

文章编号: 0253-9721(2008)02-0124-05

聚合物静电纺及在组织工程支架中的应用

鲍扬波¹, 王家俊¹, 胡巧玲^{2,3}

(1. 浙江理工大学 材料与纺织学院, 浙江 杭州 310018; 2. 浙江大学 高分子复合材料研究所, 浙江 杭州 310027;
3. 浙江大学 教育部高分子合成与功能构造重点实验室, 浙江 杭州 310027)

摘要 回顾了静电纺制备聚合物纤维的研究历程; 介绍静电纺的基本原理和用于静电纺的各种装置, 包括典型的制备无序排列纤维的装置、制备定向排列纤维的装置和制备芯-壳结构纤维的同轴静电纺装置; 讨论了纺丝液黏度、表面张力、射流表面电荷密度等影响静电纺纤维形貌的因素; 列举了各种静电纺聚合物纤维支架在皮肤、软骨、血管和神经等组织工程领域的应用研究。

关键词 静电纺; 聚合物; 纳米纤维; 组织工程支架

中图分类号: TS 102 文献标识码: A

Electrospinning of polymers and application studies as tissue engineering scaffolds

BAO Yangbo¹, WANG Jiajun¹, HU Qiaoling^{2,3}

(1. College of Materials and Textiles, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou, Zhejiang 310018, China;
2. Institute of Polymer Composites, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310027, China; 3. Key Laboratory of Macromolecule Synthesis and Functionalization, Ministry of Education, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310027, China)

Abstract The development of electrospinning was reviewed; the principle of electrospinning was introduced; the conventional electrospinning setup for producing randomly oriented fibers, the new setups for preparing aligned electrospun fibers, and the co-axial electrospinning fabricating nanofibers with core-shell structures were presented; the influencing factors including the viscosity, surface tension, and the density of net charges carried by the jet on morphology of electrospun fibers were discussed; the application studies of polymeric fibrous scaffolds prepared by electrospinning for tissue engineering including skin, cartilage, blood vessel, and neural tissues were enumerated.

Key words electrospinning; polymer; nanofiber; tissue engineering scaffold

制备纳米纤维的方法包括拉拔、模板合成、自组装、相分离和静电纺丝^[1-6]。静电纺由于制备方法简单, 成本低廉, 能够连续制备纳米纤维, 加上近几年来技术上的突破, 已成为制备纳米纤维常用的技术之一。已经有上百种聚合物用于静电纺研究, 与传统方法(湿法纺丝、干法纺丝、溶液纺丝)制备的纤维相比, 静电纺所得纤维具有直径尺寸小、孔隙率大、比表面积高等优点。

近几年来, 采用静电纺技术制备组织工程支架引起了人们极大的关注。天然细胞外基质(ECMs)是黏多糖和纤维蛋白的复合结构, 其纤维直径一般

在 50 ~ 150 nm 之间^[7]。静电纺制备的纳米纤维支架能够最大程度地仿生天然 ECMs 的结构特点, 有利于细胞的黏附、分化与增殖。

本文综述了静电纺的研究历程, 静电纺的基本原理和装置, 影响静电纺纤维微观形态的因素, 以及静电纺纤维支架在组织工程中的研究应用。

1 静电纺的研究历程

在静电作用下, 聚合物溶液或熔体被喷射拉伸成纤维的过程称为静电纺。早在 20 世纪 30 年代,

收稿日期: 2007-03-07 修回日期: 2007-06-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(50333020; 50773070); 国家重点基础研究发展计划资助项目(973)(2005CB623902)

作者简介: 鲍扬波(1983—), 男, 硕士生。主要研究方向为生物及仿生材料。胡巧玲, 通讯作者, E-mail: huql@zju.edu.cn。

Fomhals 利用该方法成功得到醋酸纤维素纤维^[8]。60年代 Taylor 对静电纺进行基础研究,包括临界电压的公式、喷丝口处 Taylor 锥的形成等^[9]。80年代 Manley 和 Larrodo 通过静电纺聚乙烯和聚丙烯熔体成功制备了连续纤维^[10]。90年代随着纳米技术的兴起以及纳米纤维优越的性能和应用潜力,静电纺技术引起了人们极大的兴趣。文献[5,6,11]对静电纺工艺和原理进行了多方面的深入研究,为静电纺的发展作出了贡献。1999年, Doshi 创建 Espin Technologies 有限公司,研发了各种应用于不同领域的静电纺纤维产品。近几年,取向静电纺纤维的制备、陶瓷静电纺纤维的制备以及采用同轴静电纺技术制备芯-壳型纳米纤维和空心纳米纤维被称为静电纺技术的3大突破^[12]。

2 静电纺丝基本原理

静电纺技术与传统纺丝技术最大的区别在于静电纺丝是通过静电力作为牵引力来制备超细纤维。在静电纺工艺中,聚合物溶液或熔体被加上几千至几万伏的高压静电,从而在毛细管和接地的接收装置间产生一个强大的电场力。电场力施加于液体的表面而产生电流。相同电荷相斥导致了电场力与液体的表面张力方向相反。如果电场力的大小等于高分子溶液或熔体的表面张力时,带电液滴就悬挂在毛细管的末端并处在平衡状态。随着电场力的增大,在毛细管末端呈半球状的液滴在电场力的作用下将被拉伸成圆锥状,即泰勒锥。当外加静电电压增大且超过某一临界值时,聚合物溶液所受电场力将克服其本身的表面张力和黏滞力而形成喷射细流^[13]并在几十毫秒内被牵伸千万倍,沿不稳定的螺旋轨迹弯曲运动(如“鞭动”),随着溶剂挥发,射流固化形成微米至纳米级超细纤维,以无序状排列在收集装置上,形成类似非织造布状的纤维毡^[14]。

3 静电纺丝装置

3.1 典型的静电纺丝装置

典型的静电纺丝装置主要由高压静电发生器、微量注射泵、带毛细管的注射器和接收装置4个部分组成。将聚合物溶液或熔融液装在注射器中,其前端的毛细管(内径0.5~2 mm)接上金属电极,该电极与高压电源相连,作为阳极使液体带电。接地的接收装置一般为金属平板(如铝箔),作为阴极。

接收装置与毛细管保持一段距离,二者可以垂直或平行放置,也可以一定角度放置。注射泵控制流体速率,一般小于1 mL/h。在金属平板上可得到无序排列的纤维,制备的纤维膜具有很大的孔隙率和很好的孔道连通性,而且纳米纤维具有极大的比表面积,这些都为细胞的生存提供了良好的微环境,有利于细胞的黏附、分化和增殖。

3.2 制备定向排列纤维的静电纺装置

静电纺超细纤维大多以非织造布形式存在,这在一定程度上限制了超细纤维的应用,能够得到连续而且定向排列的超细纤维是研究的目标。在神经、肌腱、肌肉等组织工程构建过程中,具有定向排列纤维结构的支架能够引导细胞定向迁移和生长,并最终控制再生组织的结构,因此,静电纺纤维的定向收集在组织工程支架制备中具有重要意义。近年来,人们改进了静电纺装置,开发了几种不同的定向收集纤维的静电纺装置,如采用高速旋转的圆柱体可以收集到部分定向排列的纤维,采用框架法、辅助电场法和多级电场法能够提高定向纤维的收集率^[14-15]。

Deitzel 等使用多级电场技术静电纺聚氧乙烯(PEO)水溶液^[16]。其设计的装置在喷丝口和铜圈处接上不同的电压作为阳极(铜圈处的电压较喷丝口处低),收集装置作为阴极。通过在喷丝口和接收装置之间放置铜圈产生汇集于一直线的电场,抑制了原本不稳定“鞭动”的射流,使射流被拉直,得到定向排列的超细纤维。

Theron 等设计了一套独特的能够收集定向排列纤维的静电纺装置^[17]。其创新之处在于采用一个具有锥形边缘(半角为26.6°)且能高速旋转的圆盘作为接收装置,实验以PEO溶液为对象,液滴表面和接收圆盘间所加电势差为8.5 kV。圆盘收集装置高速旋转,其尖端的线速度达到22 m/s,角速度为1 070 r/min。实验中观察到射流首先以锥形包络线的形式向下运动,在接近圆盘时,射流形状发生改变,锥形包络线开始收缩并变为倒锥形包络线,最后落在圆盘尖端上。由于圆盘尖端边缘能使电荷充分集中,纳米纤维被吸引并连续定向地收集在圆盘外缘上,所得纤维直径在100~400 nm之间。该纤维带有残余电荷,使其相互排斥并出现一定间距(1~2 μm)。

3.3 制备芯-壳型纳米纤维同轴静电纺装置

能够制备芯-壳型纳米结构的同轴纺丝技术引起了人们极大的关注。将同轴复合纳米纤维用于构

建组织工程支架的研究也得以开展。同轴复合纳米纤维可以将生物活性分子加到纳米纤维的芯层,随着壳层材料的降解而缓慢地释放生物活性分子^[14]。

同轴静电纺的原理与传统静电纺相同,只是在装置上进行了改进,该技术特别适合芯层材料自身无法通过静电纺形成纤维的情况。其方法是将 2 种预先混合的聚合物溶液在各自电场力的驱动下同轴喷射经过同一个毛细管出口,得到连续的复合纤维,该纤维具有芯-壳结构。同轴静电纺技术最先由 Sun 等^[18]提出,他们分别以 PEO 和聚乳酸(PLA)为壳层材料,聚十二烷基噻吩(PDT)、醋酸钡($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、聚砜(PSU)、PEO 为芯层材料,制备了 PEO-PEO、PEO-PDT 和 PLA- $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 等芯-壳型纳米复合同轴纤维。PLA- $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 同轴纤维在 170 °C 退火处理 2 h,得到 PLA-Pd 同轴纤维。

同轴静电纺技术还可以制备连续的中空纳米管。文献[19]采用矿物油为芯层,包含 PVP(聚乙烯基吡咯烷酮)与 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (异丙氧基钛)的乙醇溶液为壳层,经同轴静电纺获得芯-壳型纳米复合纤维,通过溶剂萃取除去芯层的矿物油后得到壳层为 PVP 和无定形 TiO_2 复合的中空纤维,或通过高温煅烧除去纤维中的 PVP 和矿物油成分也能够获得多晶的纳米陶瓷管。文献[14, 20]对同轴静电纺技术展开研究,并取得了一定成果。

4 影响静电纺纤维微观形貌的因素

静电纺纤维形貌在很大程度上决定静电纺纤维支架的结构和功能,通过选择、调整各种因素,可以得到形貌可控的纤维。影响静电纺纤维微观形貌的因素很多,包括:1)纺丝液的特性。如聚合物类型、分子链的构相、溶液黏度(浓度)、黏弹性、导电率以及溶剂的极性和表面张力等。2)操作条件。如施加电场强度、喷丝口到收集装置的距离、纺丝液流动速率等^[19, 21]。此外,周围的环境温度和湿度也会影响静电纺纤维的形态。

静电纺制备过程中常会得到带有液珠的纤维,这是带有缺陷的纤维。Reneker 等系统研究了 PEO 溶液性质对带液珠纤维形成的影响^[11]。溶液黏度、表面张力、射流所带电荷密度都影响着所得纤维的形貌。当射流表面静电斥力和射流黏弹力的合力大于射流表面张力时,液珠就会消除得到光滑的纤维。

研究表明,随着溶液黏度增大(PEO 浓度增大),液珠数降低甚至消除;在溶液中加入盐来增加射流电荷密度或者使用低表面张力的溶剂也可有效消除液珠。Deizel 等研究认为液珠的形成与纺丝电压也有一定关系,电压增大到一定程度会使泰勒锥难以形成,使得射流稳定性减弱并导致液珠的增多^[22]。

影响纤维直径的因素较多。一般聚合物浓度越高,所得纤维直径越粗;通过在纺丝液中加入盐增加电导率,可使纤维直径变细;流动速率越大,所得纤维直径越粗;纺丝电压对纤维直径的影响则还不能确定^[19]。Rutledge 等人通过建立模型在研究影响纤维直径的多种因素中发现,对纤维直径影响的主要因素为射流的表面张力和静电斥力^[23]。

Bognitzki 等人将聚乳酸(PLLA)溶于二氯甲烷进行静电纺,获得的纤维表面布满了规则的微孔,研究表明,溶剂挥发性越大,在射流被瞬间拉伸时越容易发生相分离,就会在纤维表面产生微孔^[24]。

Casper 等人研究了空气湿度对聚苯乙烯四氢呋喃溶液纺丝纤维的影响,结果表明空气湿度小于 25% 时所得纤维表面光滑,而湿度大于 30% 时所得纤维表面则形成多孔结构,而且纤维表面的微孔数和孔径大小随着湿度的继续增加而增加^[25]。

5 在组织工程支架中的应用

以静电纺聚合物制备的纤维支架主要有以下几个特点^[14]:1)能够制备直径与天然 ECMs 相近的连续纳米纤维,使得支架能够较好地仿生人体内 ECMs 结构;2)制备的支架具有较高的孔隙率和较好的孔道连通,加上纳米纤维具有极大的比表面积,这些都为细胞的生存提供了良好的微环境,有利于细胞的黏附、分化、增殖和分泌 ECMs;3)通过选择适当的材料和加工因素,可以获得降解率可控的纳米纤维支架,通过对材料表面的理化修饰可以提高支架的生物相容性,也可以控制支架的厚度、结构和力学性能;4)静电纺所得定向排列纤维结构的支架能够引导细胞定向迁移和生长,并最终控制再生组织的结构;5)同轴静电纺技术可以将生物活性分子加入到纳米纤维的芯层,从而有效地将天然材料和人工合成材料融合起来,为生物活性分子的释放提供了理想的平台。

能够通过静电纺纺成纳米纤维支架的聚合物主要是一些具有良好生物相容性和可降解性的天然高分子及合成高分子材料。天然高分子包括胶原、明

胶和壳聚糖等; 合成高分子包括聚羟基乙酸(PGA)、PLLA、聚己内酯(PCL), 或者它们的共聚物。一些合成高分子(如 PLLA 或 PCL)可与天然高分子(明胶或壳聚糖)共混或接枝后纺成纤维支架, 或者在合成高分子纤维表面涂覆上天然高分子, 通过这些改性方

法可以增强细胞在纤维表面的黏附和增殖^[26]。

通过各种细胞在不同支架上的培养, 各种静电纺制备的聚合物纤维支架已广泛应用于皮肤、骨、软骨、心脏、神经等组织工程的研究领域。表 1 列举了几种静电纺支架在组织工程中的应用^[14]。

表 1 静电纺丝法制备的纤维支架在组织工程中的应用

Tab.1 Application studies as tissue engineering fibrous scaffolds prepared by electrospinning

支架材料	溶剂	纤维直径	培养的细胞	潜在用途
PLGA/chitin	HFP	100 ~ 600 nm	人角质形成细胞和成纤维细胞	皮肤
PLGA	1:1 THF/DMF	500 ~ 800 nm	鼠成纤维细胞	皮肤和软骨
PCL	1:1 THF/DMF	500 ~ 900 nm	人骨髓基质干细胞	软骨
collagen II	HFP	70 nm ~ 2.74 μ m	成人关节软骨细胞	软骨
PCL	三氯甲烷	100 ~ 300 nm	鼠骨髓基质细胞	骨
collagen I, III	HFP	100 ~ 700 nm	人脐静脉内皮细胞等	血管
PLA	三氯甲烷	约 10 μ m	人动脉平滑肌细胞	血管
P(LLA-CL)	丙酮	500 nm ~ 1.5 μ m	人冠状动脉平滑肌细胞	血管
PET	TFA	200 ~ 600 nm	人冠状动脉内皮细胞	血管
PLLA	7:3 DCM/DMF	300 nm ~ 1.5 μ m	鼠神经干细胞	神经
PLGA	HFP	纳米级	鼠右侧坐骨神经修复	神经
collagen/PCL	HFP, TFE	100 ~ 300 nm	人真皮成纤维细胞	皮肤
Gelatin/PCL	TFE	300 ~ 700 nm	骨髓基质细胞	皮肤

注: HFP 为六氟异丙醇; THF 为四氢呋喃; DCM 为二氯甲烷; TFA 为三氟乙酸; TFE 为三氟乙醇。

6 结 语

静电纺可以制备多种聚合物纳米纤维, 所得纤维形态也各异, 可以是实心结构、空心结构和芯-壳结构。静电纺已成为当前制备纳米纤维的最主要方法, 并被认为是最有可能实现工业化生产纳米纤维的技术。用静电纺技术制备的纳米纤维支架能够在很大程度上仿生天然细胞外基质(ECMs)的结构和功能, 其独特的结构有利于细胞的黏附、分化与增殖, 必将对未来的组织工程产生深远影响。当前静电纺丝制备纳米纤维的技术主要是在实验室中进行的, 生产效率低、所得纤维强度较低是其缺点, 还需深入研究以期早日实现产业化。

FZXB

参考文献:

- [1] Ondarcuhu T, Joachim C. Drawing a single nanofiber over hundreds of microns[J]. Europhys Lett, 1998, 42(2): 215 - 220.
- [2] Martin C R. Membrane-based synthesis of nanomaterials[J]. Chem Mater, 1996, 8: 1739 - 1746.
- [3] Whitesides G M, Grzybowski B. Self-assembly at all scales[J]. Science, 2002, 295: 2418 - 2421.
- [4] Ma P X, Zhang R. Synthetic nano-scale fibrous extracellular matrix[J]. J Biomed Mater Res, 1999, 46: 60 - 72.

- [5] Doshi J, Reneker D H. Electrospinning process and application of electrospun fibers [J]. Journal of Electrostatics, 1995, 35: 151 - 160.
- [6] Reneker D H, Chun I. Nanometre diameter fibers of polymer produced by electrospinning[J]. Nanotechnology, 1996, 7: 216 - 223.
- [7] Elsdale T, Bard J. Collagen substrata for studies on cell behavior[J]. J Cell Biol, 1972, 54: 626 - 637.
- [8] Formhals A. Process and apparatus for preparing artificial threads: US Patent, 1975504[P]. 1934 - 10 - 02.
- [9] Taylor G I. Disintegration of water drops in an electric field[J]. Proceedings of Royal Society London, Series A, 1964(280): 383 - 397.
- [10] Larrondo L, Manley R S. Electrostatic fiber spinning from polymer melts and experimental observation on fiber formation and properties[J]. J Polym Sci Polym Phys Ed, 1981, 19: 909 - 920.
- [11] Fong H, Chun I, Reneker D H. Beaded nanofibers formed during electrospinning[J]. Polymer, 1999, 40: 4585 - 4592.
- [12] Dzenis Y. Spinning continuous fibers for nanotechnology[J]. Science, 2004, 304: 1917 - 1919.
- [13] 师其松, 丁建香, 顾克壮, 等. 静电纺丝技术及其应用[J]. 化学世界, 2005(5): 313 - 316.
- [14] 何创龙, 黄争鸣, 张彦中, 等. 静电纺丝法制备组织工程纳/微米纤维支架[J]. 自然科学进展, 2005, 15(10): 1175 - 1182.
- [15] Huang Z M, Zhang Y Z, Kotaki M, et al. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications

- in nanocomposites[J]. *Compos Sci Technol*, 2003, 63: 2223 – 2253.
- [16] Deitzel J M, Kleinmeyer J K, Hirvonen J K, et al. Controlled deposition of electrospun poly(ethylene oxide) fibers[J]. *Polymer*, 2001, 42(19): 8163 – 8107.
- [17] Theron A, Zussman E, Yarin A L. Electrostatic field-assisted alignment of electrospun nanofibers [J]. *Nanotechnology*, 2001, 12: 384 – 390.
- [18] Sun Z, Zussman E, Yarin A L, et al. Compound core-shell polymer nanofibers by co-electrospinning[J]. *Adv Mater*, 2003, 15: 1929 – 1932.
- [19] Li D, Xia Y. Electrospinning of nanofibers: reinventing the wheel [J]. *Adv Mater*, 2004, 16: 1151 – 1170.
- [20] Zhang Y, Huang Z M, Xu X, et al. Preparation of core-shell structured PCL-r-Gelatin bi-component nanofibers by coaxial electrospinning[J]. *Chem Mater*, 2004, 16(18): 3406 – 3409.
- [21] Subbiah T, Bhat G S, Tock R W, et al. Electrospinning of nanofibers[J]. *J Appl Polym Sci*, 2005, 96: 557 – 569.
- [22] Deitzel J M, Kleinmeyer J D, Harris D, et al. The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles[J]. *Polymer*, 2001, 42: 261 – 272.
- [23] Fridrikh S V, Yu J H, Brenner M P, et al. Controlling the fiber diameter during electrospinning[J]. *Phys Rev Lett*, 2003, 90: 144502.
- [24] Bognitzki M, Czado W, Frese T, et al. Nanostructured fibers via electrospinning[J]. *Adv Mater*, 2001, 13(1): 70 – 72.
- [25] Casper C L, Stephens J S, Tassi N G, et al. Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process[J]. *Macromolecules*, 2004, 37: 573 – 578.
- [26] Boudriot U, Dersch R, Greiner A, et al. Electrospinning approaches toward scaffold engineering—a brief overview[J]. *Artificial Organs*, 2006, 30(10): 785 – 792.