷料、纱布、绷带等与皮肤伤口接触的纺织品,起到覆盖保护伤口、防止感染、促进愈合的作用。

2. 外科用植入性纺织品

外科用植入性纺织品是运用纺织相关技术成型的一系列材料,这类材料具有柔性、易编织性、生物相容性、较大的长径比等优良特点,且纤维原料范围广泛,天然纤维材料包括棉、真丝、再生纤维素、甲壳素、骨胶原及藻酸纤维等,合成聚合物如聚酰胺、聚酯、聚烯烃、聚氨酯、聚四氟乙烯以及用在缝合线和组织工程的生物可降解聚合物聚乙交酯(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚乙交酯丙交酯(PLGA)、聚羟基脂肪酸酯(PHA)、聚对二氧杂环己酮(PDO)等,较容易制成一维、二维和三维结构,并且可以将原料性能和纺织品结构空间形状进行多重组合,从而赋予植入性纺织品多种特性:比强度高,高容积度,受控模量、延伸性、柔软度、柔韧性,顺应性,可控孔隙度、渗透性,易缝合、夹持或结合,生物组织相容性较好。

外科用植入性纺织品主要包括缝合线、软组织植入物、矫形植入物和心血管植入物等。其中,缝合线根据其生物降解性能可分为可生物降解和不可生物降解两类;软组织植入物包括人工腱、人工韧带、人工软骨、人造皮肤、人工角膜等;矫形植入物主要指人工关节、人工骨;心血管植入物包括人工血管、心脏瓣膜等。

3. 体外装置用纺织品

体外装置用纺织品是指在体外治疗用的器官替代物,也称为人工器官。主要种类有人工肾、人工肝、人工肺、肝腹水超滤浓缩回输器、血液浓缩器等。

4. 保健和卫生用纺织品

保健和卫生用纺织品主要包括:女性卫生用品、婴儿尿裤、成人失禁用品、湿巾、美容材料、医用手术防护产品等。

二、纺织结构与工艺分类

纺织由“纺”和“织”两部分组成,其中,“纺”有纺纱和纺丝之分,“织”又有机织、针织和非织之分。

纺丝工艺分熔体纺丝、干法纺丝、湿法纺丝、复合纺丝、静电纺丝等。

纺纱工艺除传统的环锭纺之外,还有紧密纺、环锭纺、赛络纺、赛络菲尔纺、包芯或包缠纱等。

机织是由两条或两组以上的相互垂直的纱线,以 90° 角作经纬交织而成的织物,其结构单元是经、纬纱交织,经纱和纬纱之间的每一个相交点称为组织点,是梭织物的最小基本单元。其织物具有紧密、轻薄和硬挺特征,适于开发腔内隔绝术用人工血管、小口径人工血管、医疗用防护服、手术巾等。

针织是利用织针将纱线弯曲成线圈,然后将线圈相互串套和连接而成为针织物的一门纺织加工技术。根据工艺特点的不同,针织生产可分为纬编和经编两大类,其中,纬编是纱线沿纬向顺序成圈、纵向相互串套形成织物的制备技术;经编是纱线沿纵向同时成圈、纬向相互连接而成织物的制备技术。针织物具有一定的孔隙或孔径、延伸性和弹性,可应用于人造血管、疝气补片、人工韧带、金属血管内支架、人工气管、牙周补片、肌腱支架增强体等外科植入用纺织品中。

非织由短纤维/长丝定向或随机排列,形成纤网结构,经机械、热粘或化学等方法加固而成。按照其加工工艺的不同,可分为:水刺、热合、浆粕气流成网、湿法、纺粘、熔喷、针刺等。非织物一般质轻、柔软、生产成本低廉,但耐久性较差,可应用于手术衣、防护服、消毒包布、口罩、尿片、民用抹布、擦拭布、湿面巾、魔术毛巾、柔巾卷、美容用品、卫生巾、卫生护垫及一次性卫生用布。

编织是由一组纱线沿织物成型方向延伸,且所有纱线偏移一定角度后互相交织而成,分二维编织、三维编织。其结构特征一般为网状结构,适宜开发手术缝合线、人工神经导管、内支架等。

三、生物医用纺织品的结构设计与应用

本文以人体周围神经再生导管(以下简称神经导管)和医用补片为例,阐述

生物医用纺织品的结构设计与应用。

(一) 神经导管

神经导管就是用生物或非生物的材料预制成管状,再将神经的远近两断端放入管内,两断端神经外膜与管壁各缝1~2针固定,如图1所示。随后,神经轴突即可沿着管腔从近端长入远端。神经导管作为引导周围神经再生的中空管道,可以防止纤维疤痕组织的侵入,避免神经瘤的形成,并利用远端神经的趋化因子使轴突准确对合。同时,神经导管中的生物微环境可以人为控制和改变,使之适宜于神经再生。

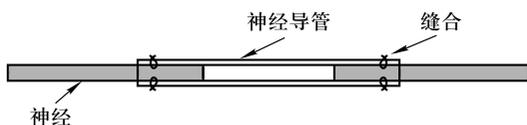


图1 神经导管

1. 神经导管基本要求

神经导管性能要求:

良好的生物相容性和组织相容性;

适宜的生物可降解性;

应为神经恢复提供所需的三维空间;

具有适合于连接损伤神经两断端的大小和长度;

保证神经修复所需的营养供应;

具有一定的抗压性能,保持良好血运;

保护再生轴突,避免疤痕组织侵扰;

具有适当的孔径和孔隙率。

2. 神经导管用原料

用于构建人体周围神经再生导管的材料可分为两大类:①天然生物活性材料,这些材料取自自体的神经、静脉、动脉、骨骼肌、血管、膜管等,它们虽然与肌体有极好的生物相容性,但是在缺血后存在管型塌陷、再生不良、吸收疤痕组织增生及粘连等问题;②有机高分子材料。有机高分子材料又可分为两类。①不可吸收高分子材料,如尼龙、硅胶管、聚氨酯等。其中,硅胶管神经导管研究最多,它具有生物惰性和一定的机械强度,植入人体内的异物反应很小;具有良好的管壁弹性,不会出现管壁塌陷,因此便于操作和消毒;具有良好的塑形性,可制成任何所需的形状。但是硅胶神经导管不能与外界进行物质交换,虽然它能在短时间内显示出神经感觉、运动良好的恢复效果,但不能被人体吸收,长期滞留

于人体内会压缩神经,影响神经功能,需行二次手术取出,目前已不在临床中应用。②可吸收高分子材料,如聚乳酸(PLA)、聚羟基乙酸(PGA)、聚乳酸聚羟基乙酸共聚体(PLGA)、胶原和壳聚糖等。它们来源广泛,加工方便,可准确控制规格和降解时间,适于标准化生产;在神经再生完成后,神经导管材料在体内降解吸收,不需二次取出,在桥接周围神经缺损实验研究和临床应用方面取得了不同程度的进展。

3. 神经导管结构

东华大学神经导管课题组对编织结构神经再生导管进行了系统研究。主要采用经熔融纺丝制备的生物可降解材料 PGA 或 PGLA,经二维管状编织工艺、壳聚糖浆液浸泡涂层和低温定型处理制成,图 2 所示为编织结构神经导管的几何形状,图中 ID 为导管内径,OD 为导管外径。该编织结构神经导管的特点为:导管内径可根据需要调控,内径范围为 0.8 ~ 5.0 mm,导管长度可任意剪取。其编织结构可以采用如图 3 所示的菱形编织、规则编织和三向编织等。

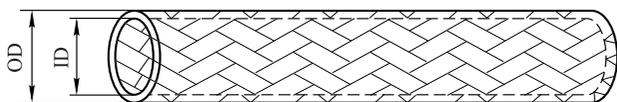


图 2 编织结构神经导管的几何形状

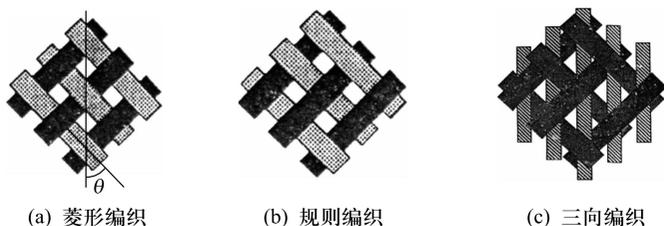


图 3 三种编织结构

1) 中空管——在中空导管内加入细胞外基质、神经营养因子和种植神经膜细胞

东华大学曾与上海市第一人民医院合作,采用 PGLA 纤维经编织结构制备中空神经导管(导管内径为 1.6 mm,外径为 1.8 mm),经脉冲等离子体涂层并固定睫状神经营养因子(CNTF),可修复 SD 大鼠坐骨神经 15 mm 缺损。

2) 内支架——在中空管内植入纵行丝状引导物

东华大学神经导管课题组与上海市第一人民医院合作,采用 PGLA 纤维经编织结构制备中空神经导管,在中空导管内斜向预置引入一根 PGA 引导纤维

(图4)。其中,采用三向编织结构且表面经壳聚糖涂层制备神经导管支架,导管内径为 1.8 mm,壁厚 200 μm ,神经导管内预置直径为 0.7 mm PGLA(GA:LA = 90:10)的引导纤维,可以桥接 14 mm 大鼠坐骨神经缺损;内径为 5 mm 的相同结构神经导管,可以桥接 25 mm 犬胫神经缺损。

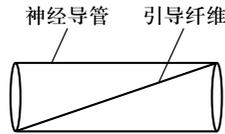


图4 导管内预置引导纤维示意图

3) 管中管——多腔性导管

东华大学神经导管课题组采用 PGLA(GA:PA = 90:10)纤维,经特殊的编织工艺制备了外径为 3 mm 的三维结构导管支架,内置 50 根均匀排列的外径为 100 μm 的编织结构微导管,内、外导管均经 3.5% 壳聚糖喷涂处理,如图 5 所示,支架孔隙率为 68%。图 5 中,(a)为支架外观结构,(b)为支架横截面结构,(c)为支架纵向结构,(d)为支架斜向结构。取新生 3 d SD 乳鼠的坐骨神经,分离、纯化神经膜细胞,将该神经膜细胞接种在三维支架内培养。实验研究证明,该三维结构神经导管支架具有良好的生物相容性。

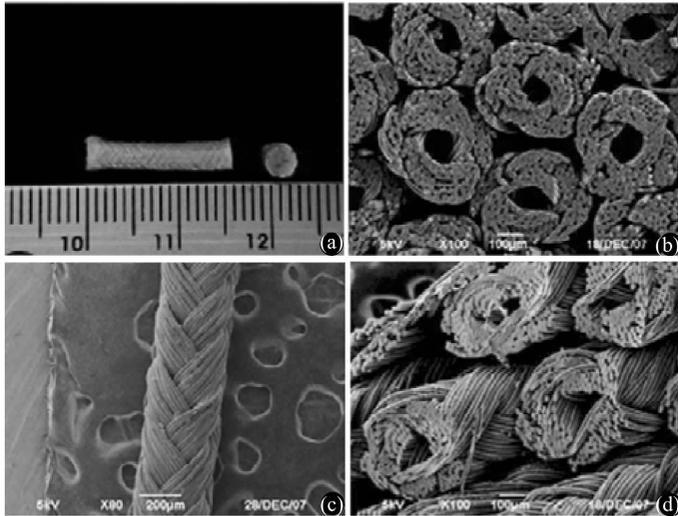


图5 编织结构管中管神经导管支架

4. 神经导管性能

以内径 1.8 mm 的三种编织结构(菱形编织、规则辫子、三向编织)神经导管

支架为例,其支架的压缩性能及变化规律如图 6 至图 10 所示。其中,图 6 所示为典型的第 1 次压缩过程中径向压缩变形曲线,显示各种结构的神经导管具有相似的径向压缩特性。图 7 和图 8 分别表示编织角(编织工艺参数)对支架初始压缩模量和 50% 压缩率时抗压力的影响。图 9 为编织角对支架抗压力保持率的影响。图 10 所示为支架横截面积保持率与径向抗压力之间的关系。

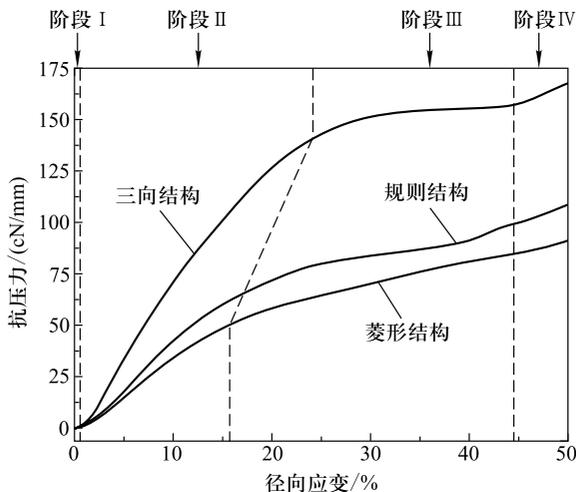


图 6 编织结构神经导管典型的径向压缩变形曲线

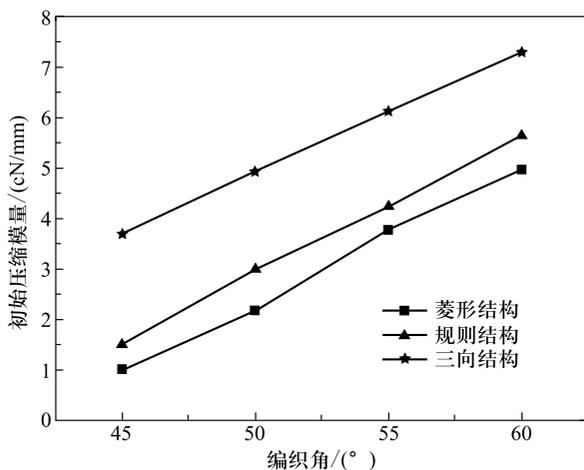


图 7 编织角对初始压缩模量的影响

仍以内径 1.8 mm 的上述三种编织结构神经导管支架为例,其支架的拉伸性能及变化规律如图 11 至图 14 所示。其中,图 11 所示为支架轴向拉伸变形曲线;由图 11 可以看到,菱形结构和规则结构导管的拉伸变形曲线具有相同的趋

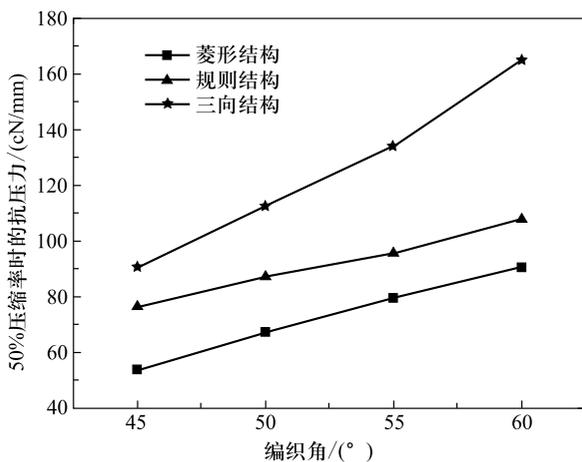


图 8 编织角对 50% 压缩率时抗压力的影响

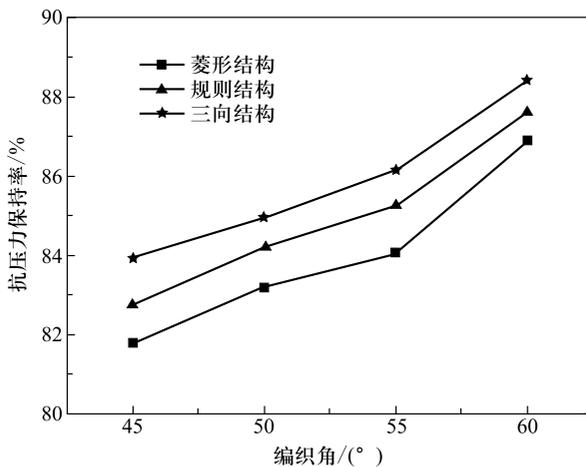


图 9 编织角对神经导管抗压力保持率的影响

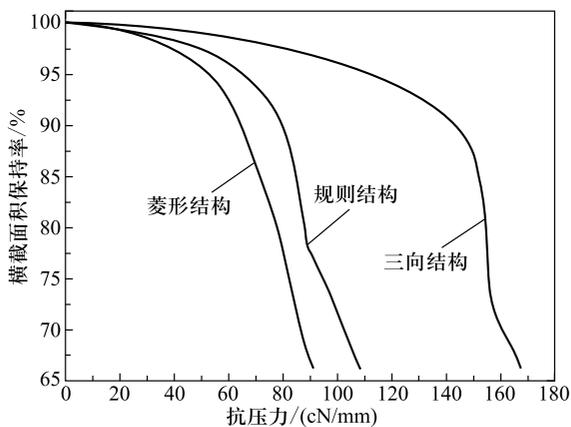


图 10 神经导管横截面积保持率与径向抗压力之间的关系

势,而三向结构导管因轴纱的引入而具有不同的轴向拉伸特性。图 12 为支架在小变性(10 MPa)拉伸力作用下产生的长度变化。图 13 则表示不同编织角时的菱形结构神经导管内管腔的横截面积保持率与轴向拉伸应力应变的关系,图中的“▲”表示神经导管受到 10 MPa 轴向拉伸应力作用时所对应的点。图 14 表示了初始拉伸过程中,各种编织角的菱形结构编织导管的横截面积保持率与轴向拉伸应力的关系。

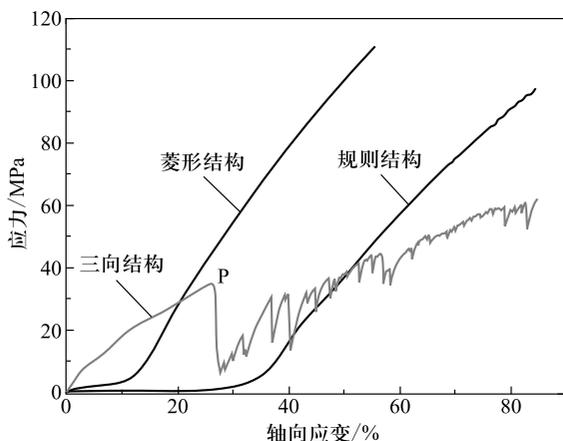


图 11 神经导管典型的轴向拉伸变形曲线

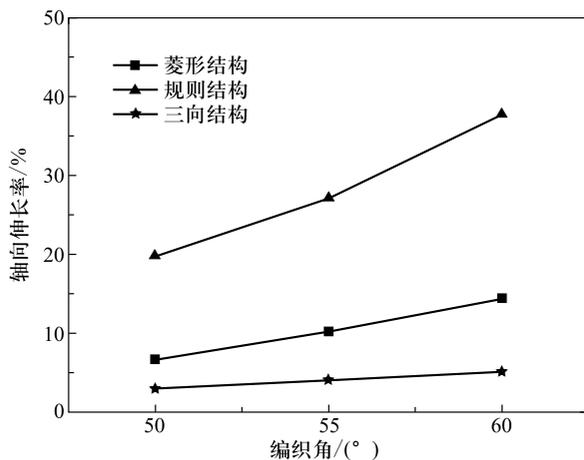


图 12 神经导管在 10 MPa 拉伸力作用下产生的长度变化

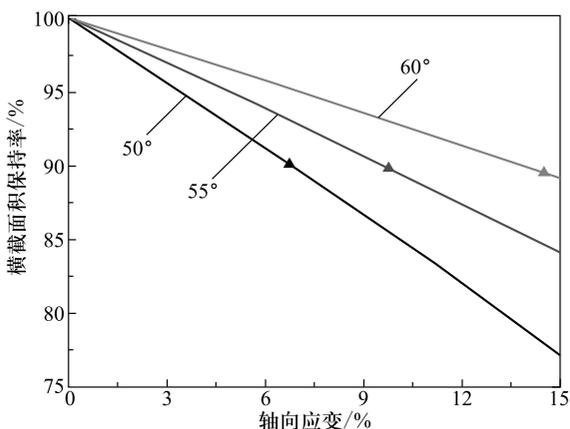


图 13 菱形结构神经导管横截面积保持率与轴向应变的关系

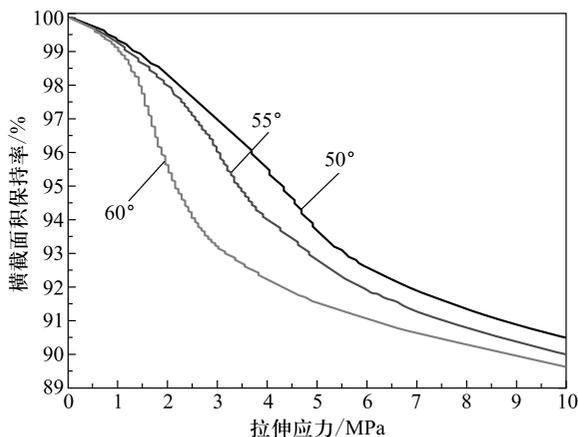


图 14 神经导管横截面积的变化与轴向拉伸应力的关系

(二) 医用补片

随着生物材料和医学的不断发展,越来越多的生物材料进入医学领域,以修复人体各部位的缺损,医用补片(medical mesh)就是其中之一。目前,医用补片正越来越多地应用于下述各个领域,其中,外科应用最广。

普外科:各类疝的修补,包括腹沟疝和切口疝等。

胸心外科:胸壁重建、膈肌和心包的修复等。

妇产科:女性盆底重建、压力性尿失禁等。

泌尿外科:膀胱膨出、直肠膨出、肾下垂等。

脑外科:硬脑膜的修补。

口腔科:牙周手术治疗。

本文仅介绍疝修补片的结构与性能。

1. 疝修补片的基本要求

理想的外科手术用疝修补片(hernia mesh)的生物性要求如下。

(1) 理化性质稳定,不引起炎症和异物反应,安全无毒、无致癌性,组织相容性好,利于组织再生、抗老化。

(2) 物理性能要求:耐张力优于腹壁组织,能抵抗人体腹压及缺损体压,弹性略小于腹壁,耐机械疲劳。

(3) 能按需要进行裁剪,使用方便。

(4) 目前最新的观点更强调材料具有抗感染性、柔软和服贴性,能获得最小的手术痛苦以及相对最小的补片植入量等。

2. 疝修补片的分类与主要产品

外科用疝修补片按材料成分、组合方式不同,可分为不可吸收、可吸收和复合型补片。

不可吸收材料在疝修补中所占比重较大,有金属和非金属之分。金属材料因柔软性差而不再使用。目前常用的非金属材料疝修补片如下。

(1) 聚丙烯(polypropylene, PP)类补片:目前该类补片的应用最为广泛,优点是:强度大,异物反应较小,组织相容性较好,抗感染能力较好,出现感染也无需移除补片;缺点是:质地较硬,易导致肠粘连。

(2) 膨化聚四氟乙烯(expanded polytetrafluoroethylene, e-PTFE)补片:微孔性生物材料,防粘连作用较聚丙烯补片强。但刺激纤维组织增生作用小,微孔结构使纤维细胞与巨噬细胞不能很好长入,因而修补的牢固性和抗感染能力不及聚丙烯和聚酯补片,当出现感染时常需要移除补片。

(3) 聚酯(polyester)补片:柔韧性可,但强度差,抗张性不理想,现在国内较少使用。

可吸收疝修补片的突出优点是抗感染能力强,并可促进组织胶原的增殖,但由于吸收周期短,一般不作为疝修补的永久材料,主要为组织提供暂时性支撑,保留破损实质脏器(肝、脾、肾等),可用于伴有污染或感染腹壁切口疝和缺损的暂时性修补。该类补片材料一般采用PGA、PLA和PLGA。

复合型疝修补片是将多种材料综合起来,充分利用各种材料的优点,使补片性能更趋完善。由于其他材料的加入,聚丙烯成分比例相应变化,从而使补片的重量出现不同。现在的观点倾向于减少聚丙烯的比例,有助于术后康复和减少并发症,如:

(1) 聚丙烯+不吸收材料。该产品主要有两大类,一类为聚丙烯+e-

PTFE 的补片:这类材料融合了聚丙烯补片和 e-PTFE 材料的优点,外层的聚丙烯补片结构组织生长性好,内侧的 e-PTFE 材料有较好的防粘连作用,常作为巨大腹壁切口疝的修补材料;其缺点是材料较厚,固定后腹壁的顺应性差,另外,因含有 e-PTFE 成分,抗感染能力低下,一旦创面有感染常需要移去补片。另一类是聚丙烯+聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF):PVDF 纤维机械、力学性能类似于聚丙烯纤维,而组织相容性、抗老化性明显优于聚丙烯纤维, PVDF 补片的远期皱缩情况也好于聚丙烯补片。

(2) 聚丙烯+可吸收材料。这类材料的设计是以聚丙烯网为骨架,再用可吸收材料的补片进行复合,从而将不可吸收材料和可吸收材料的优点综合起来。其目的是:减少了聚丙烯异物的用量,起到防粘连和抗感染作用。根据所选用的可吸收性材料的不同,可分为三种类型:第一种类型是聚丙烯+PLGA 复合补片,轻量型部分为可吸收补片,低永久性植入物,网孔大,组织嵌入后不形成大块疤痕;第二种类型是聚丙烯+再生氧化纤维素(oxidized regenerated cellulose, ORC)复合补片,组织分离式网片,大网孔,较少异物残留,ORC 为植物性原料,可最大限度减少组织的黏附;第三种类型是聚丙烯+Omega-3 脂肪酸(Omega 3 fatty acid, O3FA)复合补片,组织分离式网片,防粘连效果好。

3. 疝修补片的制备

疝修补片的生产流程为:纺丝→编织网片→定型→消毒→包装。疝修补片的组织结构以经编为主,如:

(1) Prolene[®]疝修补片,选用聚丙烯单丝和经平组织制成,该结构特点是:在纵向或横向受到拉伸时具有一定的延展性,当一个线圈断裂并受到横向拉伸时易分成两片;

(2) Marlex[®]疝修补片:选用聚丙烯单丝和经缎组织制成,与经平组织相比,当一个线圈断裂并受到横向拉伸时不会分成两片;

(3) Surgipro[®] PP、Dexon[®] PGA 疝修补片:选用聚丙烯单丝和经绒编链组织制成,初始强度和尺寸稳定性更高。

4. 疝修补片的性能指标

作为疝修补片,所必需的重要物理性能指标有强度、厚度、孔隙率和弹性模量。强度、厚度、弹性模量均关系到疝修补片在人体内的各向延伸性;适当的孔隙率可以确保良好的机械连接,为向内生长的连接组织提供连续不断的营养。表 1 是部分疝修补片的性能指标。

表1 部分疝修补片的性能指标

商品名	厚度 /mm	面密度 /(g/m ²)	平均孔 隙率/%	顶破强度 /(10 ² kPa)	缝合固 位强度/N	弹性模量/MPa			
						纵向	横向	斜向 45°	纵横比
Prolene [®]	0.65	94	87	55	53	23	15	14	1.5
Marlex [®]	0.73	107	84	33	40	8	3	5	2.7
Surgipro [®]	0.39	102	71	56	47	48	27	30	1.8
Dexon [®] 8	0.50	169	71	>103	53	84	49	54	1.7
Teflon [®]	0.95	409	83	22	40	8	4	4	2.2
Dexon [®] 2	1.10	149	89	52	52	15	12	7	1.3

5. 疝修补片的发展趋势

目前,国外疝修补片产品多,品种丰富,种类齐全,可适于各种不同的疝外科手术治疗和修复。我国国内生产厂家少,产品品种单一,均集中在对单纯聚丙烯经编疝修补片产品的生产和销售,其余疝修补片仍以进口为主,价格昂贵。

疝修补片的发展方向是附加值高的可吸收疝修补片、复合疝修补片、专一用途疝修补片以及代表着今后发展方向的轻量疝修补片、新材料疝修补片。在产品中更注重:

(1) 超薄轻质疝修补片,材料更轻、更薄,部分可吸收,以确保相对最小的永久性植入物,柔韧性好、炎症反应轻、术后慢性疼痛减少、腹壁顺应性好,提倡使用轻量网状结构疝修补片(即补片面密度 ≤ 30 g/m²)和复合疝修补片;

(2) 高组织相容性,降低慢性感染、慢性排斥发生率;

(3) 长效抗感染,以能应用于污染或感染部位。

四、结语

生物医用纺织品是我国产业用纺织品的重点发展方向之一,其中,外科用植入性纺织品涉及材料学、纺织学、生物学、临床医学、医疗器械等多学科,具有高技术、高附加值和学科交叉等特点,但目前我国仍以进口为主。随着我国社会发展、产业结构调整以及材料、纺织、机械、生物等学科、技术的发展和医学进展、需求驱动,必将有更多具有自主知识产权的生物医用纺织品问世,并将培育出国民经济新的增长点,产生巨大的经济效益。

参考文献

张佩华,王颖初,王聪儿. 2014. 物医用纺织品领域的应用[J]. 纺织导报,(7):42-45.



陈南梁 1962年生。1984年7月毕业于东华大学(原中国纺织大学)针织工程专业,获学士学位,并留校从事教学和科研工作至今。1989年获东华大学纺织材料专业硕士学位,2001年获东华大学纺织工程专业博士学位。1995年作为捷克布尔诺针织研究所访问学者,从事人造血管的研究工作。2000年为德国 Kaiserslautern 大学访问学者,从事复合材料研究工作。现任东华大学纺织学院院长、教授、博士生导师,东华大学研究院副院长、东华大学“2011”纺织关键

技术协同创新中心常务副主任,教育部产业用纺织品工程研究中心主任、中国针织工业协会专家技术委员会副主任。主要从事产业用纺织品和纺织结构复合材料的开发研究工作,已主持承担和参与完成国家、省市级和企业委托项目 90 多项,获国家科技进步奖二等奖 2 项,省部级科技进步奖一等奖 2 项、二等奖 4 项、三等奖 2 项。

静电纺纳米纤维及纳米纱用于组织再生

莫秀梅

东华大学化学化工与生物工程学院

一、静电纺纳米纤维发展历史

静电纺纳米纤维的发展史如表 1 所示。早在 20 世纪初就发现了溶液静电纺纳米纤维的方法,由于当时纳米研究手段不足,一直没有受到人们的重视。1981 年又发现了熔融静电纺。之后不断有合成高分子材料和天然高分子材料被纺成纳米纤维的报道。2000 年开始静电纺纳米纤维被用于组织工程。2003 年 Sun 等报道了同轴静电纺纳米纤维,即利用一个同轴喷头,两种不同的溶液分别通过皮层和芯层同时喷出,从而纺成具有皮芯结构的纳米纤维。这样一些不可纺的材料可放在芯层制成皮芯结构的纳米纤维。2005 年 Xu 等利用乳液静电纺制备含抗癌药的皮芯结构的纳米纤维。乳液静电纺不需要同轴静电纺纳米纤维的同轴喷头,可将油包水或水包油的乳液纺成皮芯结构的纳米纤维。

表 1 静电纺纳米纤维的发展史

年份	静电纺的发展
1902	溶液静电纺
1981	熔融静电纺
1999	静电纺纳米复合材料制备
2000	静电纺纳米纤维用于组织工程
2003	同轴静电纺纳米纤维
2005	乳液静电纺纳米纤维
2007	动态水流静电纺纳米纱
2012	静电纺连续纳米纱线

利用同轴静电纺和乳液静电纺,各种药物被纺入纳米纤维中用于药物缓释;生长因子被纺入纳米纤维中用于促进组织再生;细胞被纺入纳米纤维中也可以保证成活,静电纺的高电压不会破坏生长因子的活性,也不会影响细胞的生长。至此静电纺纳米纤维多为致密膜状二维结构,如何得到三维多孔结构的纳米纤维成为人们研究的热点。2007年 Teo 等报道了动态水流接收纳米纤维并经涡流捻成纱得到三维组织工程支架。2012年 Ali 等报道了静电纺连续纳米纱线的制备,这种连续纳米纱线有望被用于进一步针织或编织组织工程支架。

2000年以来,国际上静电纺丝相关文章的发表量增长迅猛,文献数量从2001年起逐年递增,增加幅度最大的是2005—2009年(图1)。在全球静电纺丝相关文章的总数排名中,中国位列第一,其次是美国、韩国。中国和美国两个国家是全球电纺丝相关领域最活跃的两个国家。

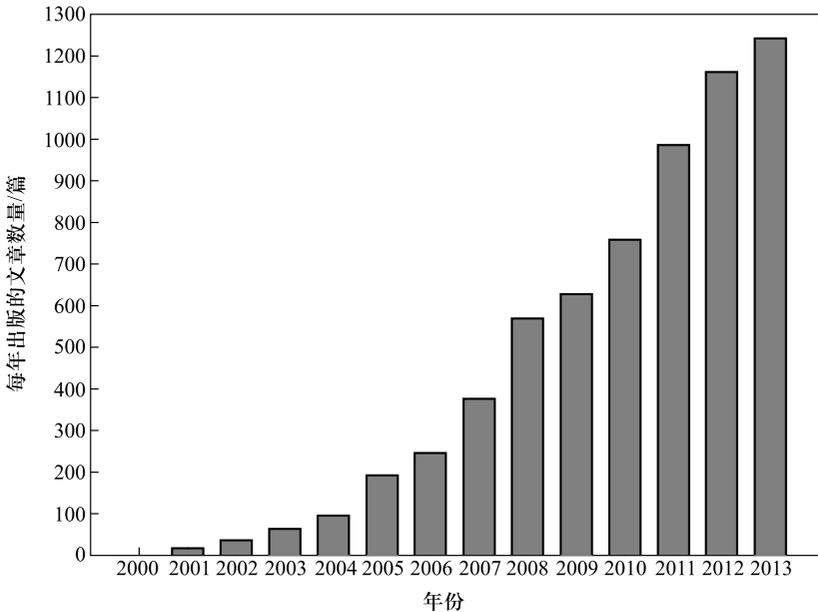


图1 各年份发表的静电纺标题的文章数量

1. 传统静电纺纳米纤维制备

传统的单喷头静电纺设备主要是由推进泵、注射器、高压静电发生器和纳米纤维接收器组成,如图2所示。高分子溶液在推进泵的推动下从注射器推到针头处形成泰勒锥液滴,然后在几万伏高的电场作用下溶液克服表面张力形成射流,并向低电场飞去。带电的射流在向低电场飞去的过程中因电场斥力而牵伸,同时溶剂挥发,在接收器上可得到纳米纤维。依据接收器形状的不同可以得到膜状或管状纳米纤维,也可以得到定向排列的纳米纤维或无规排列的纳米纤维。

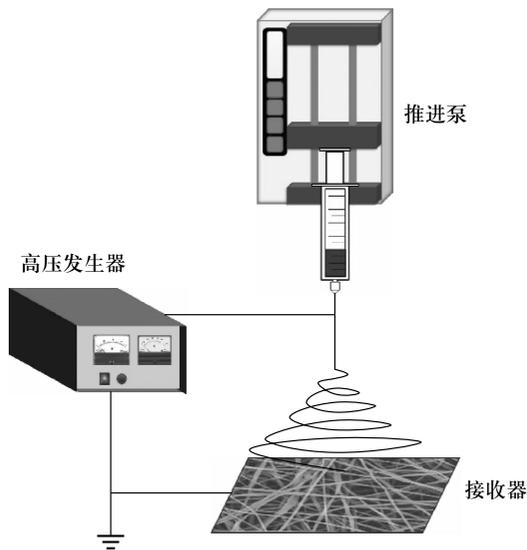


图2 传统的单喷头静电纺设备

如果注射器带有高温夹套,其中装有高分子熔体,也可以经喷头在高压静电作用下纺成纳米纤维,这样的纺丝称为熔融静电纺。

2. 同轴静电纺皮芯结构纳米纤维制备

同轴静电纺用的是同轴喷头(图3),这个喷头是由大、小两个喷头同轴地套在一起得到的,内径小的喷头输送芯层溶液,内径大的喷头输送皮层溶液,这样分别由两个注射泵推动的皮层溶液和芯层溶液经同轴喷头喷出,在高压静电场的作用下形成皮芯结构的纳米纤维。同轴静电纺只要求皮层溶液具有可纺性,不要求芯层溶液也具有可纺性,因此一些不可纺的药物、生长因子等活性或功能

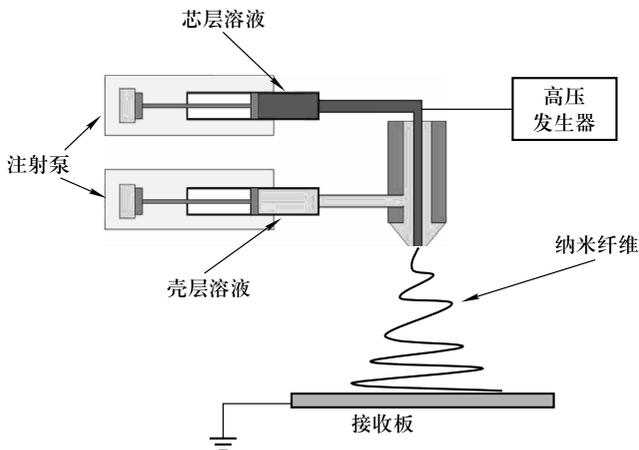


图3 同轴静电纺

性物质都可作为芯层溶液纺在聚合物材料的纳米纤维中。这些活性或功能性物质随后逐渐从纳米纤维中缓慢释放,因此同轴静电纺可制备活性或功能性纳米纤维。

3. 乳液静电纺皮芯结构纳米纤维制备

乳液静电纺是将高分子乳液用于静电纺丝,可以配置油包水的乳液,如肝素水溶液分散在 P(LLA-CL) 的二氯甲烷溶液中,用司盘-80 作乳化剂。或者是水包油的乳液。例如,地塞米松的油溶液分散在 PEO 的水溶液中,用吐温-80 作乳化剂。将以上乳液用单喷头静电纺设备进行纺丝即可得到多芯结构的纳米纤维或皮芯结构的纳米纤维,不需要使用同轴静电纺的同轴喷头。图 4 给出了乳液静电纺过程中乳滴在纳米纤维中的牵伸过程。在纤维形成和牵伸过程中,乳滴在纳米纤维中被牵伸,期间可以得到多芯结构的纳米纤维。或者乳滴进一步被牵伸合并得到皮芯结构的纳米纤维。同样一些不可纺的药物和生长因子等活性物质可以分散在聚合物溶液中纺成多芯或皮芯结构的纳米纤维,乳液静电纺也可以制备活性和功能性纳米纤维。

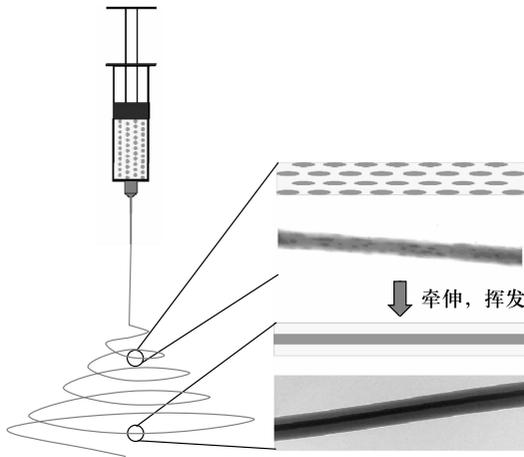


图 4 乳液静电纺过程

4. 动态水流静电纺纳米纱制备

动态水流静电纺是将纳米纤维纺在水面上,纳米纤维的接收方式如图 5 所示,有两个水盆,一个在上、一个在下置于喷头下方,上面的水盆底部打开一个小圆孔,于是上面水盆的水通过圆孔流于下面的水盆。用一个水泵将下面水盆的水打入上面水盆里,形成一个水的上下循环。当水从上面水盆漏出时水面形成一个漩涡,但纳米纤维纺到水面上时水的漩涡将纳米纤维捻成纱线随小圆孔流出,用图 5 中的转滚接收纳米纱即可得到如图 6(a)、(b)所示的纳米纱支架。其中,纳米纱线直径大约为 $30\ \mu\text{m}$,是由数十或上百根纳米纤维加捻而成。Wu 等

(2013,2014)发现纳米纱支架与纳米纤维支架相比(图6),表面更为粗糙、孔径更大、孔隙率更高,因此用于组织工程支架更有利于细胞的三维长入。图7给出了纳米纤维和纳米纱支架细胞长入图,显然细胞在纳米纱支架上,随着培养时间的增加逐渐长入了支架内部,但是在纳米纤维上细胞只是停留在纳米纤维一侧的表面。

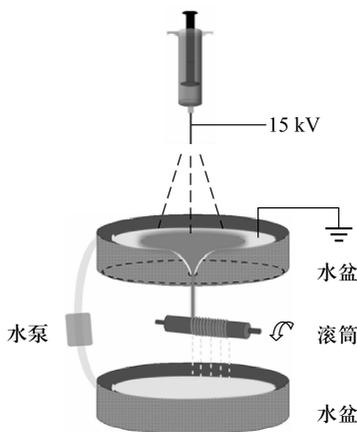


图5 动态水流静电纺

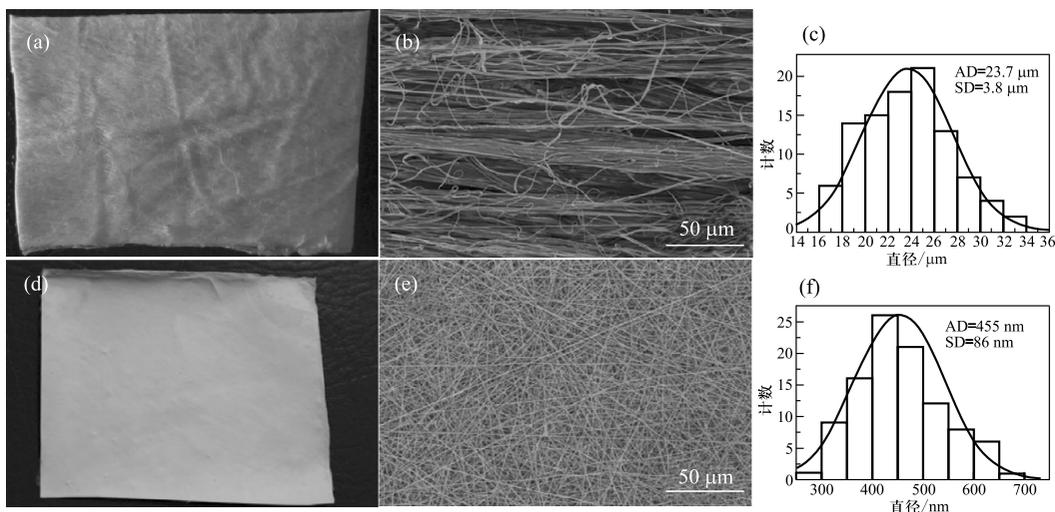


图6 纳米纤维和纳米纱的结构比较图。纳米纱(a,b)和纳米纤维(d,e)的光镜照片(a,d)和电镜照片(b,e),纳米纱(c)和纳米纤维(f)的直径分布图

5. 双喷头静电纺连续纳米纱制备

双喷头静电纺连续纳米纱制备如图8所示,图8(a)显示出连续纳米纱线制备原理,一个纺丝喷头在正电高压静电发生器的作用下产生带正电荷的纳米纤

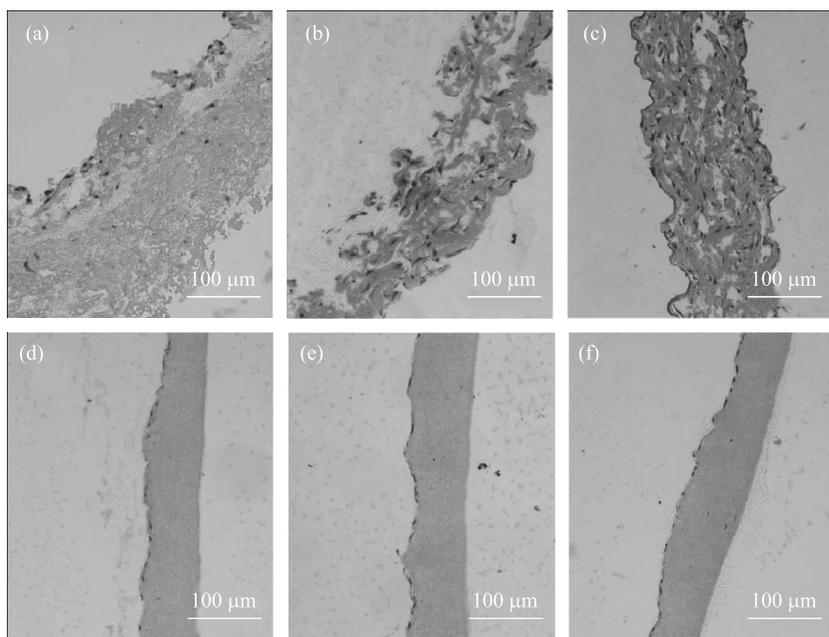


图7 HE染色组织切片图。肌腱细胞在纳米纱(a,b,c)和纳米纤维(d,e,f)上培养4 d(a,d),7 d(b,e)、14 d(c,f)的细胞迁移情况

维,另一个纺丝喷头在负电高压静电发生器的作用下产生带负电荷的纳米纤维,一个旋转漏斗同时接受带正电荷和带负电荷的纳米纤维,继而将纳米纤维捻成纱线,用转滚收集纱线即可得到如图8(d)所示的纱线团,单根纱线的照片如图8(e)所示。图8(b)为接受漏斗照片,图8(c)为纳米纱线形成和卷绕过程照片。静电纺制备出了连续的纳米纱线,这些纱线可以进一步用于针织或编织。

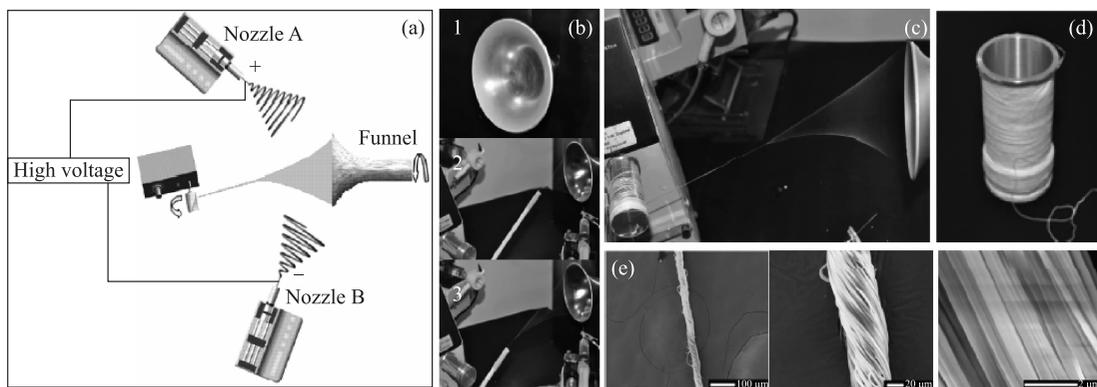


图8 双喷头静电纺连续纳米纱制备过程

二、研究内容

1. 蛋白质 - 多糖复合纳米纤维的制备及研究

天然细胞外基质是由胶原蛋白和黏多糖组成的纳米丝交织而成,为了从组成上和结构上仿生组织细胞外基质,我们对蛋白质 - 多糖复合纳米纤维进行了研究,首次将胶原蛋白和壳聚糖纺成复合纳米纤维(Chen Z G et al., 2007, 2009a,b),将丝素蛋白和壳聚糖纺成复合纳米纤维(Zhang et al., 2011a,b,c),以及将丝素蛋白和透明质酸纺成复合纳米纤维(Zhang et al., 2012)。研究了胶原蛋白和壳聚糖复合纳米纤维单丝及纳米纤维膜的力学性能(Chen Z G et al., 2009a,b),发现胶原蛋白和壳聚糖复合纳米纤维单丝的断裂强度和断裂伸长高于单组分胶原蛋白和壳聚糖的纳米纤维的测试值。当壳聚糖的含量为 20% 时,复合纳米纤维的断裂伸长为 45%,而胶原蛋白纳米纤维的断裂伸长为 4%,壳聚糖纳米纤维的断裂伸长仅为 1%。当壳聚糖的含量为 40% 时,复合纳米纤维的断裂强度为 63 MPa,而胶原蛋白纳米纤维的断裂强度为 23 MPa,壳聚糖纳米纤维的断裂强度仅为 17 MPa。胶原蛋白和壳聚糖复合纳米纤维膜也在壳聚糖含量为 20% 时表现出一定的弹性,断裂伸长为 73%,断裂强度为 2 MPa。胶原蛋白和壳聚糖复合纳米纤维的力学性能优于单组分纳米纤维是由于胶原蛋白与壳聚糖复合时存在着分子间的相互作用(Chen Z G et al., 2008)。将胶原蛋白与壳聚糖复合不仅可以得到力学性能优良的纳米纤维,而且可以改善其生物学性能(Chen Z G et al., 2010),用平滑肌细胞在不同壳聚糖含量的复合纳米纤维上培养,发现细胞在壳聚糖含量为 20% 时增殖速率最快。人体组织细胞外基质由胶原蛋白中加入少量黏多糖组成,蛋白质与多糖的组成有利于细胞的生长。

2. 胶原蛋白 - 壳聚糖 - P(LLA - CL)复合纳米纤维的制备及研究

通过蛋白质 - 多糖复合纳米纤维的研究,得到胶原蛋白 - 壳聚糖复合纳米纤维的断裂强度为 2 MPa,这样强度的组织工程支架对皮肤再生是合适的,但是用于像小血管、神经导管和肌腱等组织再生,这样的力学性能还远不能满足需要。合成材料有优良的力学性能,如乳酸和己内酯的共聚物 P(LLA - CL)通过调节共聚比可以得到不同力学性能的材料,将天然材料与 P(LLA - CL)复合制备纳米纤维有望得到既具有优良的力学性能又具有生物相容性的组织工程支架。

我们首次制备出胶原蛋白 - 壳聚糖 - P(LLA - CL)复合纳米纤维(Yin et al., 2012),研究了胶原蛋白 - 壳聚糖 - P(LLA - CL)复合纳米纤维的力学性能和三种材料的复合比关系。纯 P(LLA - CL)纳米纤维的断裂强度为 13 MPa,断裂伸长为 330%,表现出弹性材料的应力应变行为。发现当胶原蛋白 - 壳聚糖 -

P(LLA - CL)的比例为 20:5:75 时,复合纳米纤维的抗张强度最大,为 17 MPa,弹性模量最高为 11 MPa,此时复合纳米纤维的断裂伸长可保持为 110%。用此复合比制备的血管支架爆破强度也最高,为 3300 mmHg,顺应性为 0.75%/100 mmHg。在此复合比下得到了类似于人体血管的力学性能,因此胶原蛋白 - 壳聚糖 - P(LLA - CL)具有 20:5:75 复合比时可用作最佳纳米纤维血管支架。胶原蛋白 - 壳聚糖 - P(LLA - CL)复合纳米纤维的水接触角也与复合比有关,随着胶原蛋白 - 壳聚糖含量的增加,水接触角降低,说明生物相容性增加。内皮细胞在复合纳米纤维上的增殖实验表明,胶原蛋白 - 壳聚糖 - P(LLA - CL)复合纳米纤维上细胞的增殖能力要高于纯 P(LLA - CL)纳米纤维和胶原蛋白 - 壳聚糖纯天然纳米纤维。胶原蛋白 - 壳聚糖 - P(LLA - CL)复合纳米纤维表现出比纯组分材料更高的力学性能和更好的生物相容性。

3. 丝素蛋白 - P(LLA - CL)复合纳米纤维的制备及研究

我们首次将丝素蛋白和 P(LLA - CL)纺成复合纳米纤维,并对其力学性能和生物学性能进行了研究(Zhang et al., 2010)。纯 P(LLA - CL)纳米纤维的抗张强度为 6.96 MPa,断裂伸长为 458%,表现出弹性材料的应力应变行为。当少量丝素蛋白加入,即丝素蛋白含量为 25%时,丝素蛋白 - P(LLA - CL)复合纳米纤维的抗张强度达到最大值,为 10.6 MPa,断裂强度可保持为 279%。但是丝素蛋白含量进一步增加时力学性能下降,丝素蛋白纳米纤维的抗张强度仅为 2.72 MPa,断裂伸长仅为 3.85%。丝素蛋白 - P(LLA - CL)复合纳米纤维的水接触角随着丝素蛋白含量的增加而下降,说明丝素蛋白的加入改善了 P(LLA - CL)的生物相容性。内皮细胞在丝素蛋白 - P(LLA - CL)复合纳米纤维上的增殖实验显示,细胞在复合纳米纤维上的增殖速率快于在纯丝素蛋白和纯 P(LLA - CL)纳米纤维上的值,特别当丝素蛋白含量为 25%时达到最高值。丝素蛋白 - P(LLA - CL)复合纳米纤维表现出比纯组分材料更高的力学性能和更好的生物相容性。这一结果与胶原蛋白 - 壳聚糖 - P(LLA - CL)复合纳米纤维一致。说明天然材料与合成材料复合制备纳米纤维是制备具有优良力学性能和生物相容性组织工程支架的最佳途径。

我们还对丝素蛋白 - P(LLA - CL)复合纳米纤维于体外 37 °C 在 PBS 缓冲液中的降解性能进行了研究(Zhang et al., 2011a、b、c)。发现 P(LLA - CL)纳米纤维在三个月时失去了纳米纤维的形态,六个月时重量损失 50%;丝素蛋白 - P(LLA - CL)(25:75)复合纳米纤维在六个月时失去了纳米纤维的形态,此时重量损失 27%;丝素蛋白六个月时依然保持纳米纤维的形态,重量损失仅为 6%。P(LLA - CL)纳米纤维的体外降解速率快,丝素蛋白的加入降低了 P(LLA - CL)纳米纤维的体外降解速率。同时发现 P(LLA - CL)降解释放出酸性,加入丝素

蛋白后降解液的酸性有所缓解。

4. 皮芯结构纳米纤维的制备及研究

静电纺纳米纤维的直径通常为几百纳米,这样细的纤维还可以纺得具有皮芯结构。我们分别用同轴静电纺的方法(Li X Q et al., 2009a、b; Su et al., 2009a、b、c)和乳液静电纺的方法(Li X Q et al., 2009a、b; Su et al., 2009a、b、c)制备出皮芯结构的纳米纤维。

我们用胶原蛋白作为壳层材料,用聚氨酯作为芯层材料,同轴共纺制备出胶原蛋白聚氨酯皮芯结构的纳米纤维,芯层材料提供了优良的力学性能,壳层材料提供了优良的生物相容性,此法制备的皮芯结构的纳米纤维适用于多种组织再生支架的应用(Chen R et al., 2010)。

同轴静电纺和乳液静电纺都可以将不可纺的活性分子纺入纳米纤维芯层,透过皮层缓慢释放赋予纳米纤维特殊功能。我们首次将紫杉醇同轴共纺于 P(LLA-CL) 纳米纤维的芯层,得到的紫杉醇-P(LLA-CL) 纳米纤维可缓慢释放紫杉醇,表现出对癌细胞的抑制生长作用(Huang et al., 2009),此纳米纤维可用于癌症切除后的组织隔离膜。我们首次将四环素同轴共纺于 P(LLA-CL) 纳米纤维,得到的四环素-P(LLA-CL) 纳米纤维可缓慢释放四环素,表现出对革兰氏阴性大肠杆菌的抑制生长作用(Su et al., 2009a、b、c),此纳米纤维可用于抗菌伤口辅料。我们将神经生长因子乳液静电纺入 P(LLA-CL) 纳米纤维中,发现在高压静电场下神经生长因子仍然可以保持活性,从纳米纤维中缓释出后与 PC12 细胞共培养可使其长出轴突(Li X Q et al., 2010),此纳米纤维可用于活性神经导管的制备。我们首次将肝素同轴共纺于 P(LLA-CL) 纳米纤维中,得到的肝素-P(LLA-CL) 纳米纤维具有阻止血小板黏附的功能(Chen F et al., 2010; Su et al., 2011)。此纳米纤维血管支架被用于植入狗的股动脉中,发现有肝素的支架血管通畅率明显高于不含肝素的纳米纤维血管支架。

5. 静电纺纳米纤维用于皮肤组织再生的研究

静电纺纳米纤维正在被开发成多种组织工程支架材料,我们首先研究了纳米纤维在皮肤组织再生中的应用(余丕军等,2010,2011)。胶原蛋白-壳聚糖复合纳米纤维和丝素蛋白-壳聚糖复合纳米纤维分别被植入 SD 大鼠背部造成的 2.0 cm × 1.5 cm 全层皮肤缺损区域,发现胶原蛋白-壳聚糖复合纳米材料及丝素蛋白-壳聚糖复合纳米纤维生物相容性较好,与纱布相对 SD 大鼠创伤修复有明显的促进作用,伤口在三个星期基本愈合。

6. 静电纺纳米纤维用于神经组织再生的研究

我们的研究已经发现将丝素蛋白和 P(LLA-CL) 以 25:75 的比例复合时得到的丝素蛋白-P(LLA-CL) 复合纳米纤维的力学强度最高,因此将此复合纳米

纤维制成内径为 1.5 mm 的神经导管,植入大鼠的坐骨神经 1 cm 长的神经缺损,发现在一个月时两神经断端已经对接成功,再生神经的功能的恢复能力与所用神经导管的材料有关。丝素蛋白 - P(LLA - CL) 复合纳米纤维神经导管的再生神经恢复能力要好于纯 P(LLA - CL) 神经导管,说明丝素的加入加快了神经的修复(Wang et al., 2011)。

为促进神经快速增长神经生长因子被纺入 PGLA 纳米纤维中,此纳米纤维被用于大鼠坐骨神经 1.5 cm 长神经缺损的修复(Wang et al., 2012),研究发现生长因子的缓释明显促进了神经的再生,神经功能的恢复在含生长因子的导管中明显好于未加生长因子的导管。

7. 静电纺纳米纤维用于小血管组织再生的研究

静电纺纳米纤维是非常理想的小血管组织再生的支架,我们的研究目的是看静电纺纳米纤维血管支架在动物体内的组织再生情况。制备出内径为 3 mm 的肝素 - P(LLA - CL) 和纯 P(LLA - CL) 两种纳米纤维血管支架,分别植入狗的股动脉左侧和右侧,用血管造影观察了血流通畅性,发现在三个月时不含肝素的血管支架的通畅仅为 13%,而含肝素的血管支架通畅率高达 87%,肝素起到了很好的抗凝血作用。组织切片显示,通畅的血管支架内有内皮层形成,但是三个月时 P(LLA - CL) 支架材料还没有降解,新血管组织还没有形成。因此还需要进行更长时间的动物体内血管支架植入实验。

8. 动态流体静电纺纳米纱的制备及研究

我们课题组自主设计和制备了动态流体静电纺纳米纤维新设备,利用此设备制备出纳米纱膜(Wu et al., 2012) 和纳米纱三维骨支架(Li J et al., 2012)。纳米纱膜与纳米纤维膜相比具有更高的孔隙率和更大的孔径尺寸,因此更能引导细胞向纳米纱内部迁移,用纳米纱作组织工程支架,可以克服纳米纤维膜致密、细胞不能长入的缺点。

参考文献

- 余丕军,王露萍,郭好,等. 2011. 胶原蛋白 - 壳聚糖复合纳米纤维膜用于皮肤缺损的修复 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 15(51): 9561 - 9564.
- 余丕军,王露萍,郭好,等. 2010. 蛋白质 - 多糖复合纳米纤维膜用于皮肤缺损修复实验研究 [J]. 中国医学工程, 18(4): 1 - 4.
- Ali U, Zhou Y Q, Wang X G, et al. 2012. Direct electrospinning of highly twisted, continuous nanofiber yarns [J]. The Journal of The Textile Institute, 103(1): 80 - 88.
- Chen F, Huang P, Mo X M. 2010. Electrospinning of heparin encapsulated P(LLA - CL) core/shell nanofibers [J]. Nano Biomedicine and Engineering, 2: 84 - 90.
- Chen R, Huang Ch, Ke Q F, et al. 2010. Preparation and characterization of coaxial electrospun

- thermoplastic polyurethane/collagen compound nanofibers for tissue engineering applications [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 79:315 – 325.
- Chen Z G, Wang P W, Wei B, et al. 2010. Electrospun collagen – chitosan nanofiber: A biomimetic extracellular matrix for endothelial cell and smooth muscle cell [J]. *Acta Biomaterialia*, 6:372 – 382.
- Chen Z G, Wei B, Mo X M, et al. 2009a. Diameter control of electrospun chitosan – collagen fibers [J]. *Polym Sci Part B: Polym Phys*, 47:1949 – 1955.
- Chen Z G, Wei B, Mo X M, et al. 2009b. Mechanical properties of electrospun collagen – chitosan complex single fibers and membrane [J]. *Materials Science and Engineering C*, 29: 2428 – 2435.
- Chen Z G, Mo X M, He Ch L, et al. 2008. Intermolecular interactions in electrospun collagen – chitosan complex nanofibers [J]. *Carbohydrate Polymers*, 72(3):410 – 418.
- Chen Z G, Mo X M, Qing F L. 2007. Electrospinning of collagen – chitosan complex [J]. *Materials Letter*, 61:3490 – 3494.
- Elias K E, Price R L, Webster T J. 2002. Enhanced functions of osteoblasts on nanometer diameter carbon fibers [J]. *Biomaterials*, 23:3279 – 3287.
- Huang H H, He Ch L, Wang H Sh, et al. 2009. Preparation of core – shell biodegradable microfibers for long – term drug delivery [J]. *J Biomed Mater Res A*, 90A (4): 1243 – 1251.
- Kim B S, Mooney D J. 1998. Development of biocompatible synthetic extracellular matrices for tissue engineering [J]. *TIBTECH*, 16:224 – 230.
- Li J, Liu W, Yin A L, et al. 2012. Nano – yarns reinforced silk fibroin composites scaffold for bone tissue engineering [J]. *Journal of Fibre Bioengineering and Informatics*, 5(1):1 – 11.
- Li X Q, Su Y, Liu Sh P, et al. 2010. Seeram Ramakrishna, encapsulation of proteins in poly (l – lactide – co – caprolactone) fibers by emulsion electrospinning [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 75:418 – 424.
- Li X Q, Su Y, Chen R, et al. 2009a. Fabrication and properties of core – shell structure P(LLA – CL) nanofibers by coaxial electrospinning [J]. *J Appl Polym Sci*, 111:1564 – 1570.
- Li X Q, Su Y, Zhou X, et al. 2009b. Distribution of sorbitan monooleate in poly(l – lactide – co – caprolactone) nanofibers from emulsion electrospinning [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 69: 221 – 224.
- Min B M, et al. 2004. Chitin and chitosan nanofibers: electrospinning of chitin and deacetylation of chitin nanofibers [J]. *Polymer*, 45:7137 – 7142.
- Patch K, Body S E. 2003. Handles nanofiber better [J]. *Technology Research News*, 17:24.
- Pattison M A, Wurster S, Webster T J, et al. 2005. Three – dimensional, nano – structured PLGA scaffolds for bladder tissue replacement applications [J]. *Biomaterials*, 26(15): 2491 – 2500.
- Piez K A. 1984. Molecular and aggregate structures of the collagens [M]//Reddi A H. *Extracel-*

- lular matrix biochemistry. New York: Elsevier:1 – 35.
- Stevens M M, George J H. 2005. Exploring and engineering the cell surface interface[J]. *Science*, 310:1135 – 1138.
- Su Y, Su Q Q, Liu W, et al. 2012. Controlled release of bone morphogenetic protein 2 and dexamethasone loaded in core – shell PLLACL – collagen fibers for use in bone tissue engineering [J]. *Acta Biomaterialia*, 8:763 – 771.
- Su Y, Li X Q, Liu Y N, et al. 2011. Encapsulation and Controlled Release of Heparin from Electrospun poly(L – Lactide – co – ϵ – Caprolactone) Nanofibers[J]. *Journal of Biomaterials Science*, 22:165 – 177.
- Su Y, Li X Q, Tan L J, et al. 2009a. Electrospun poly(L – lactide – co – ϵ – caprolactone) nanofibers for encapsulating and sustained releasing proteins[J]. *Polymer*, 17 (50): 4212 – 4219.
- Su Y, Li X Q, Liu S P, et al. 2009b. Controlled release of dual drugs from emulsion electrospun nanofibrous mats[J]. *Colloids and Interfaces B: Biointerfaces*, 73 (2): 376 – 381.
- Su Y, Li X Q, Wang H Sh, et al. 2009c. Fabrication and characterizations of biodegradable nanofibrous mats by mix and coaxial electrospinning of poly(L – lactid – co – ϵ – caprolactone)[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20:2285 – 2294.
- Sun Z C, Zussman E, Yarin A L. 2003. Compound core – shell polymer nanofibers by co – electrospinning[J]. *Advanced Materials*, 15(22):1929 – 1932.
- Teo W E, Gopal R, Ramaseshan R, et al. 2007. A dynamic liquid support system for continuous electrospun yarn fabrication[J]. *Polymer*, 48(12):3400 – 3405.
- Wang Ch Y, Liu J J, Fan C Y, et al. 2012. The effect of aligned core – shell nanofibres delivering NGF on the promotion of sciatic nerve regeneration[J]. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 23(1 – 4):167 – 184.
- Wang Ch Y, Zhang K H, Fan C Y, et al. 2011. Aligned natural – synthetic polyblend nanofibers for peripheral nerve regeneration[J]. *Acta Biomaterialia*, 7:634 – 643.
- Wu J L, Huang C h, Liu W, et al. 2014. Cell infiltration and vascularization in porous nanoyarn scaffolds prepared by dynamic liquid electrospinning[J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 10(4):603 – 614.
- Wu J L, Huang Ch, Liu W, et al. 2012. Electrospun nanoyarn scaffold and its application in tissue engineering[J]. *Materials Letters*, 89:146 – 149.
- Xu C Y, Inai R, Kotaki M, et al. 2004. Aligned biodegradable nanofibrous structure: A potential scaffold for blood vessel engineering[J]. *Biomaterials*, 25:877 – 886.
- Xu X L, Yang L X, Xu X Y. 2005. Ultrafine medicated fibers electrospun from W/O emulsions [J]. *Journal of Controlled Release*, 108(1):33 – 42.
- Yin A L, Zhang K H, McClure Michael J, et al. 2012. Electrospinning collagen/chitosan/poly(L – lactic acid – co – e – caprolactone) to form a vascular graft: mechanical and biological

characterization[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, DOI: 10.1002/jbm.a.34434, published online.

Yoshimoto H, Shin Y M, Terai H, et al. 2003. A biodegradable nanofiber scaffold by electrospinning and its potential for bone tissue engineering[J]. Biomaterials, 24:2077 - 2082.

Zhang K H, Fan L P, Yan Zh Y, et al. 2012. Electrospun biomimic nanofibrous scaffolds of silk fibroin/hyaluronic acid for tissue engineering[J]. Journal of Biomaterials Science - Polymer Edition, 23(9):1185 - 1198.

Zhang K H, Qian Y F, Wang H Sh, et al. 2011a. Electrospun silk fibroin - hydroxybutyl chitosan nanofibrous scaffolds to biomimic extracellular matrix[J]. Journal of Biomaterials Science - Polymer Edition, 22:1069 - 1082.

Zhang K H, Yin A L, Huang Ch, et al. 2011b. Degradation of electrospun SF/P(LLA - CL) blended nanofibrous scaffolds in vitro[J]. Polymer Degradation and Stability, 96: 2266 - 2275.

Zhang K H, Yu Q Zh, Mo X M. 2011c. Fabrication and intermolecular interactions of silk fibroin/hydroxybutyl chitosan blended nanofibers [J]. International Journal of Molecular Sciences, 12:2187 - 2199.

Zhang K H, Wang H Sh, Huang Ch, et al. 2010. Fabrication of silk fibroin blended P(LLA - CL) nanofibrous scaffolds for tissue engineering[J]. J Biomed Mater Res A, 93(3): 984 - 993.



莫秀梅 东华大学教授、博士生导师。本科和硕士毕业于华东理工大学,博士毕业于东华大学,1991—1997年为华东理工大学材料学院副教授,1997—1999年为日本京都大学再生医科学研究所博士后,1999—2003年为新加坡国立大学生物医学工程研究员,2003—2004年为德国亚琛工业应用技术大学访问教授。自2004年10月海外引进为东华大学教授,在东华大学组建了生物材料与组织工程研究室,开展静电纺纳米纤维仿生组织细胞外基质用于组织

再生的研究,主持完成了科技部“863”计划,上海市科学技术委员会重大基础研究子课题,国家自然科学基金,上海市浦江人才计划,纳米专项和国际合作项目等20项科研课题。发表文章200多篇,申请专利60多项,授权14项。在纳米纤维用于血管再生、皮肤再生、神经再生、肌腱再生和软骨再生中做出了许多成

果,在纳米纤维仿生组织修复材料的研究领域享有一定知名度,ISI Web of Science 显示她在静电纺丝领域的研究论文发表排名世界第四。研究成果分别荣获 2008 年上海市技术发明奖一等奖和 2009 年国家科技进步奖二等奖。目前还开设了医用水凝胶和三维打印组织工程支架的研究方向。现担任中国生物医学工程协会生物材料分会理事,为 *Frontiers of Materials Science* 国际刊物编委,《中国组织工程研究》杂志编委会执行编委。为沙特国王大学的 Visiting Professor。

生长因子类组织工程材料的转化医学研究

李校堃

温州医科大学

1. 成纤维细胞生长因子及其新药开发

成纤维细胞生长因子(FGF)是组织再生过程中不可缺少的一类内源性调控蛋白,于1974年由 Handely 发现。1990年,FGF和基因敲除鼠等被英国皇家学会评选为影响生命科学未来的十大贡献,掀起了 FGF 研究的第一轮热潮。

由于 FGF 在再生医学领域的巨大应用潜力。全球科学界、制药界都在争相开发 FGF 产品。但在 20 世纪 90 年代之前,FGF 的获取极其困难,只能通过牛脑来提取,价格非常昂贵,600 头牛只能提取 150 μg 的 FGF 蛋白,每克相当于 100 万倍黄金的价格。20 世纪 90 年代初,研究人员尝试应用基因工程的方法获取 FGF,但是 FGF 结构的特殊性,导致其表达量低、稳定性差和纯化难等一系列难题,所以在 1991 年的 *Nature Biotechnology* 上,FGF 研究的国际权威 McKeegan 教授指出,FGF 新药的产业化开发遇到了世界级的技术瓶颈,国际各大公司纷纷中止了新药开发,导致该领域的研究陷入低谷。我国在“八五”计划期间,将 FGF 新药研发列入重点攻关项目。经过近 10 年的努力,攻克了一直困扰业界的难题,形成了三大技术创新体系,使 FGF 成药从不可能成为可能。

25 年来,团队一直致力于在 FGF 新药开发工程技术方面的创新工作,在国际上率先研制出具有自主知识产权的三个国家生物制品一类新药“重组牛 bFGF”、“重组人 bFGF”、“重组人 aFGF”,为治疗严重创伤和难愈性溃疡提供了具有主动修复功能的创新药物,并建立了国际上首个 FGF 质量标准检测体系。临床研究结果先后在 *The Lancet*、*Wound Rep. Reg.*、*PNAS*、*BURNS*、*Structure*、*Cell Metabolism* 等国际杂志上发表。

2. FGF 组织工程材料的开发、基础研究及临床应用

rhaFGF 和 rhbFGF 的长期临床应用实践暴露出几个突出的问题:作为水溶性的生物活性多肽分子,在外用治疗创伤表面的过程中,给药困难、给药量和药物释放速率很难有效控制、生物利用度较低。为了解决这些临床应用中的难题,研发团队利用 rhaFGF 和 rhbFGF 对胶原海绵材料进行分子修饰及表面处理,研制成功适合用于多种损伤修复的机体介入式的新型基因工程生物材料。

(1) 该项目首次用 rhaFGF 和 rhbFGF 对胶原海绵材料进行肝素化修饰及壳聚糖铰链处理,形成一种具有 rhaFGF 和 rhbFGF 生物活性的胶原材料,建立了第一个含 rhaFGF 和 rhbFGF 的胶原海绵活性材料的工艺和活性标准,以及在特定冻干曲线下的海绵状成型技术。

(2) 在完成相关药代动力学及毒性等安全性实验的基础上证实了复合胶原海绵材料促创伤和神经损伤修复的治疗效应。

(3) 利用大鼠糖尿病模型证实了经 rhaFGF 修饰的壳聚糖铰链化胶原海绵能有效抵抗一型糖尿病皮肤溃疡局部氧化损伤、促进血管增生、加快创面修复。

(4) 在 10 多家三级甲等医院进行多中心的双盲临床试验,完成了深二度烧伤、浅二度烧伤、慢性肉芽创面、难愈合的瘘道及窦道损伤、口腔手术愈合等病种 600 多例临床研究。结果表明:加载 rhaFGF/rhbFGF 的胶原蛋白复合材料止血加快,创面愈合时间缩短,继发反应减少,疗效肯定。获得国家三类药器械材料生产批文[国药管械(试)字 2002 第 3040040 号],并成功实现技术转让。

3. 生长因子类组织工程材料的开发前景

大量的临床实践证实:FGF 及其组织工程材料的应用改变了传统的清创和抗感染手段,开创了主动修复和功能恢复的新方法。不仅显著加快创面愈合,而且能够明显减少色素沉淀,抑制疤痕形成,促进毛囊、汗腺和末梢神经的功能修复,愈合质量显著提高。FGF 新药也被纳入国家医保和商务部对外援助目录,写入国际创伤愈合与急救指南,2009 年入选全军战储目录,用于国防。

在此基础之上,研究团队将胶原蛋白作为载体的优势与 FGF 复合,形成具有创新性的载药复合生物材料,并获得国家专利,通过积极推进 FGF 组织工程材料的临床应用,不断提升 FGF 新药和生物材料的社会影响及其新药的市场影响。改进的胶原支架在多个临床领域,包括促进平滑肌细胞增殖、促进颅骨愈合、促进骨钉创口处组织愈合、促进微血管内皮细胞增殖等应用并显现良好的效果和前景。



李校堃 教授、博士生导师,教育部“长江学者”特聘教授。国家基因药理学工程研究中心首席科学家,教育部生物反应器与药物科学开发工程研究中心首席科学家,“教育部跨世纪优秀人才”,“新世纪百千万人才工程”国家级人选,国家“万人计划”教学名师,享受国务院政府特殊津贴。中国医药生物技术协会副理事长,中国生物工程学会常务理事,中国医药质量管理协会副会长,国际华人生长因子学会常务理事,中华医学会创伤学分会创伤药物与转化

应用委员会主任委员。作为项目主持人研制出具有自主知识产权的三个国家生物制品一类新药。围绕相关药物及形成的工程创新技术,先后获得国家技术发明奖二等奖、国家科技进步奖二等奖等国家级奖项,以及中华医学科技一等奖、中国药学会科学技术奖一等奖等省部级一等奖8项。在国际知名的基础医学与转化医学研究相关领域杂志 *Cell Metab* (IF = 14.7)、*J Am Coll Cardiol* (IF = 14.9)、*J Hepatology* (IF = 10.9)、*Diabetes* (IF = 8.4)、*Trends Pharmacol Sci* (IF = 10.9)、*PNAS* (IF = 9.8) 等发表 SCI 论文 209 篇,其中,一区论文 13 篇。

小口径人工血管结构设计与组织再生活性修饰研究

孔德领 等

南开大学

由于小口径人工血管(直径小于6 mm)的再狭窄发生率高,临床治疗中主要使用患者的自体血管。多年来,人们一直致力于人工血管的研究,比较多的研究策略是“组织工程”,即在支架中种植内皮细胞和平滑肌细胞,在生物反应器中培养,最后进行体内移植。另外一种研究思路是不种植细胞,即“cell-free”人工血管。对血管材料进行活性和功能修饰,使材料获得对血管细胞和相应祖细胞的动员、趋化、选择性黏附和诱导分化等性能。依靠体内细胞的迁移和分化重构血管内皮和平滑肌,实现人工血管再生。

研究表明,人工血管的内皮形成需要几周时间,但是血管中膜,即血管平滑肌的再生要困难很多。瑞士日内瓦大学医院心脏外科 Walpoth 教授研究了静电纺丝聚己内酯(PCL)人工血管在大鼠体内的植入研究,观察时间长达18个月。结果发现,PCL人工血管的生物相容性很好,在体内没有发生凝血和血栓形成,新内膜形成不严重,血管通畅率很好。在植入18个月以后,支架材料内的细胞数量显著下降,毛细血管几乎完全消失(图1中黑色箭头),血管壁出现比较严重的钙化(图1中白色箭头)^[1]。这一结果表明,人工血管移植以后没有实现血管稳态。钙化现象可能是由于特定的微环境向平滑肌细胞传递分化信号导致的,这与血管壁内毛细血管再生不完善、周围环境含氧量低有关,同时也与血管支架的致密的纤维结构和较低的血管顺应性有关。

血管再生的细胞可能来自相邻的血管,或来自骨髓和外周血,从血管内腔一侧迁移进入支架,或者来自血管外部组织,从支架外侧迁移进入支架。对细胞来源的正确认识对人工血管的结构设计很重要。

耶鲁大学 Breuer 教授实验室利用小鼠腹腔静脉移植模型研究血管再生的细胞来源,采用了骨髓单核细胞种植、转基因小鼠骨髓移植、雄性小鼠静脉移植到雌性小鼠等技术。实验数据表明,植入7天后,种植的骨髓单核细胞几乎消失,被自体巨噬细胞所取代(图2)。移植的干细胞发挥的主要作用是分泌细胞因

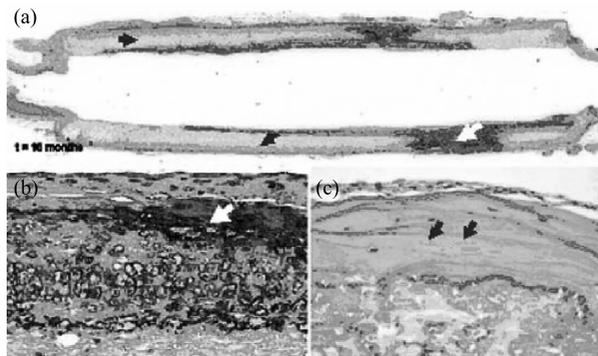


图 1 人工血管植入 18 个月 after 出现钙化

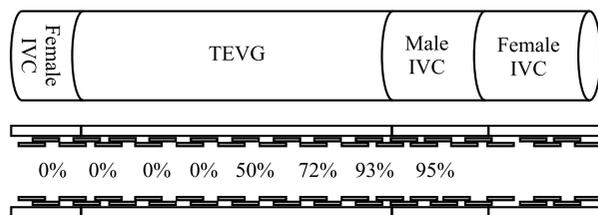


图 2 杂合体人工血管植入示意图

子,如 MCP - 1、SDF - 1 等,调控细胞迁移。再生血管的内皮细胞和平滑肌细胞来源于相邻的血管组织,而不是来源于骨髓^[2]。

匹兹堡大学 Wang 教授实验室研究了弹性体聚合物聚癸二酸甘油酯(PGS)人工血管(图 3),支架材料孔径大、弹性好、体内降解快。在大鼠腹主动脉移植 3 个月以后,人工血管没有种植细胞,依靠机体自身的重塑能力,在 3 个月内得到了与天然主动脉相似的新血管^[3]。这个研究表明,贯通的大孔结构、快速降解和材料弹性是迅速实现血管体内重塑的关键因素。快速降解对血管重塑非常重要,而弹性体能有效地将机械刺激传导给细胞。支架孔隙率高、孔径大,有利于宿主细胞向材料内部迁移。

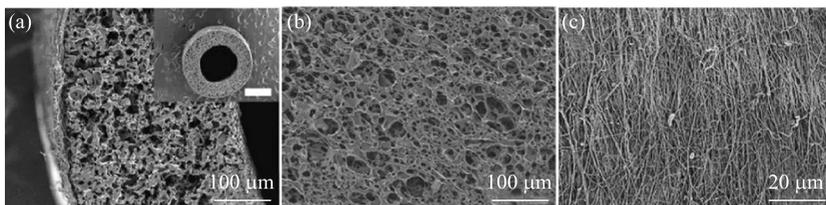


图 3 PGS 人工血管结构示意图

国内从事人工血管研究的主要有:北京航空航天大学樊瑜波实验室侧重血管反应器和血管生物力学研究^[4],东华大学莫秀梅^[5]和天津大学袁晓燕^[6]实验室侧重人工血管的制备方法,第三军医大学朱楚洪实验室侧重脱细胞基质人工血管以及活性因子对血管再生的促进作用^[7,8]。本文作者实验室侧重人工血管材料的结构设计和功能修饰,侧重人工血管中膜,即血管平滑肌的再生调控^[9-14]。

人工血管植入后的组织再生、实现和维持功能稳态依赖于血管内膜、中膜和外膜的重构。快速实现人工血管内皮化是人工血管研究的关键问题。血管内皮快速形成可以有效抑制新内膜增生,并通过分泌各种血管活性物质,驱动细胞向血管壁内的迁移、调控细胞分化和分泌,促进血管中膜的组织重构。对于内皮细胞的来源,多数研究结果支持从两端天然血管“爬行迁移”的结论。在治疗中(如心脏搭桥)血管移植物往往需要 10 cm 以上,单纯依靠从两端的细胞迁移重构血管内皮很困难,在老年和疾病情况下更困难,对人工血管进行快速内皮化修饰是非常必要的。有多种方法可以促进内皮形成,包括内皮细胞(或干细胞)捕捉分子(抗体或多肽)^[14]、细胞趋化分子(SDF-1)、生长因子(如 VEGF)等的表面固定。

人工血管中膜(平滑肌)的再生与重构比血管内皮还要困难。Walpoth 实验室的 PCL 人工血管在 18 个月以后未形成有功能的血管中膜,相反,血管壁内的细胞密度、毛细血管密度显著减少,血管壁出现大面积钙化。有收缩和舒张功能的血管中膜对血管内皮和整个血管的功能稳态至关重要。弹性 PGS 人工血管的平滑肌细胞似乎来源于血液,更多的其他研究主张细胞来源于缝合点两端的天然血管以及血管外侧的组织。只有清楚认识细胞的来源,才能相应地设计人工血管的结构,如内侧疏松或外侧疏松,以及缝合两端血管支架的孔结构取向等。

平滑肌细胞表型的调控在人工血管研究中是一个更为关键的科学问题。平滑肌细胞有“收缩型”和“分泌型”的可塑性。在人工血管植入初期,通常是几周或几个月,需要平滑肌细胞向材料中迁移,需要快速增殖和大量分泌细胞外基质,表现为“分泌型”。平滑肌细胞达到一定数量时,在巨噬细胞及其他环境因素的影响下转换为“收缩性”,进入血管中膜重构阶段。如果平滑肌细胞不能转变为收缩型,而是持续增殖和分泌,会导致血管再狭窄。平滑肌表型受多种环境因素的调控,包括细胞外基质(可溶性与不溶性信号分子)、材料顺应性、毛细血管和神经网络等。如果平滑肌细胞持续保持分泌型,就会导致新内膜增生和血管再狭窄。因此在构建人工血管时,要考虑从材料结构取向、细胞外基质和血管活性物质等方面实现对平滑肌细胞的迁移、增殖、分泌和分化等的调控,尤其是调控平滑肌细胞的表型,重构血管中膜。

除了血管内膜和中膜,血管外膜(adventitia)在人工血管再生中的作用也很重要。血管外膜主要有成纤维细胞、毛细血管、神经和胶原蛋白等。毛细血管为中膜提供营养,神经调节中膜的收缩与舒张。血管外膜的结构特点要求人工血管的外侧尽可能结构疏松,有利于毛细血管和神经网络的形成和大量细胞外基质的产生。弹性 PGS 人工血管在大鼠体内移植 1 年后,外膜形成比较丰富的神经网络。因此通过人工血管结构设计和活性修饰,实现毛细血管和神经网络丰富的血管外膜重构,可能是实现及维持人工血管结构和功能稳态的关键。

在材料方面,生物相容性、顺应性和降解性是主要影响因素。PGS 的降解时间是几周,用于动脉血管替代存在安全问题。PCL 的降解时间为 1~2 年。在设计血管材料时可以考虑两种或两种以上材料的复合,调节血管材料的降解速率,实现细胞迁移、血管再生和重构的协同。例如,主体 PCL 材料与降解比较快的合成高分子(PGA、PLGA)或天然高分子(胶原、明胶、弹性蛋白)等材料复合。在促进细胞迁入方面,可以通过电喷微球致孔^[11]和增大纤维直径^[10]将人工血管壁的平均孔径提高到 20 μm 以上,显著改善细胞迁移和平滑肌再生,使再生血管具有收缩和舒张功能。而植入材料的细胞化程度高,通过酶解作用可以加快 PCL 的体内降解。

此外,植入材料在体内的细胞化和组织再生不完全由孔结构控制,如果支架材料内部缺少细胞迁移信号分子,细胞不会主动向材料深层迁移。组织炎症反应和巨噬细胞在其中发挥重要作用。Ratner 实验室研究了植入材料孔径对组织再生的影响,发现 30~40 μm 的孔径最适合降低纤维化反应,调控巨噬细胞表达 M2 型,促进毛细血管新生^[15]。Bowlin 实验室在体外实验中研究了静电纺丝材料的纤维直径和孔径对巨噬细胞极化的影响,发现当纤维在 3 μm 左右时,支架孔径达到 10 μm 以上,有利于巨噬细胞转化为 M2 型。当纤维直径小于 0.5 μm 时,孔径小于 1 μm ,巨噬细胞表现为 M1 型^[16]。我们在体内实验中验证了 Bowlin 的结论,当 PCL 静电纺丝血管的纤维达到 5~6 μm 、平均孔径达到 30 μm 左右时,在体内向支架内迁移的主要是 M2 型巨噬细胞,支架材料细胞化、平滑肌再生、毛细血管新生显著优于纤维直径小于 1 μm 、孔径不足 10 μm 的致密材料^[10]。

细胞外基质不仅发挥细胞的“支撑”作用,还影响着细胞的分化、黏附、增殖、迁移等功能,构成了体内维持细胞稳态的一个复杂的生物微环境。IV 型胶原和 Laminin 被证实通过与整合素相互作用等机制维持血管平滑肌细胞收缩表型;而层黏蛋白 Fibronectin 则促进血管平滑肌细胞向“分泌型”转化。

除细胞外基质,人工血管组织再生微环境还包括各种血管活性物质和因子,如肝素、VEGF、NO 等。肝素修饰人工血管,既可以发挥抗凝血作用,又可以作为

重要的信号分子调控细胞迁移、增殖和分化；此外，肝素可以与多种生长因子相结合，借此将生长因子整合到血管材料中，并缓慢释放。我们发展了可控制释放 NO^[17] 和梯度固定 VEGF 的活性材料^[18]，通过局部释放提高血管植入部位的 VEGF 和 NO 水平，对于疾病环境下的血管再生是必要的。

对于人工血管来说，血管的功能稳态是指人工血管再生成为结构和功能正常的新血管，材料完全降解，血管保持长期通畅和稳定的功能。要实现这种功能稳态，需要通过材料结构设计、活性修饰和微环境构建，对人工血管组织再生过程主动干预和调控。尤其是从血管生物学角度去研究和干预材料植入引起的炎症反应，调控巨噬细胞的表型，发挥巨噬细胞在血管再生中的积极作用。

因此今后的研究思路应该是发展基于可降解合成高分子材料的 cell-free 人工血管。通过血管材料结构设计和活性修饰，加快内皮形成，改善血管中膜和外膜的再生。重点研究材料对血管再生的调控，用材料携带的活性物质激发机体的组织再生潜能。研究材料如何影响巨噬细胞的极化和分泌，进而影响血管的再生和功能稳态的建立。利用小动物，如小鼠和大鼠开展血管再生机制研究，利用大动物（如猪或狗）体内移实验，在更加接近人体的环境下考察材料的力学性能、抗凝血性、组织再生性、血管长期通畅性和功能稳态。此外，还将开展人工血管在老年和疾病动物体内的移植实验，研究疾病环境中的血管再生调控机制。

参考文献

- [1] de Valence S, Tille J C, Mugnai D, et al. Long term performance of polycaprolactone vascular grafts in a rat abdominal aorta replacement model[J]. *Biomaterials*, 2012, 33:38 - 47.
- [2] Hibino N, Villalona G, Pietris N, et al. Tissue-engineered vascular grafts form neovessels that arise from regeneration of the adjacent blood vessel[J]. *Faseb J*, 2011, 25:2731 - 2739.
- [3] Wu W, Allen R A, Wang Y D. Fast-degrading elastomer enables rapid remodeling of a cell-free synthetic graft into a neoartery[J]. *Nat Med*, 2012, 18:1148 - 1153.
- [4] Jia X, Yang J, Song W, et al. Involvement of large conductance Ca(2+) - activated K(+) channel in laminar shear stress-induced inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation. *Pflugers Arch*, 2013, 465:221 - 232.
- [5] He C, Xu X, Zhang F, et al. Fabrication of fibrinogen/P(LLA-CL) hybrid nanofibrous scaffold for potential soft tissue engineering applications[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2011, 97:339 - 347.
- [6] Zhang H, Jia X, Han F, et al. Dual-delivery of VEGF and PDGF by double-layered electrospun membranes for blood vessel regeneration[J]. *Biomaterials*, 2013, 34:2202 -

2212.

- [7] Hou C, Shen L, Huang Q, et al. The effect of heme oxygenase - 1 complexed with collagen on MSC performance in the treatment of diabetic ischemic ulcer [J]. *Biomaterials*, 2013, 34:112 - 120.
- [8] Zeng W, Yuan W, Li L, et al. The promotion of endothelial progenitor cells recruitment by nerve growth factors in tissue - engineered blood vessels [J]. *Biomaterials*, 2010, 31:1636 - 1645.
- [9] Zheng W, Wang Z, Song L, et al. Endothelialization and patency of RGD - functionalized vascular grafts in a rabbit carotid artery model [J]. *Biomaterials*, 2012, 33:2880 - 2891.
- [10] Wang Z, Cui Y, Wang J, et al. Electrospun poly (ϵ - caprolactone) vascular grafts with thicker fibers and larger pores facilitate arterial regeneration by stimulating macrophage polarization [J]. *Biomaterials*, 2014, 35:5700 - 5710.
- [11] Wang K, Zhu M, Li T, et al. Co - electrospinning of poly (ethylene oxide) increased the pore size of electrospun polycaprolactone and enhanced cell infiltration [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10:1588 - 1598.
- [12] Zhu M, Wang K, Mei J, et al. Fabrication of highly interconnected porous silk fibroin scaffolds for potential use as vascular grafts [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10:2014 - 2023.
- [13] Yao Y, Wang J, Cui Y, et al. Effect of sustained heparin release from PCL/Chitosan hybrid small - diameter vascular grafts on the anti - thrombogenic property and endothelialization [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10:2739 - 2749.
- [14] Ji Q, Zhang S, Zhang J, et al. Dual functionalization of poly (ϵ - caprolactone) film surface through supramolecular assembly with the aim of promoting in situ endothelial progenitor cell attachment on vascular grafts [J]. *Biomacromolecules*, 2013, 14:4099 - 4107.
- [15] Madden L R, Mortisen D J, Sussman E M, et al. Proangiogenic scaffolds as functional templates for cardiac tissue engineering [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2010, 107:15211 - 15216.
- [16] Garg K, Pullen N A, Oskeritzian C A, et al. Macrophage functional polarization (M1/M2) in response to varying fiber and pore dimensions of electrospun scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2013, 34:4439 - 4451.
- [17] Zhao Q, Zhang J, Song L, et al. Polysaccharide - based biomaterials with on - demand nitric oxide releasing property regulated by enzyme catalysis [J]. *Biomaterials*, 2013, 34:8450 - 8458.
- [18] Du F, Wang H, Zhao W, et al. Gradient nanofibrous chitosan/poly (ϵ - caprolactone) scaffolds as extracellular microenvironments for vascular tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2012, 33:762 - 770.



孔德领 南开大学生命科学学院教授、博士生导师,国家杰出青年科学基金获得者,南开大学生物活性材料教育部重点实验室主任。入选教育部新世纪优秀人才和新世纪百千万人才工程国家级人选,教育部创新团队发展计划“心血管组织工程研究团队”带头人。中国医学科学院协和学者特聘教授。

担任中国材料学会理事,中国生物材料学会常务理事,国际血液净化学会理事,天津生物医学工程学会副理事长,第一届国家重大科研仪器设备研制专项专家委员会委员,国家留学基金委评审专家。

从事心血管组织工程研究,主要包括“小口径人工血管”和“干细胞治疗”两个研究方向。先后主持“973”项目课题2项,国家杰出青年基金项目、国家自然科学基金重点项目2项及多项国家自然科学基金面上项目。发表SCI收录论文100余篇,SCI他引3000多次。授权发明专利10余项。获得国家科技进步奖二等奖和天津市自然科学奖二等奖。

解读医疗器械产业发展的“常州现象”

李小俊

西太湖国际医疗产业园

一、引言:世界医疗器械产业发展的集聚现象

在过去 30 多年中,全球医疗器械产业通过不断的技术创新和疗法普及取得了高速的发展。整个医疗器械行业在过去 10 年中保持了 10% 左右的增长幅度,远高于全球经济的发展速度。在此期间,以美国、欧洲、日本等国家和地区为代表的发达国家市场是该产业发展的主要推动力,整体消费占到全球市场的 80% 以上。

1. 美国医疗器械产业

美国医疗器械产业拥有强大的研发实力,很多医疗器械,如植入性电子医疗器械(心脏起搏器、心房除颤器、人工耳蜗等)、植入性血管支架、大型电子成像诊断设备(CT、PET、MRI 等)、远程诊断设备和手术机器人等的技术水平居世界领先地位。美国也是全球最大的医疗器械市场,目前全球约 50% 的医疗器械都产自美国。其中,明尼苏达州和印第安纳州华沙是美国医疗器械产业的主要集聚区。

明尼苏达州医疗器械产业涵盖外科器械、医疗设备、生物产品、牙科器材、诊断材料、眼科产品细分领域,其中,外科器械和医疗设备最具优势。医疗器械领先企业如美敦力、3M 和圣犹达都以明尼苏达为总部所在地。明尼苏达州医疗器械产业在心血管方面尤为专长。印地安纳州华沙是美国医疗器械产业最为集中的另一个区域,其骨科产品的销售量占全球的近 1/3。世界五大领先骨科器械公司中,三家始于华沙并活跃至今,分别为捷迈、巴奥米特(即将被捷迈收购)、Depuy(已被强生收购)。

2. 欧洲医疗器械产业

德国拥有全球仅次于美国的医疗器械产业规模,约有 170 多家医疗器械生产商,其中,绝大部分为中小规模公司。德国是欧洲最大医疗器械生产国和出口国,也是世界上排名前列的医疗器械出口国。过去几年里,德国医疗器械产品出口额已超越日本居世界第二位,目前德国公司生产的医疗器械产品中大约有 2/3

用于出口。

瑞士伯恩州是世界领先的医疗器械产业集群,集中了制造商、供应商和研发等产业链各环节的企业。伯恩州的钟表制造传统使其具备了先进的精密仪器制造技术和经验,成为发展医疗器械产业的巨大优势。约 280 家医疗器械企业在此聚集,包括美敦力、捷迈等大型领先企业,史塞克、强生等众多企业也分布于伯恩周边。

3. 日本医疗器械产业

在过去几年里,日本医疗器械市场年销售额为 250 亿~260 亿美元。日本已进入高度老龄化社会,60 岁以上老人占该国总人口的比例已达 20.5%。与老年疾病有关的医疗器械产品,包括心脏起搏器、人造心脏瓣膜、血管支架、胰岛素泵、人工关节等植入性器械,日本具备较强的研发实力和制造能力。

4. 以色列医疗器械产业

以色列以其强大的创新能力和发达的高科技产业而著称于世,其中包括在国际上具有重大影响的先进的医疗器械产业。截至 2013 年,全国共有 450 余家公司从事医疗器械研发和生产,其中约 75% 于近 10 年成立,40% 于近 5 年成立。世界主要医疗器械生产商,如通用电气、飞利浦、西门子、波士顿科学、强生等均在以色列设立了研发中心。截至 2013 年,以色列人均医疗器械专利数量居全球第一,创新能力强大。

5. 常州医疗器械产业发展的集聚现象

始于 2012 年的美敦力并购康辉,以及随之而来的 2013 年史塞克宣布收购创生,“常州”这个城市的名字似乎很突兀地出现在了全球医疗器械圈中。随着越来越多的国际知名企业、风创投公司将目光转向常州、了解常州,大家突然发现:原来在中国还有这么一个地区,在悄无声息中集聚了数百家医疗器械民族企业,产业门类涉及骨科、高分子耗材、外科手术工具、康复器材、诊断试剂等绝大部分门类,形成了一个现象级的特色产业圈。

二、什么是医疗器械产业发展的“常州现象”?

站在常州的角度来讲,在全球医疗器械产业快速发展的背景下,常州作为全球医疗器械重要生产基地的地位日益凸显。作为常州市重点发展的支柱产业之一,医疗器械产业经过 10 多年的快速发展已具备了较雄厚的基础和规模。

医疗器械发展中的“常州现象”体现在多个方面。

一是国内国际公司纷至沓来。目前常州全市共有 330 余家医疗器械制造企业,其中不乏欧美顶尖公司,如美敦力、史塞克、柯惠、巴奥米特等,同时国内的知名公司,像国药、联影、宝莱特等也纷纷进入常州。尤其值得一提的是,台湾医疗

器械企业近年来对常州青眼有加,不仅登陆设立了一系列制造企业,同时其院校(如阳明大学)、协会(如生技医疗器材同业公会、辅具协会)、机构(“卫福部”医材工作小组)等也纷纷代表企业集群来常州洽商并组建了服务台湾企业的各种育成中心。此外,来自以色列的孵化器项目也纷纷到常州寻找合作伙伴,常州的知名企业如福隆、亚邦、华森等已经在种植牙、生物材料、冷冻消融等领域与其建立合资公司开展合作。这些新公司的成立,不仅为常州市的医疗器械产业增光,同时还完善了产业门类,带来很多填补空白的技术和人才,如整套 DR 设备、分子诊断试剂、光声成像设备、大型放射治疗装备、胶囊胃镜、高压氧舱等。

另外,跨国公司进入常州的一个吸引眼球的通道是并购:美敦力收购康辉、史塞克收购创生、柯惠收购康迪。传言中的一些其他顶级医疗器械公司如强生、波士顿科学等也在接洽常州的企业。这些大公司纷纷着眼常州,看中的是常州优越的产业环境和优良的企业资源。

二是本土企业纷纷崛起,并产生了裂变效应。除去骨科、卫生材料、康复器材等常州的优势产业,其他类别如高频手术电刀、内镜下的手术器械、血液透析器材等经过多年耕耘,也产生了一些国内名列前茅甚至前三的优势企业。这些企业在发展过程中,其培养出的优秀人才有许多还选择了自主创业或者加盟其他公司,因此就形成了一个优质企业造就一批卫星企业的独特现象,促进了产业的迅速壮大。典型案例如创生,相信大家都知道全国骨科行业企业中,基本上每个企业都有这个公司走出的优秀员工在关键岗位履职,我们也一直称创生为中国本土骨科企业的人才“航母”。

三是在产业发展的同时,各类与医疗器械相关的科研院校、专家人才纷纷云集常州。目前常州已经建立了由上海理工大学为主导的常州医疗器械产业研究院。一些民营大企业也纷纷与国内各大院校建立医疗器械或大健康领域内研究院(比如江南健康产业研究院),壮大了整个产业的技术研发能力和技术储备。在研究院的带动下,专家、人才也纷纷来到常州,或从事教学,或从事科研,或创业建立公司。台湾阳明大学的骨科权威郑成功教授在参加了常州举办的人工关节国际研讨会后曾指出,常州目前的骨科科技与产业氛围完全不输美国,有望在将来成为中国的“沃索”。

四是政府与食药监部门高度关注并携手搭建平台,真正做到建立绿色通道,为企业提供“一站式”服务。目前在常州,武进区食品药品监督管理局与西太湖科技产业园管理委员会、常州市食品药品监督管理局与武进区政府、江苏省食品药品监督管理局与常州市人民政府组建了三级食品药品监督管理局(以下简称药监部门)与对应政府层级共建西太湖国际医疗产业园的顶层机制。在此机制下,药监部门设立了省、市、区三级药监驻园区行政办公室,派驻工作人员为入

园企业提供“全天候、零距离”咨询、受理、审批等服务。这一举措也为国内外医疗器械企业入驻后建立了日常与药监沟通的管道,消除了其最大顾虑。

五是资本云集。由于产业的蓬勃发展以及产业环境优良,国内外资本也纷纷聚焦到常州。目前常州市除了拥有市政府主导的龙城英才基金在支持医疗器械的发展,下属各区、市以及开发区也在组建政府引导的专项基金,比如落户在常州西太湖科技产业园的“山蓝医疗健康基金”,由开发区出资引导,资深医疗器械从业领袖以及软银等基金共同参与。同时一些产业巨头也陆续来到常州,比如国药集团在常州组建了总额为30亿元的健康产业基金,专注医疗健康领域的优质项目。更有国际资本,如以色列PTL与美国桥道组建的协同中心投入科技创新基金,系统性地支持以色列医疗器械企业在常州落户孵化。

这些资本的聚集也带动了更多的产业与资本交流,近年来一些国际性的峰会、论坛与学术会议,如中国国际骨科、生物材料与创伤管理产业与投资峰会、国际人工关节摩擦与仿真高峰论坛、海峡两岸健康产业发展论坛等也持续在常州召开,为常州的医疗器械企业了解全国、全球并展示自身提供了很好的平台。

六是区域产业的发展也引起了国家层面的重视,近年来,常州连续获得了科技部“常州国家医疗器械国际创新园”、商务部“常州国家医疗器械进出口转型升级示范基地”以及发展和改革委员会“医疗器械——中以高科技产业合作示范区”等资质授牌,获得了国家级认可。

这些广泛的聚焦与集聚情况就构成了医疗器械产业发展的“常州现象”。

三、“常州现象”究竟是怎样发展形成的?

随着“常州现象”的逐步升温,政府以及市场都在关注和思考这个现象的成因。基于对常州整体产业的了解和分析,我们认为成因主要有以下几点。

(1) 常州拥有良好的制造业基础。在“全国中小城市学常州”时代,常州累积了强大的工业基础。依托这个基础,医疗器械制造企业可以在常州找到完整的供应链,许多原材料、零部件、模具以及加工服务都可以在本地找到供应商,配套完善,也节省了运输成本。这是一个决定性因素。

(2) 常州的医疗器械企业区别于其他城市,主要是以本土自主知识产权的企业为主。前面在现象中我们看到了常州民企的裂变效应,这其实也是“常州现象”产生的一个内生动力,正是由于本土企业的不断增殖、扩大,最后形成了一个庞大的医疗器械企业聚落。

(3) 跨国公司之所以群起来到常州并大肆并购,原因是多方面的:第一,中国的巨大市场对其具有天然的吸引力,而并购能够减少获取行业准入、建立销售网络、迅速形成品牌优势的时间;第二,中国制造发展到今天已经具备了与跨国

企业局部抗衡的能力,收购能直接消灭竞争对手,遂行其品牌梯度战略;第三是破除海外市场壁垒,比如说对于一些伊斯兰国家和南美洲部分国家,美国品牌的产品由于宗教冲突的原因根本无法进入,但是中国的品牌对此毫无压力,而且由于中国制造的品质也在逐步提升,享有一定的美誉度,因此这个时候收购中国企业并以中国的品牌再出口就可以解决问题。

(4) 一方面,常州地方政府重视医疗器械产业发展,通过“北医药南器械”的分工,明确产业方向,下大力气政策扶持;另一方面,药监部门贯彻“监管保平安、服务促发展”理念,非常接地气,扎实服务了基层企业,客观上提高了工作效率,增强了企业积极性。这是不容忽视的一个重要因素。

(5) 常州很早就形成以医疗器械与生物医药为核心的新医药产业并培养了一大批医疗领域的专业人才和从业人员,专业人力资源基数很大。同时通过持续多年的常州市人才引进计划也吸引了众多的高层次国内、国际人才。本地医疗器械企业的裂变效应也催生了很多有能力、有技术的专才。这些人才在企业间的流动构成了企业新设、发展的助力,同时对于很多跨国企业也非常具有吸引力。

四、作为地方政府,如何合理应对“常州现象”?

应该说,“常州现象”被聚焦尤其是跨国公司并购常州企业持续发生之时,常州政府对此是有顾虑的。但是通过后续召集企业家座谈、企业调研以及与业内专家讨论,我们的看法也在不断调整。我们认为“常州现象”的发生对区域产业的发展有利有弊,但总体上是有促进作用的,并且可以制定政策去调整和发挥。

(1) 大企业的不断进入或者并购,虽然会吃掉一些民族品牌,但是他们也带来了更好的技术、管理和人才;并且其国际视野也为本地企业的迅速发展提供了保障,随之而来还会带动销售大幅度增长、创造更多税收和就业岗位。政府对此持积极态度,鼓励企业技术提高、产业升级。同时由于本地区的创业氛围浓厚,对于这些大企业中裂变出来的一些技术人才和项目,通过“龙城英才”计划和各种政府参与的医疗器械风创投基金给予积极扶持,不断催生卫星型企业,完善和壮大整条产业链。

(2) 国际企业的不断进入和本土企业的壮大,也带动了医疗器械出口的迅速膨胀。通过“常州制造”大量走向世界,我们适时做好宣传与推广,要建立医疗器械“常州制造”的品牌。并且在民企壮大的同时,通过科技、财政的手段鼓励其走出国门也进行技术和企业并购,塑造常州的医疗器械之都形象。

(3) 认识到医疗器械产业的发展潜力后,以之为核心,通过建立各类医疗器

械研究院、检验检测中心、动物实验中心、学校 - 医院 - 企业产学研用协同创新中心、认证中心、公共设备平台、创业者沙龙、财务法律咨询机构、人才教育和培训机构等打造一个医疗器械生态系统。这个系统将服务于整个区域的医疗器械产业,不断放大“常州现象”的正效应。

(4) 政府制定政策引导政府与企业按各自优势分别建设医疗器械产业载体,促进各类高技术项目落户。代表性的有西太湖医疗产业孵化园、三晶孵化器、福隆医疗科技产业园与海博生物孵化器。后两者分别由创生及康辉的前创始人设立。在其出售自身企业后,政府积极给予引导,促使其将所获巨额资金再行投入医疗器械行业,孕育孵化更多医疗器械项目。目前其在孵的项目有数个已出现即将爆发式增长态势并进入资本市场。

同时,对于企业与国内外各科研院校的合作也持积极态度,积极创造条件撮合、培育高科技含量的医疗器械项目。目前如美国密苏里大学与常州延陵医疗合作的新型可吸收骨科内植物材料、上海理工大学与唯德康医疗合作的内镜项目、东华大学与润源医疗合作的疝气补片项目等。通过对这些科研合作项目的支持,建立政府积极扶持的口碑,吸引更多国内、国际顶级的科研机构对接常州。

综上所述,医疗器械产业在常州的发展已然成为现象级的一个常态。通过今天的报告分享,希望各位专家能对此增进了解。秉承“积极引导、乐观其成”的态度,常州市政府也在积极推进,希望按照习总书记调研联影时提出的要求,更好更快地发展出我们国产自主知识产权的、适合老百姓大众使用的、价廉物美的医疗器械产品。



李小俊 现任常州西太湖科技产业园招商局副局长,兼任子园区常州西太湖国际医疗产业园主任,专职从事园区内以医疗器械产业为核心的招商、建设和综合发展事务。

于2008年5月进入常州西太湖科技产业园(当时为江苏武进经济开发区)招商局工作,近6年来,一直专注于医疗器械、生物医药以及健康服务业领域。在其推动与领导下,常州西太湖国际医疗产业园于2010年正式成立并在4年内集聚了67家医疗器械制造企业、近280家医疗器械经营企业,初步形成了产业集聚。园区同时在2013年获得了科技部“常州国家医疗器械国际创新园”以及商务部“国家医疗器

械外贸进出口转型升级示范基地”授牌。

目前,其主要发展理念为在区域内打造完整的医疗器械产业生态圈,相继筹备或建设了常州医疗器械产业研究院、常州市政府与江苏省食品药品监督管理局共建园区机制、西太湖医疗器械检验检测中心、西太湖医疗器械创投基金、西太湖康复器材研究院、西太湖-台湾“卫福部”生技医疗器材产业孵化器、西太湖-阳明大学医疗器材育成中心、中国(江苏)国际医疗器械产业博览会等。

纺织材料常用抗菌剂及其抗菌机理

吴清平 等

广东省微生物研究所

摘要:抗菌技术已经被广泛地应用于纺织行业,本文结合近年来纺织材料抗菌技术的相关研究进展,分析了抗菌纺织品的应用背景和纺织材料用抗菌剂的发展过程,综合地介绍了纺织材料常用抗菌剂的种类,探讨了纺织材料用抗菌剂的抗菌机理,着重介绍本团队在纺织材料常用抗菌剂纳米银抗菌机理方面的相关研究。主要以革兰氏阴性的大肠杆菌和革兰氏阳性的金黄色葡萄球菌作为模式菌,研究纳米银的抗菌动力学、纳米银对细菌细胞膜渗透性的影响、纳米银对细胞呼吸链脱氢酶的影响、纳米银对细胞膜结构和细胞膜蛋白的作用以及纳米银对细胞内部结构和成分的作用,将纳米银抗菌机理的研究工作深入到细胞水平、亚细胞水平和分子水平。同时概述了纺织材料抗菌性能进行检测的标准和方法。

关键词:纺织材料;抗菌剂;抗菌机理;抗菌性能检测

一、引言

抗菌技术已经被广泛地应用于纺织行业,抗菌纺织材料是指对细菌、真菌及病毒等微生物有杀灭或抑制作用的纤维或织物。目前市场上见到的各种抗菌纺织品(包括针织物、机织物及无纺布),基本上采用3种方法生产:一是先将抗菌剂加入纺丝材料中制成抗菌纤维,然后制成各种抗菌纺织品,这种方法常用来生产化学合成纤维类产品;二是在织物印染后整理过程中加入抗菌剂(常被称为抗菌整理剂),然后制成各种抗菌纺织品,这种方法既可生产纯天然纤维或纯化学合成纤维类产品,也可生产混纺纤维类产品,适应性广,故绝大多数抗菌纺织品的生产是采用这种方法;三是先将抗菌剂加入纺丝材料中制成抗菌纤维,再在织物印染后整理过程中加入抗菌整理剂,然后制成各种抗菌纺织品,这种方法仅在具有很高抗菌性能要求的特殊产品中使用^[1]。本文将围绕抗菌纺织品的3种生产方法,从抗菌剂的应用背景入手,结合本研究团队在抗菌材料、抗菌机理的相关研究工作,对纺织材料用抗菌剂的特性、生产方法及其抗菌机理进行论述。同时概述了国内外纺织材料抗菌性能测试标准和抗菌检测技术。

二、纺织材料用抗菌剂的应用背景

防止致病菌对人体的侵害是预防传染病发生和流行的关键措施之一,而有效地避免或减少人体与致病菌的接触又是降低受侵害机会的重要途径。

自从有人类社会活动以来,由病原微生物所致的传染病一直是人类健康的主要威胁,近几十年来,传染病的发病率又大幅度上升,一些闻所未闻的烈性传染病不断暴发和流行,一些曾经得到有效控制的传染病又在全球复活。据世界卫生组织(WHO)报告,自1973年以来新发现的病原微生物就有40多种,如1992年导致印度暴发霍乱的O139霍乱弧菌,1996年在日本发生的造成出血性肠炎的O157:H7大肠杆菌,2000年欧洲出现的疯牛病,2002年香港发现的禽流感,2003年的SARS,2014年西非暴发的埃博拉病毒等;一度受到控制又再现的病原微生物有20多种,如1994年震惊世界的印度肺鼠疫,2014年的登革热等。目前全球有1/3的人感染了结核杆菌,仅1997年就有800万人发病,290万人死亡等。1998年全球死于传染病的人数占死亡人数的1/3。因此新发现与再现的病原微生物受到广泛的重视,1997年世界卫生日的主题为“全球警惕,采取行动以防范新出现的传染病”。近年来反复出现的禽流感威胁和2014年发生的埃博拉病毒危机更是再一次给人类敲响了警钟。

于是,一方面,随着生活水平的提高,人们对生存环境的质量和卫生水平提出了更高的要求,以达到健康、长寿的生活目标;另一方面,各种各样的致病微生物却依然顽强地传播着各种疾病,对人类的威胁丝毫不减。近年来,在日本、美国、法国等发达国家首先掀起并在国内也兴起的工业材料的“抗菌热”正是在这种背景下迅速形成和发展起来的。

三、纺织材料用抗菌剂与医用抗菌剂及其他工业杀菌剂的联系与区别

抗菌剂在抗菌纺织材料中起着决定性的作用。广义的“抗菌”定义非常广泛,包括杀菌、抑菌、消毒和防霉等多种含义,然而纺织材料用抗菌剂的主要应用目的是降低病菌在纺织品中的生存和传播机会,防止微生物分解人体汗液及其他分泌物产生的臭味,从而改善和提高人们的生活质量,或者是防止纺织材料发霉变质。纺织材料用抗菌剂与现有医用抗菌剂及其他工业杀菌剂有着很密切的联系,目前有相当多的抗菌剂就是利用现有医用抗菌剂或其他工业杀菌剂制造的,从这个意义上说,纺织材料抗菌剂是随着医用抗菌剂或其他工业杀菌剂的进步而发展的^[2,3]。但是,纺织材料用抗菌剂应该是长效的,有着自身的特点和要求,因而与市场上常见的杀菌剂、防霉剂、消毒剂、防腐剂有很大的区别,

并不能等同混淆,其特点如下。

(1) 纺织材料用抗菌剂的使用目的是用以制备抗菌纺织品,并使这些纺织品对接触到其表面的致病细菌有抑制和杀灭作用;而消毒剂是通过直接施用,使之与微生物菌体迅速接触以达到快速杀灭的效果;防腐剂的使用目的则在于预防保护对象遭受微生物侵害而导致变质。

(2) 纺织材料用抗菌剂与纤维之间的结合相当牢固,耐洗涤冲刷(很多还耐光、耐热、耐酸碱、耐有害气体)、稳定性好,而其他种类的杀菌剂一般都缺乏这一优点。

(3) 纺织材料用抗菌剂的有效期特别长,长期使用仍能维持良好的抗菌效果,这与普通消毒剂的有效期很短形成鲜明对照。

(4) 纺织材料用抗菌剂制备的产品大多是人们经常接触的物品,所以对抗菌剂的安全性要求特别严格,抗菌剂的毒性也必然很低,这与其他种类杀菌剂的毒性参差不齐也有很大的区别。

四、纺织材料用抗菌剂的种类

按化学成分的不同,纺织材料用抗菌剂可分为无机抗菌剂、有机抗菌剂和天然抗菌剂;按应用范围的不同,可分为抗菌纤维用抗菌剂及织物印染后整理用抗菌整理剂;按抗菌剂在纺织材料上的溶出特性可分为溶出型抗菌剂和非溶出型抗菌剂。现以化学组成及来源为基础,按照行业标准 FZ/T 73023—2006《抗菌针织品》的安全性审查要求,对常用抗菌剂的种类及其溶出特性进行分析和论述。

(一) 抗菌纤维用抗菌剂

抗菌纤维用抗菌剂一般为无机系抗菌剂,通过将无机抗菌成分与载体结合而制得,所采用的抗菌成分主要有银、铜、锌及其化合物,尤其以纳米级或亚微米级的银及其化合物用得最多。根据载体材料的种类不同,无机系抗菌剂又可分为沸石抗菌剂、磷酸复盐抗菌剂、膨润土抗菌剂、可溶性玻璃抗菌剂、托勃莫来石抗菌剂和硅胶抗菌剂。也有少数抗菌纤维用抗菌剂采用无机与有机抗菌成分相结合制成。这些抗菌剂外观一般为粉末状或液体状,为了方便纺丝厂应用,有的制成了抗菌树脂母粒形态。

按抗菌剂与织物纤维的结合方式不同,可分为以下 3 种类型,并具有不同的溶出特性。

1. 树脂基体共混纺丝用抗菌剂

在纺丝过程中,把抗菌剂加入聚丙烯或聚酯等聚合物中混炼纺丝。主要有

湿纺和熔纺两种方法。前者是将合适的抗菌剂经有机溶剂溶解后加入纺丝原液中湿纺,常用的抗菌剂多为无机盐类,如铜系、银系金属离子等;后者是将合适的抗菌剂制成母粒与原料共混熔融纺丝。经实验检测验证,湿纺方法生产的抗菌纤维具有一定的溶出性,有的产品可用晕圈法测到抑菌圈;而熔融混炼纺丝生产的抗菌纤维的溶出性很弱,洗涤一次后,用晕圈法只能检测到很小的抑菌圈甚至检测不到抑菌圈。

2. 纤维表面化学改性用抗菌剂

化学接枝改性要求纤维表面存在可以与抗菌基团结合的作用部位。目前常用的化学改性方法为化学溶剂处理法和辐射法。典型产品有聚丙烯腈纤维改性剂及丙烯酸同棉或锦纶接枝聚合的改性剂,然后浸在硫酸铜或硫酸锌等化合物溶液中,使金属离子与纤维结合。这种类型的抗菌剂生产的抗菌纤维具有较强的溶出性,即使洗涤多次,还可用晕圈法检测到较大的抑菌圈。

3. 分子组装用抗菌剂

所谓分子组装抗菌化技术就是在部分基体树脂的分子链上组装经过优选的带正电荷的抗菌功能团,使这部分树脂自身成为抗菌的组分,这种抗菌剂一般是制成抗菌树脂母粒形态后在纺丝时应用。这种类型的抗菌剂生产的抗菌纤维溶出性很弱,用晕圈法几乎检测不到抑菌圈。

(二) 织物印染后整理用抗菌剂

织物印染后整理用抗菌整理剂大多为有机系抗菌剂,有机系抗菌剂分为化学合成抗菌成分和天然抗菌成分两类。化学合成抗菌剂的主要抗菌成分为有机金属化合物,如碘络合物,醇、酚、醛、酯及醚类化合物,咪唑系及噻唑系杂环化合物,季铵盐系及双胍类有机含氮化合物等。天然抗菌剂的主要抗菌成分目前主要有脱乙酰壳多糖、扁柏硫醇,甲壳质的盐酸盐,茴香油等。为了保证抗菌织物抗菌效果的持久性(即耐洗涤性),织物印染后整理用抗菌整理剂按与织物纤维的结合方式,可分为以下3种类型,并具有不同的溶出特性。

1. 直接吸附型抗菌剂

依靠抗菌剂与纤维的直接亲和力(分子间的范德华力、氢键、离子键等)、实现抗菌剂分子与纤维分子的结合。这类抗菌剂的抗菌物质一般选自现有医用抗菌剂或消毒剂,典型产品有聚六亚甲基双胍氯化氢、羟基氯代二苯醚以及某些天然抗菌成分的抗菌整理剂。这类产品与纤维分子有较好的直接亲和力,抗菌织物通过水洗等过程引起化学键断裂释放抗菌剂,使其表面的抗菌剂含量维持在一定水平。这类产品一般耐洗性较差、溶出性最大,用晕圈法检测有很大的抑菌圈(抑菌圈 $D > 7 \text{ mm}$),主要用来生产具有治疗作用的医用杀菌消毒纺织品。

2. 交联结合型抗菌剂

为了提高抗菌织物的耐洗性,将交联树脂(也称交联剂)混入直接吸附型抗菌剂中,或在使用时将直接吸附型抗菌剂与交联树脂类配合使用。这类抗菌剂一方面可以依靠抗菌剂与纤维的直接亲和力与纤维分子结合;另一方面借助交联树脂的架桥作用,将抗菌物质、交联剂、纤维分子三者以共价键结合起来。为了克服交联树脂造成的手感差的问题,另加入一些提高手感的辅助柔软剂。这类抗菌剂的抗菌物质一般选自现有医用抗菌剂或消毒剂。纺织材料抗菌剂生产厂家主要的研制工作是挑选手感较好的交联树脂和满足印染后整理工艺要求的医用抗菌剂或消毒剂及其合适配方。因这类抗菌剂的研制相对比较简单,故新型号、新产品不断出现,目前国内外的抗菌整理剂大部分是这种类型。这类产品与纤维分子既有直接亲和力,又有共价键结合,故耐洗性比直接吸附型好得多。抗菌物质有控制地释放溶出,经过整理的织物能在一定的湿度下缓缓地释放出抗菌物质来,其速率足以抑制细菌和真菌的生长。但由于抗菌物质没有完全实现与纤维分子以共价键结合,使用量较少时,溶出性不太大,虽可满足抗菌纺织材料溶出物的安全性要求,但耐洗涤次数不太高;若追求很高的耐洗涤次数,则使用量较大,随之交联剂含量增多造成手感及吸湿透气性差,且溶出性也较大,即使洗涤多次,用晕圈法检测仍会有不小的抑菌圈。

3. 反应结合型抗菌剂

这类抗菌剂的分子中含有大量的反应性活性基团及阳离子抗菌基团,一方面依靠抗菌剂的活性基团与含有活泼氢的纤维分子以共价键结合,另一方面利用阳离子抗菌基团在纤维表面形成正电场,产生抗菌作用。由于抗菌剂全部与纤维分子以共价键结合,抗菌物质不从纤维分子中溶出,故高度耐洗涤。这类抗菌剂开发较困难,属非溶出型抗菌剂,代表着织物抗菌技术的前沿水平及发展方向,目前世界上只有极少数产品投入了应用。国外的典型产品是美国道康宁公司的专利产品 DC-5700,国内的典型产品是深圳市北岳海威化工有限公司的专利产品 WS-8810。这类抗菌剂是通过特殊的阳离子物质与纤维结合,在织物表面生成微生物障碍体,以电场作用杀灭或抑制细菌和真菌的生长。由于抗菌物质不从纤维分子中溶出,故洗涤一次后,用晕圈法几乎检测不到抑菌圈(抑菌圈 $D \leq 1$ mm),并且手感及吸湿透气性好,能适应高档抗菌纺织品的要求。

五、纺织材料常用抗菌剂的抗菌机理

目前对于纺织材料用抗菌剂的抗菌机理国内外进行深度研究的并不多,大多还是沿用几十年前教科书的描述,如表 1 所示。正是基于此,本研究团队近年来开展较多抗菌剂、消毒剂^[4-8]抗菌机理方面的研究,本文重点介绍目前在纺织

品中使用较多的纳米银抗菌机理研究进展。

(一) 主要纺织材料抗菌剂的简单抗菌机理

纺织材料常用抗菌剂及抗菌机理见表 1。

表 1 纺织材料常用抗菌剂及抗菌机理

类别	抗菌材料	抗菌机理
无机系列	抗菌性沸石(其中置换 Ag、Cu、Zn 等金属离子),含溶解性抗菌防臭金属离子的玻璃粉末或陶瓷	徐徐产生的活性氧或徐徐溶出的金属离子扩散到细菌细胞内,破坏细胞内蛋白质的构造,引起代谢障碍
纤维上配位的金属系列	磺酸银、金属氧化物配位的氨基系聚合物、铁酞菁等,通过处理沉淀于纤维内部与纤维形成化学键,或与纤维上活性基团络合或螯合	徐徐溶出的金属离子损害微生物细胞电子传递系统,破坏细胞内的蛋白质结构,引起代谢障碍并与微生物细胞的 DNA 反应引起破坏
二苯基醚类药物及其衍生物系列	通过处理沉淀于纤维内部与纤维形成化学键,或用反应性树脂固着于纤维表面	徐徐溶出的药物进入细菌的细胞内,或破坏细胞膜、细胞壁,抑制核酸和蛋白质的合成酶
咪喃、磺胺、咪唑系及噻唑系杂环抗菌药物		
季铵盐系列	苯基酮氯化物、十六烷基二甲基苄基氯化铵、聚氧乙烯三甲基氯化铵、十八烷基二甲基氯化铵等,用反应性树脂固着于纤维表面,主要用于 100% 聚酯纤维	徐徐溶出的季铵盐类物质吸附在微生物细胞表面,使酶蛋白质和核酸发生变性,破坏其酶系统,损伤细胞膜
带反应性基团阳离子化合物系列	十八烷基二甲基(3-三甲氧基硅烷丙基)氯化铵等带活性反应基团的阳离子化合物	抗菌剂通过共价键固着于纤维表面,接枝聚合在纤维表面形成薄膜,可确保耐洗性和抗菌耐久性。正电性的阳离子基团吸附于细胞表面的阴离子处,破坏细胞表层结构,细胞内物质泄漏,细胞死亡
铜化合物类	聚丙烯腈纤维浸入硫酸铵或硫酸羟胺的硫酸铜等化合物溶液,在 100 °C 还原,以配位键使腈基与硫化亚铜螯合,生成复杂配位高分子固着于纤维	徐徐溶出的铜离子破坏微生物的细胞膜,并与细胞内酶的一SH 基结合,降低酶活性,破坏其代谢机能,使其生育受抑制而死亡

续表

类别	抗菌材料	抗菌机理
双胍系列	聚六亚甲基双胍氯化氢,其相对分子质量越大,对纤维的黏附力越强,还可用反应性树脂固着于纤维表面,增高耐洗涤性	溶出的双胍类物质使细胞溶菌酶的作用受阻,使细胞表层构造变性,对细菌的活性较强,对真菌的效果较差,耐热性较好,耐光性稍差,抗菌机理与季铵盐系相同
天然物	虾、蟹等甲壳质经脱乙酰化制成的脱乙酰壳多糖,在黏胶纤维纺织液中混入,分散到纤维组织中,可赋予黏胶丝以抗菌性。扁柏硫醇,主要成分由倍半萜类形成的中性油分和有抗菌活性的中心酚类所形成的酸性油分构成,中性油分的主要成分为罗汉柏烯,酸性油分为桉酸、茴香油等	溶出在纤维表面上的季铵化脱乙酰壳多糖分子的氨基吸附细菌并与菌体的细胞壁上的阴离子成分结合,阻碍细胞的生物合成,或是通过切断糖苷键阻止细胞壁内外物质的能量输送。罗汉柏油中的抗菌活性中心桉酸浓度为 25 ~ 200 mg/kg 时,能阻止几乎所有的细菌和真菌的发育,对人畜的安全性也极高

(二) 纳米银的抗菌机理

纳米银被广泛地运用在纺织品上,在医用抗菌敷料上目前也常有使用。但关于纳米银的抗菌机理还没有系统的认识。目前关于纳米银的抗菌机理大都源于早期文献报道,即认为是由带负电荷的细菌细胞和带正电荷的纳米银粒子之间的静电相互作用引起的;还有就是纳米银激活水或空气中的氧,产生羟自由基和活性氧离子引起细菌氧化损伤;还有就是纳米银与菌体中酶蛋白的巯基结合,使一些含巯基基团的酶失去活性。但是,纳米银与细菌接触后对细菌细胞的损害过程以及对细菌总 DNA 的影响等方面,系统的研究报道较少^[4]。而且纳米银颗粒不仅可以游离出 Ag^+ 杀伤细菌,而且有机会直接介入细菌的新陈代谢。基于此,本研究团队以革兰氏阴性的大肠杆菌和革兰氏阳性的金黄色葡萄球菌作为模式菌,研究纳米银的抗菌动力学、纳米银对细菌细胞膜渗透性的影响、纳米银对细胞呼吸链脱氢酶的影响、纳米银对细胞膜结构和细胞膜蛋白的作用以及纳米银对细胞内部结构和成分的作用,将纳米银抗菌机理的研究工作深入到细胞水平、亚细胞水平和分子水平。

1. 纳米银对大肠杆菌的抗菌活性、抗菌动力学特征以及抗菌效应和机理

本团队以大肠杆菌为研究对象,研究了纳米银对大肠杆菌细胞膜的影响^[9]。

实验结果显示,10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的纳米银能够完全杀灭 MH 肉汤培养基中大肠杆菌的生长。随着纳米银浓度升高,大肠杆菌细胞膜对还原糖和蛋白质的渗漏性明显增强,而且导致细胞膜呼吸链脱氢酶活性降低。用电镜观察经 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 纳米银处理的大肠杆菌细胞(图 1),发现细胞严重破损,有的细胞上出现大的漏洞。进一步观察经 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 纳米银处理过的大肠杆菌膜泡(图 2),发现其膜溶解溃散,膜成分由紧密有序地堆集排列在一起到最后离散解体。研究结果表明,纳米银对大肠杆菌细胞的破坏首先是攻破了大肠杆菌外膜的选择渗透性屏障,致使其胞内物质向外渗漏,进而进入细胞内膜,导致内膜上的呼吸链脱氢酶失去活性,使细胞受到呼吸抑制而停止生长,并同时作用于细胞膜上的多种蛋白质和磷脂,最后致使整个细胞膜体系坍塌。

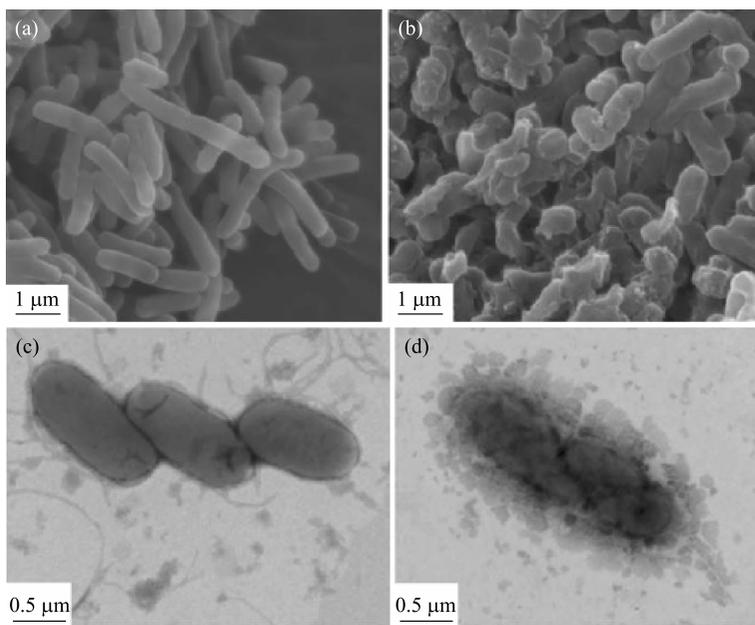


图 1 纳米银处理后的大肠杆菌细胞扫描电镜(a,b)和透射电镜(c,d)观察照片

(a),(c)为未经处理细胞;(b),(d)为采用 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 纳米银处理 12 h 的细胞

2. 纳米银对金黄色葡萄球菌的抗菌活性、抗菌动力学特征以及抗菌效应和机理

以金黄色葡萄球菌为研究对象,从细胞水平和分子水平上对纳米银的抗菌作用机理进行了研究^[10]。实验结果表明,纳米银对金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$,最低杀菌浓度为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的纳米银处理金黄色葡萄球菌 6 h 后,用透射电子显微镜观察细胞超薄切片,结果表明,细胞核 DNA 由松弛态变成紧张态,推测此时 DNA 已失去了复制能力(图 3)。处理 12 h 后,

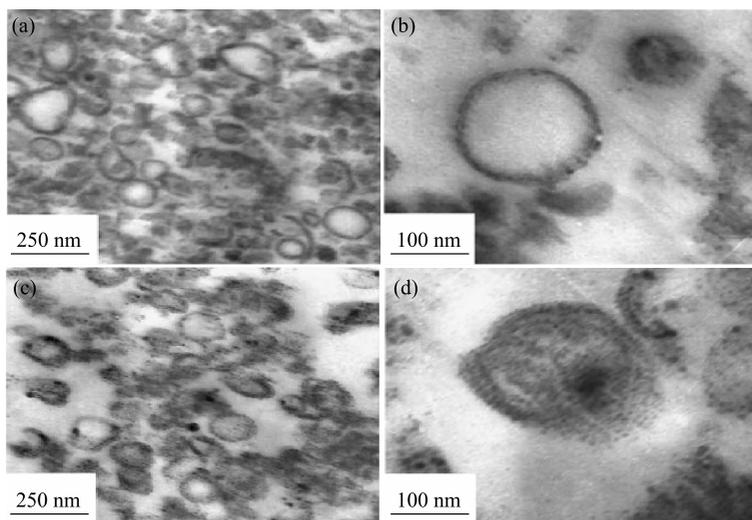


图 2 纳米银处理后的大肠杆菌细胞膜泡透射电镜观察照片

(a), (b) 为未经处理细胞的膜泡结构; (c), (d) 为采用 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 纳米银处理的细胞膜泡结构

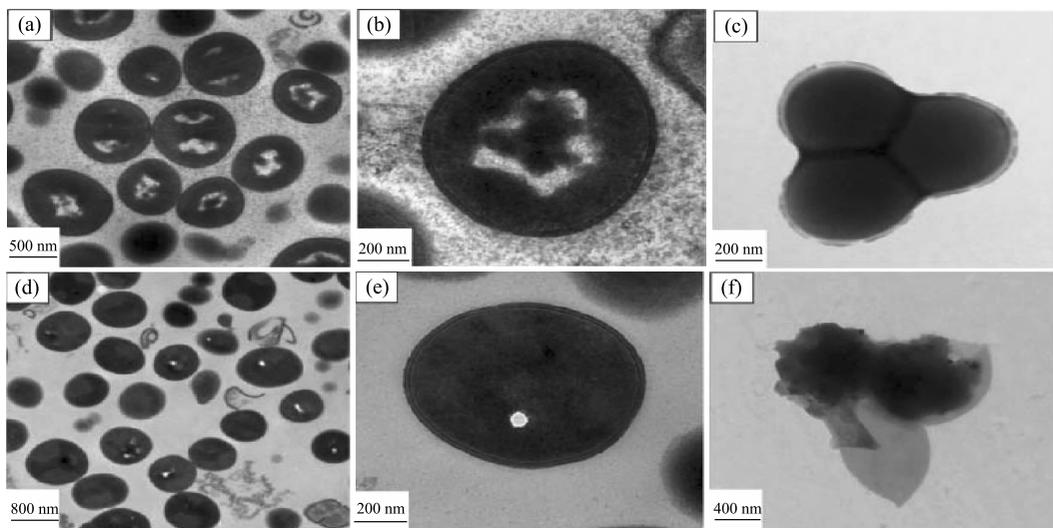


图 3 纳米银处理后的金黄色葡萄球菌细胞透射电镜观察照片

(a), (b) 为培养 6 h 未经处理细胞的内部结构; (c) 为培养 12 h 未经处理细胞的外部结构; (d), (e) 为采用 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 纳米银处理 6 h 的细胞内部结构; (f) 为采用 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 纳米银处理 12 h 的细胞外部结构

用透射电子显微镜观察细胞表面形态,发现原有的表面光滑、圆整的金黄色葡萄球菌的细胞壁已经完全破裂,并引起细胞质的释放,细胞已经死亡。本团队亦研究了纳米银对细胞膜上呼吸链脱氢酶活性的影响,结果表明,纳米银能够抑制呼

吸链脱氢酶的活性,纳米银的浓度越高,抑制越强。最后通过蛋白质组学的方法,研究了纳米银对金黄色葡萄球菌蛋白质组的影响,结果表明,20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 纳米银处理细胞 2 h 后,甲酸乙酰转移酶的表达量增加了约 5.29 倍,需氧甘油-3-磷酸脱氢酶表达量降低了约 6.46 倍,ABC 转运 ATP-结合蛋白表达量降低了约 6.18 倍,重组酶 A 降低了约 4.90 倍,这几种蛋白质都是细菌生理代谢的重要酶类,是细菌正常生理活动必不可少的。上述实验揭示了纳米银的可能抗菌机理:纳米银能够透过金黄色葡萄球菌的细胞壁,破坏细胞膜上一些重要酶类,随后进入细胞内部,引起细胞 DNA 呈紧张态,失去复制功能,并破坏细胞内一些重要的酶类,与此同时不断作用于细胞壁和细胞膜,最后引起整个细胞的崩溃溶解。

六、纺织品抗菌检测技术

纺织品抗菌检测方法包括定性检测方法和定量检测方法。

(一) 定量检测

定量检测的原理是经过抗菌处理的产品定量接种测试菌液后,经过一定时间的孵育,抗菌纺织品抑制或杀死测试菌细胞,而没有经过抗菌处理的对照样品接种测试菌后,接种菌不会受到抑制或杀死,因此根据测试菌数量的减少率可以定量评价纺织品的抗菌效果。根据计算方法的不同,计算结果又可以分为抑菌率(对应为抑菌对数值)和杀菌率(对应为杀菌对数值)。国内外常用的典型代表性抗菌纺织品定量试验方法包括:AATCC 100—2004、AATCC 174—2011、JIS L 1902—2008、GB/T 20944. 2—2007、FZ/T 73023—2006、GB/T 20944. 3—2008、ISO 20743—2007)以及《消毒技术规范》(2002)、ASTM E 2149《动态接触条件下固定化抗菌剂抗微生物活性的试验方法》、CAS 115—2005《保健功能纺织品》、FZ/T 62015—2009《抗菌毛巾》、QB/T 2881—2007《鞋类衬里和内垫材料抗菌技术条件》。在定量检测法中,根据测试菌液接种到试样上的方式不同,可分为振荡法、吸收法(浸渍法)、印迹法、奎因法、转移法等;根据回收菌检测方法又可分为平板培养法和荧光分析法。

定量测试方法包括试样(包含对照样)制备、消毒、接种测试菌、孵育培养、接触一定时间后对接种菌进行回收并计数,它适用于非溶出性和溶出性抗菌整理织物。定量测试方法的优点是定量、准确、客观,缺点是时间长、费用高。

(二) 定性检测

定性检测原理是通过将抗菌样品紧贴在接种一定量已知微生物的琼脂表面,经过一段时间的接触培养,观察样品周围有无抑菌环或样品与琼脂的接触面

有无微生物生长,以此来判断样品是否具有抗菌性能。当有抑菌环或样品与培养基接触表面没有菌生长时,说明该样品具有抗菌性能;抑菌环越大,说明纺织品与抗菌剂结合得越不牢固,抗菌性能耐久性越差;当抑菌环的直径大于 1 mm 时,抗菌纺织品的抗菌剂为溶出性;抑菌环的直径小于 1 mm 时为非溶出性;当没有抑菌环但样品接触面没有菌生长,说明该纺织品也有抗菌活性,且抗菌性能具有较好的耐久性;当没有抑菌环且接触面有大量微生物生长时,说明样品没有抗菌活性。

定性测试方法有两种:一种是将菌悬液均匀涂布于固体培养基表面,并将样品贴于含有一定量细菌的琼脂培养基表面,培养一定时间后,观察在样品底部及周围细菌的生长情况,称为混菌培养法或混菌法;另一种是用接种环挑取一定浓度的菌液在琼脂平板培养基上划线,再将样品贴于琼脂表面,培养一定时间后,观察细菌在样品底部及周围的生长情况,称为划线法。国内外常用的典型代表性抗菌产品的定性试验方法有:① AATCC 147—2011《织物抗菌性能评价:平行划线法》;② AATCC 174—2011《地毯的抗菌性能评价》;③ AATCC 90—2011《纺织品抗菌性能测定琼脂平板》;④ ISO 20645—2004《纺织织物抗菌活性的测定琼脂平皿法》;⑤ GB/T 20944.1—2007《纺织品抗菌性能的评价》第 1 部分:琼脂平皿扩散法;⑥ JIS L 1902—2008《纺织品的抗菌性能试验方法》。

七、结语

纺织材料常用的抗菌剂可分为溶出型抗菌剂和非溶出型抗菌剂。天然纤维由于难以通过纤维改性达到抗菌防臭的效果,所以到目前为止,天然纤维(如棉)制品的抗菌防臭加工仍以后整理为主。从物理性能来看,溶出型抗菌剂需用交联树脂固着在纤维上,抗菌物质缓慢溶出,达到抗菌作用,这种抗菌剂成本较低,抗菌效果很好,但会将织物内的细菌及皮肤上的细菌不分青红皂白一概杀死,破坏皮肤表面微生物的微生态平衡,并且抗菌药物也易从人体的汗毛孔侵入皮肤和血管,连续长时间使用有可能降低人体免疫力并产生耐药性,所以无论从安全性还是从耐久性考虑,这种抗菌剂都不是最佳选择。非溶出型抗菌剂则与纤维上的羟基、氨基反应结合,只杀死织物内的细菌及织物纤维所能接触到的皮肤上的细菌(从微生物尺度来说实际的接触面很小),因而不会破坏皮肤表面微生物的微生态平衡,具有安全性和耐久性,但价格稍高。有些抗菌剂如:① THDE 芳香族卤素类化合物,这类化合物与含氯漂白剂反应生成有毒氯化衍生物,且受紫外线照射和加热后会产生致癌物质;② KN747,化学名称为 2-(3,5-二甲基-1-吡唑)-4-苯基-6-羟基嘧啶及 α -溴代肉桂醛,因有潜在毒性;③ 噻菌灵,又名涕必灵,化学名称为 2-(4-噻唑)-苯并咪唑,会导致胎儿

畸形。目前关于这几种抗菌剂在织物上的应用,国内外还存在争议,因而,抗菌纺织品生产厂家应慎用这类有安全性争议的抗菌剂。同时,在强调绿色、环保的今天,更应该提倡使用一些天然抗菌材料,如壳聚糖等^[11]。

本研究团队长期从事抗菌性能的评价检测与微生物快速检测技术研究^[12],参与许多纺织品抗菌相关标准的制定,如中华人民共和国纺织行业标准 FZ/T 73023—2006《抗菌针织品》、FZ/T 62015—2009《抗菌毛巾》等的制定;同时也接受国内外大量关于纺织品抗菌性能评价的检测,在纺织品抗菌试验中,我们发现纺织品的对照样和菌种代数还没有标准化,这对检测结果的准确性、重复性和再现性有很大的影响,也不利于抗菌纺织品产业的发展。另外,在现行的标准中,影响试验结果的各参数还没有统一,每种测试方法都有一定的局限,不同方法的测试结果也存在一定差异,因此不同方法测试的结果不能进行简单比较,应根据产品的特性和使用要求,选用合适的方法进行检测^[13]。

总之,抗菌技术已经被广泛地应用于纺织行业,在医用抗菌领域,目前研究最多的是纳米银医用抗菌敷料,其他含纳米银的医疗产品包括纳米银织物、纳米银烧烫伤贴、纳米银抗菌敷料、纳米银导尿管、纳米银眼药、纳米银生物材料、纳米银骨水泥、含纳米银的心脏瓣膜、纳米银隐形避孕套等。医用抗菌材料近年来受到了广泛关注,但相对而言,目前国内外研究还不多,且依然存在着一些问题。例如,医用无机杀菌材料的使用条件有诸多限制,而医用有机材料易代谢、持久性差,大多数有机小分子抗菌剂,因其易受人体正常生命代谢的影响而流失,不适合单独构成抗菌材料。因此开发具有高效广谱抗菌性能和长期抗菌抑菌缓释特性的抗菌材料将是未来发展的重要方向。

参考文献

- [1] 陈仪本,施庆珊,邹海清. 纺织品常用抗菌剂[J]. 针织工业,2006(8):25-29.
- [2] 陈仪本,欧阳友生,黄小荣,等. 工业杀菌剂[M]. 北京:化学工业出版社,2001:289-302.
- [3] 季君晖,史维明. 抗菌材料[M]. 北京:化学工业出版社,2003:134-163.
- [4] 谢小保,李文茹,曾海燕,等. 纳米银对大肠杆菌的抗菌作用及其机制[J]. 材料工程,2008(10):106-109.
- [5] 程胜中,吴清平,黄静,等. 复方邻苯二甲醛消毒液杀菌效果的观察[J]. 中国消毒学杂志,2007,24(4):335-337.
- [6] Wei M K, Wu Q P, Huang Q, et al. Plasma membrane damage to *Candida albicans* caused by chlorine dioxide(ClO_2) [J]. Letters in Applied Microbiology,2008(47):67-73.
- [7] 吴清平,张晓煜,阙绍辉,等. 消毒剂杀病毒机理及效果评价技术研究进展[J]. 中国消毒学杂志,2006,23(1):65-67.

- [8] Zhang Y Q, Wu Q P, Zhang J M, et al. Effects of ozone on membrane permeability and ultrastructure in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Journal of Applied Microbiology, 2011, 111 (4):1006 - 1015.
- [9] Li W R, Xie X B, Shi Q Sh, et al. Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles on *Escherichia coli* [J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2010 (85):1115 - 1122.
- [10] Li W R, Xie X B, Shi Q Sh, et al. Antibacterial effect of silver nanoparticles on *Staphylococcus aureus* [J]. Biometals, 2011, 24:135 - 141.
- [11] 陈威, 吴清平, 张菊梅, 等. 壳聚糖抑菌机制的初步研究 [J]. 微生物学报, 2008, 48(2): 164 - 168.
- [12] 黄汝添, 吴清平, 张菊梅, 等. 金黄色葡萄球菌显色培养基研究进展 [J]. 中国卫生检验杂志, 2007, 17(6):1148 - 1150.
- [13] 袁英姿, 谢小保, 李素娟, 等. 纺织品抗菌防霉检测技术研究进展 [J]. 针织工业, 2013 (7):81 - 87.



吴清平 博士, 研究员, 中国科学院大学和华南理工大学博士生导师, 国务院政府特殊津贴获得者, 现任广东省微生物研究所所长。广东省微生物学会副理事长、秘书长, 广东省食用菌行业协会会长, 中国食用菌协会副理事长, 中国微生物学会出版工作委员会副主任、《微生物学通报》副主编, 第七届广东省丁颖科技奖获得者。主要从事生物安全监测与控制、食用菌产业化关键技术以及微生物发酵工程领域的研究和开发工作, 现被聘为国际食品微生物标准化委员会专

家、卫生部食品卫生标准化委员会委员、全国饮料工业技术标准化委员会委员和广东省食品安全委员会专家。

近五年主持和承担了国家、省部级重大科研项目 40 多项; 获得省级鉴定国际领先或国际先进水平成果 19 项; 申请国家发明专利和实用新型专利 93 项, 其中 61 项已获专利授权; 取得国家、省级和厅局级科技奖 16 项; 发表论文 246 篇; “食用菌优质高效大规模生产关键技术研究” 获 2007 年国家科技进步奖二等奖 (排名第一), “食品微生物安全快速检测与高效控制技术” 获 2010 年国家科技进步奖二等奖 (排名第一), “食品微生物安全研究及其快速监控技术开发” 获 2009 年中国轻工业联合会科学技术进步奖一等奖 (排名第一), “食用菌产业化

示范”获广东省科学技术奖一等奖(排名第一),“食品微生物安全快速检测与控制技术研究”获2009年广东省科学技术奖一等奖(排名第一),“食药菌工厂化生产与精深加工关键技术”获2012年广东省科学技术奖一等奖(排名第一),“抗干扰微生物培养基研究”获广东省科学技术奖二等奖(排名第一),“瓶装饮用水溴酸盐控制方法”获2013年中国专利优秀奖。创建矿泉水及饮用纯水微生物检测及质量控制工艺分析方法和难点解决关键技术,为中国瓶装饮用水行业的发展解决了重大技术难题,2005年荣获中国饮用天然矿泉水行业突出贡献者称号,2009年荣获中国饮料工业优秀科技工作者称号,2010年获得食用菌产业“突出贡献者”称号、全国优秀科技工作者称号,2011年获得广东省标准创新贡献奖三等奖,2012年获何梁何利基金科学与技术奖,2013年获中国饮料业科技工作成就奖,广东省“南粤百杰”人才培养工程入选者。

附录

主要参会人员名单

院 士

姓名	单位	职称/职务
刘 旭	中国工程院	中国工程院院士
孙晋良	上海大学	中国工程院院士
郁铭芳	东华大学	中国工程院院士
周 翔	东华大学	中国工程院院士
蒋士成	仪征化纤股份有限公司	中国工程院院士
姚 穆	西安工程大学	中国工程院院士
俞建勇	东华大学	中国工程院院士
王威琪	复旦大学	中国工程院院士
付小兵	中国人民解放军总医院生命科学院	中国工程院院士
胡盛寿	中国医学科学院阜外心血管病医院	中国工程院院士
颜德岳	上海交通大学	中国科学院院士

报 告 人

姓名	单位	职称/职务
俞建勇	东华大学	中国工程院院士/副校长
付小兵	中国人民解放军总医院生命科学院	中国工程院院士/院长
胡盛寿	中国医学科学院阜外心血管病医院	中国工程院院士/院长
顾忠伟	四川大学	教授
奚廷斐	北京大学	研究员
王 璐	东华大学纺织学院	教授

续表

姓名	单位	职称/职务
张耀鹏	东华大学材料科学与工程学院	教授
陈南梁	东华大学纺织学院	教授/院长
莫秀梅	东华大学化学化工与生物工程学院	教授
李校堃	温州医科大学	教授/副校长
孔德领	南开大学	教授
李明忠	苏州大学	教授
杜广武	上海微创医疗器械(集团)有限公司	资深副总裁
李小俊	西太湖国际医疗产业园	主任

嘉 宾

姓名	单位	职称/职务
王元晶	中国工程院二局	副巡视员
李冬梅	中国工程院医药卫生学部办公室	主任
张 健	中国工程院环境与轻纺工程学部办公室	副主任
鞠光伟	中国工程院	刘院长秘书
曹学军	国家工业和信息化部消费品司	处长
彭燕丽	中国纺织工业联合会科技发展部	教授级高工/主任
张慧琴	中国纺织工业联合会科技发展中心	教授级高工/主任
李陵申	中国产业用纺织品行业协会	教授级高工/会长
李桂梅	中国产业用纺织品行业协会	秘书长
何 军	上海院士中心	常务副主任
顾柏林	上海市生物医学工程学会	秘书长
王云龙	上海医疗器械行业协会	副秘书长

续表

姓名	单位	职称/职务
奚廷斐	北京大学	研究员
樊瑜波	北京航空航天大学生物与医学工程学院	教授/院长
孔德领	南开大学	教授
赵 强	南开大学	副教授
丁建东	复旦大学	教授
张红旗	复旦大学	教授
任 杰	同济大学	教授
计 剑	浙江大学	教授
杜予民	武汉大学	教授
邓红兵	武汉大学	副教授
顾忠伟	四川大学	教授
任慕苏	上海大学	研究员
尹静波	上海大学	教授
李 红	上海大学	副研究员
杨仕平	上海师范大学	教授
李校堃	温州医科大学	教授/副校长
季诚昌	东华大学科研处	研究员/处长
陈南梁	东华大学纺织学院	教授/院长
王 璐	东华大学纺织学院	教授
张佩华	东华大学纺织学院	教授
李毓陵	东华大学纺织学院	教授
美国平	东华大学纺织学院	副教授
王富军	东华大学纺织学院	副教授

续表

姓名	单位	职称/职务
朱美芳	东华大学材料科学与工程学院	教授/院长
江 莞	东华大学材料科学与工程学院	教授
沈新元	东华大学材料科学与工程学院	教授
张耀鹏	东华大学材料科学与工程学院	教授
何春菊	东华大学材料科学与工程学院	教授
朱利民	东华大学化学化工与生物工程学院	教授
莫秀梅	东华大学化学化工与生物工程学院	教授
史向阳	东华大学化学化工与生物工程学院	教授
张彦中	东华大学化学化工与生物工程学院	教授
何创龙	东华大学化学化工与生物工程学院	教授
李振环	天津工业大学	教授
张桂芳	天津工业大学	副教授
杨 宁	天津工业大学	副教授
冯 霞	天津工业大学	副教授
庄旭品	天津工业大学	副教授
丁长坤	天津工业大学	副教授
李明忠	苏州大学	教授
陈文兴	浙江理工大学	教授/副校长
高卫东	江南大学	教授/副校长
徐卫林	武汉纺织大学	教授
李利乔	西安工程大学	院士助手
廖 青	北京服装学院	教授/副院长
刘 莉	北京服装学院	副教授

续表

姓名	单位	职称/职务
赵 强	中国纺织科学研究院	教授/院长
高明远	中国科学院化学研究所	研究员
张其清	中国医学科学院生物医学工程研究所	研究员
马小军	中国科学院大连化学物理研究所	研究员
常 江	中国科学院上海硅酸盐研究所	研究员
刘宣勇	中国科学院上海硅酸盐研究所	研究员
吴清平	广东省微生物研究所	研究员/所长
施庆珊	广东省微生物研究所	研究员
李良秋	广东省微生物研究所	教授级高工
陈 方	上海申康医院发展中心	教授/副主任
王克强	复旦大学附属中山医院	教授
董智慧	复旦大学附属中山医院	教授
张天宇	复旦大学附属眼耳鼻喉科医院	教授
杨 琳	复旦大学附属眼耳鼻喉科医院	教授
张必萌	上海交通大学附属第一人民医院	副主任医师
王金武	上海交通大学附属第九人民医院	主任医师
殷 猛	上海交通大学附属儿童医学中心	副主任医师
纪世召	第二军医大学附属长海医院	副主任医师
肖仕初	第二军医大学附属长海医院	副主任医师
陈 雅	中国昆仑工程公司	高级工程师
孙丙辉	石家庄亿生堂医用品有限公司研发部合成部	主管
贾晓伟	石家庄亿生堂医用品有限公司生物部	主管经理
颜福全	金世纪净化器材有限公司	董事长

续表

姓名	单位	职称/职务
杜广武	上海微创医疗器械(集团)有限公司	资深副总裁
卢建熙	上海贝奥路生物材料有限公司	教授/总经理
王文斌	上海昊海生物科技股份有限公司	副总经理
魏长征	上海昊海生物科技股份有限公司研发部	经理
谢建	上海微特生物技术有限公司	总经理
隋纹龙	上海新华瑞思医疗科技有限公司研发一部	经理
迟少莘	上海新华瑞思医疗科技有限公司研发二部	经理
黄胜梅	上海典范医疗科技有限公司研发部	经理
刘超	上海典范医疗科技有限公司研发部	主管
陈小菊	常州市康蒂娜医疗科技有限公司	项目主管
李运权	江苏华宝纺织集团有限公司	总经理
朱华军	江苏华宝纺织集团有限公司	总经理
周家村	海斯摩尔生物科技有限公司	总工程师
林亮	海斯摩尔生物科技有限公司技术中心	主任
曲桂武	山东国际生物科技园发展有限公司	研发总监
李东升	山东国际生物科技园发展有限公司	研究员
顾其胜	山东颐诺生物科技有限公司	总经理
位晓娟	山东颐诺生物科技有限公司	副总经理
谢祖渝	新象化工电子技术(芜湖)有限公司	董事长
周永泰	芜湖市洁源净化器材有限公司	董事长
李春斌	深圳市通力微纳科技有限公司	总经理
张传艺	深圳市通力微纳科技有限公司	副总经理
张雪容	上海技术交易所发展部	副部长

续表

姓名	单位	职称/职务
张 磊	常州市润源医疗用品科技有限公司	经理
李小俊	西太湖国际医疗产业园管理办公室	主任
夏雪飞	常州西太湖科技产业园管委会招商局	项目经理
余吉生	江苏省盐城市滨海县政府	副县长
张万柱	江苏省盐城市滨海县委组织部	科长
吕海军	江苏省盐城市滨海县经济开发区工业园	副主任

后 记

科学技术是第一生产力。纵观历史,人类文明的每一次进步都是由重大科学发现和技术革命所引领和支撑的。进入 21 世纪,科学技术日益成为经济社会发展的主要驱动力。我们国家的发展必须以科学发展为主题,以加快转变经济发展方式为主线。而实现科学发展、加快转变经济发展方式,最根本的是要依靠科技的力量,最关键的是要大幅提高自主创新能力。党的十八大报告特别强调,科技创新是提高社会生产力和综合国力的重要支撑,必须摆在国家发展全局的核心位置,提出了实施“创新驱动发展战略”。

面对未来发展之重任,中国工程院将进一步加强国家工程科技思想库的建设,充分发挥院士和优秀专家的集体智慧,以前瞻性、战略性、宏观性思维开展学术交流与研讨,为国家战略决策提供科学思想和系统方案,以科学咨询支持科学决策,以科学决策引领科学发展。

工程院历来重视对前沿热点问题的研究及其与工程实践应用的结合。自 2000 年元月,中国工程院创办了中国工程科技论坛,旨在搭建学术性交流平台,组织院士专家就工程科技领域的热点、难点、重点问题聚而论道。十年来,中国工程科技论坛以灵活多样的组织形式、和谐宽松的学术氛围,打造了一个百花齐放、百家争鸣的学术交流平台,在活跃学术思想、引领学科发展、服务科学决策等方面发挥着积极作用。

至 2011 年,中国工程科技论坛经过百余场的淬炼,已成为中国工程院乃至中国工程科技界的品牌学术活动。中国工程院学术与出版委员会今后将论坛有关报告汇编成书陆续出版,愿以此为实现美丽中国的永续发展贡献出自己的力量。

中國工程院

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任；构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人进行严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话 (010) 58581897 58582371 58581879

反盗版举报传真 (010) 82086060

反盗版举报邮箱 dd@hep.com.cn

通信地址 北京市西城区德外大街4号 高等教育出版社法务部

邮政编码 100120