

层状水凝胶仿生软骨的制备与性能

王迎军^{1,2}, 徐红¹, 郑裕东³, 任力^{1,2}

(1. 华南理工大学材料科学与工程学院, 2. 特种功能材料教育部重点实验室, 广州 510640;
3. 北京科技大学材料科学与工程学院, 北京 100083)

摘要 采用超声分散、高压加热共融、冷冻-熔融和 γ 射线辐照交联成型工艺制备层状水凝胶仿生软骨材料, 系统讨论了PVP添加量和辐照剂量对材料的凝胶含量、晶态结构及抗压弹性模量的影响, 观察和研究了层状水凝胶的微观结构. 研究表明, 随着PVP的质量分数(0~40%)和辐照剂量(0~60 kGy)的增加, 层状水凝胶的凝胶含量呈上升趋势; 其晶态结构在质量分数为20%的PVP和10 kGy辐照剂量下最完善; 其力学性能在质量分数为20%的PVP和20 kGy辐照剂量下最佳; PVP的加入改善了水凝胶的微观形貌, 有利于材料表面润滑性能的提高; 层状水凝胶层间渗透结合, 自然过渡, 形成结构良好的仿生软骨材料.

关键词 软骨; 水凝胶; 聚乙烯醇; 聚乙烯吡咯烷酮

中图分类号 O631

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2008)07-1488-04

软骨, 特别是关节软骨缺损是骨科常见的疾病, 也是临床治疗的一大难题. 由于关节软骨自身修复能力有限, 发生损伤或病变后需要进行软骨替代. 聚乙烯醇(PVA)水凝胶的高含水量及特殊的表面结构与天然软骨组织非常相似, 是一种较理想的人工软骨植入材料^[1~3]. 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)具有良好的生理相容性及较强的吸水性和保水性, 与PVA复合可以提高水凝胶表层的润滑性^[4]. 根据天然软骨的结构特点, 我们采用辐照交联法制备了层状水凝胶, 作为软骨替代材料, 以解决传统软骨替代材料存在的润滑性能不足、力学强度不够以及与骨基底结合性能差等问题. 将PVP与PVA复合作为层状水凝胶的上层, 模拟天然软骨的浅表层, 可以提高人工软骨假体的表面润滑性, 适应体内长期植入的要求; 将生物活性玻璃BG与PVA复合作为层状水凝胶的底层, 模拟天然软骨的钙化层, 可形成与宿主骨类似的牢固的活性连接^[5,6]. 本文主要研究了PVP质量分数和辐照剂量对层状水凝胶结构性能的影响, 对水凝胶的凝胶含量、结晶状况、力学性能和微观形貌进行了分析.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

聚乙烯醇(PVA), 1799型; 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)分子量30000; 生物活性玻璃BG由华南理工大学自制^[7]; 所用试剂均为市售分析纯. 上海(精密科学仪器公司)CDR-4P型热分析仪; 美国CSS-55000型微机控制电子万能试验机; 剑桥S-360型扫描电子显微镜(SEM).

1.2 层状水凝胶的制备

首先将PVP-PVA和PVA-BG分别在水溶液和乙醇溶液中超声均匀分散2 h, 然后将一定浓度的PVP-PVA和PVA-BG溶液分别于一定的压力下加热, 待形成具有流动性的复合溶液时分别取出. 先后将PVA-BG复合溶液和PVP-PVA复合溶液倒入模具中, 待两层溶液密实结合后, 循环冷冻-熔融成型, 最后将试样用⁶⁰Co辐射源辐照, 得到层状水凝胶仿生软骨材料. 其结构示意图见图1. 上层为

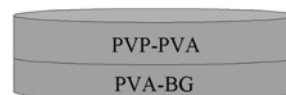


Fig. 1 Schematic diagram of two-layer integrative hydrogel

收稿日期: 2007-01-12; 修改稿收到日期: 2008-04-16.

基金项目: 国家“九七三”计划(批准号: 2005CB623902)、国家自然科学基金(批准号: 50403023)和广东省自然科学基金团队项目(批准号: 04205786)资助.

联系人简介: 王迎军, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事生物医用材料与纳米仿生学研究. E-mail: imwangyj@scut.edu.cn

PVP-PVA 复合水凝胶;下层为成分固定的 PVA-BG 复合水凝胶. 实验过程中改变 PVP 的质量分数,以考察 PVP 含量对层状水凝胶相关性能的影响.

1.3 测试与分析

将层状水凝胶试样干燥至恒重 W_0 , 再用 60 °C 恒温水浴加热 48 h, 取出后再称重 W_1 , 其凝胶含量为 W_1/W_0 ; 在 N_2 气氛下, 以 10 °C/min 升温速率, 对 PVP-PVA 复合水凝胶进行差示扫描量热分析 (DSC); 用电子万能试验机在 10 mm/min 压缩速率下测定层状水凝胶的抗压缩弹性模量, 承载力范围 50 ~ 500 N; 将层状水凝胶于室温干燥 72 h 后对其表面微观形貌进行观察.

2 结果与讨论

2.1 层状水凝胶的凝胶含量

层状水凝胶用冷冻-熔融工艺和辐照交联工艺制取. 冷冻-熔融和辐照交联工艺是目前医用 PVA 水凝胶最常使用的成型方法. 它使材料内部形成微晶区成为物理交联点, 得到三维网络结构; 在一定剂量的 γ 射线辐照下, PVP 和 PVA 分子链上分别产生自由基, PVA 之间、PVP 之间以及 PVP 与 PVA 之间发生交联反应, 形成交联结构, 交联点密度随辐照剂量的改变而变化; 冷冻熔融过程形成的物理交联点和辐照引发的化学交联点彼此之间相互贯穿, 形成互穿网络结构, 交联点密度增加, 交联网络更加密集, 有利于凝胶的形成^[4,8~11].

图 2(A) 是层状水凝胶在辐照剂量为 20 kGy 的条件下交联后, 凝胶含量随 PVP 质量分数的变化曲线. 可以看出层状水凝胶的凝胶含量随着 PVP 质量分数的增加而增加, 当 PVP 质量分数到达 40% 时, 凝胶量增加到 74.24%. PVP 是一种水溶性高分子, 经 γ 射线辐照后, PVP 和 PVA 均产生大分子自由基, PVP 含量增多, 使得 PVP 和 PVA 分子链段之间化学键相互结合形成交联点的几率增加, 交联度显著提高^[11]. 图 2(B) 是层状水凝胶的凝胶含量随辐照交联剂量的变化曲线. 在 PVP 质量分数为 20% 的条件下, 辐照剂量从 0 增加到 60 kGy, 凝胶含量也随之增加. Razzak 等^[4,10] 研究发现辐照剂量达到一定量后, 即使继续增加辐照剂量, 凝胶含量始终不会达到 100%, 这是因为在辐照交联的过程中, 伴随着一定程度的降解反应, 体系内高分子链断开, 交联度降低, 抑制了水凝胶中凝胶含量的持续上升.

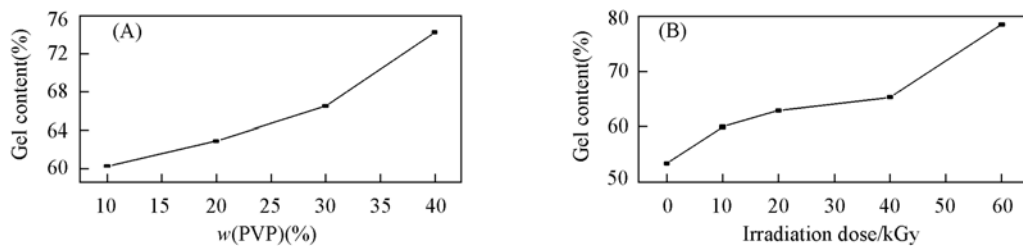


Fig. 2 Effects of PVP mass fraction(A) and irradiation dose(B) on gel content of two-layer integrative hydrogel

(A) Irradiation dose: 20 kGy; (B) $w(\text{PVP}) = 20\%$.

2.2 PVP-PVA 凝胶层的结晶度

对层状水凝胶的上层 PVP-PVA 进行差示扫描量热分析, 发现辐照交联剂量对其结晶状况有很大的影响. 取 PVA 100% 结晶时的熔融焓 $\Delta H_c = 138.6 \text{ J/g}$, 根据公式 $X_c(\%) = \Delta H^* / \Delta H_c \times 100\%$ 计算 PVP-PVA 复合水凝胶的结晶度 (ΔH^* 为 DSC 曲线中在 232 °C 左右 PVA 晶区熔融焓数值), 结果列于表 1. 可见经 γ 射线辐照后, PVP-PVA 复合水凝胶的晶区熔融焓呈现先升高后降低的变化趋势. 交联前, 水凝胶的结晶度为 49.5%, 这主要是因为, 在冷冻-熔融过程中, 体系内分子链中运动单元调整重排, 促进晶区及类晶区的形成, 经反复多次的冷冻、解冻过程, 使分子间相互作用力 (如氢键) 加强, 结晶结构更加完善, 宏观上可以使复合水凝胶的力学性能随之提高^[4,8,9]. 在辐照剂量增加到 10 kGy 之后, 结晶度则开始呈下降趋势. 其原因可能是聚合物内部尚有一定的自由空间, 低剂量辐照可引发大分子间的轻度交联, 在一定程度上可完善分子内部的有序排列, 所以结晶度提高; 但随着辐照剂量继续加大, 引发交联点持续增多, 破坏了原有的结晶结构, 较高的辐照剂量还可引起聚合物降

解^[10, 12], 进一步破坏结晶结构, 导致结晶度明显降低.

Table 1 DSC data for PVP-PVA composite hydrogels

Irradiation dose/kGy	$\Delta H^*/(J \cdot g^{-1})$	$X_c(\%)$	m. p./ $^{\circ}C$	Irradiation dose/kGy	$\Delta H^*/(J \cdot g^{-1})$	$X_c(\%)$	m. p./ $^{\circ}C$
0	68.5	49.5	232.0	40	50.3	36.2	229.5
10	72.6	52.4	233.0	60	40.3	29.1	226.8
20	65.6	47.3	231.8				

2.3 层状水凝胶的压弹性模量

软骨是粘弹性固体材料, 关节软骨受到挤压负荷时, 自动作出抗压缩弹性反应, 传导和吸收负荷, 缓冲和减小应力, 起到保护关节的作用. 图3为层状水凝胶经 γ 射线辐照前后压弹性模量的测定. 由图3(A)可以看到, 随着PVP质量分数增加, 层状水凝胶压弹性模量先增加后降低, 在PVP质量分数为20%时, 压弹性模量达到最大; 辐照交联后, 层状水凝胶的压弹性模量比交联前明显提高, 在PVP质量分数为20%时, 模量提高程度最大. 可以解释为少量的PVP作为填充体, 使得体系固含量增加, 单位面积内承受负荷的大分子数增多, 宏观上增强了材料的力学强度; 但PVP凝胶体自身力学强度不足, 随着PVP质量分数的增多, 体系中PVA与PVP分子间的相互作用占有相当大的比例, 影响了PVA分子间氢键的形成, 促使PVA分子相互作用力减弱; 且PVA与PVP之间交联点的增多破坏了体系的结晶结构, 故当PVP的质量分数高于20%之后, 复合水凝胶的力学强度呈现下降趋势. 作为软骨替代植入体, 必须有一定的力学强度来承受人体关节的负荷. PVP的加入有利于凝胶量的增加, 但是大量的PVP降低了材料的力学性能, 故PVP的含量需要控制在一定范围内.

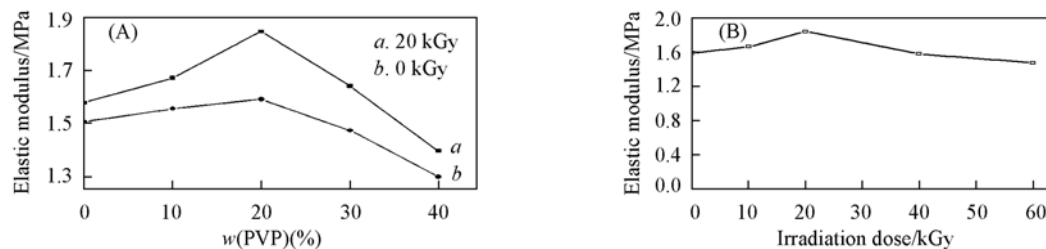


Fig. 3 Effects of mass fraction(A) and irradiation dose(B) on elastic compress modulus of two-layer integrative hydrogel

由图3(B)可以看到, 层状水凝胶的压缩弹性模量随辐照剂量增加, 呈先增加后减小的趋势; 在辐照剂量为20 kGy时, 水凝胶压缩弹性模量达到最大值. 这与DSC测试的结晶度的变化趋势相似. 在辐照条件下, 凝胶的物理交联点和化学交联点都增加, 交联密度增加有利于水凝胶网络结构的形成, 凝胶中的网络交联点是承受力的载体, 故力学性能会有所提高; 当辐照量超过一定剂量后, 也伴随着降解反应, 引起高分子链断裂, 促使分子量下降, 降解反应占主导地位, 故水凝胶的力学性能反而下降^[4, 9, 10]. 为得到性能良好的软骨替代材料, PVP含量和辐照剂量都需要控制在一定范围内.

2.4 层状水凝胶的微观形貌

图4是材料上层PVP-PVA复合水凝胶表面形貌图. 图4(A)是未添加PVP的纯PVA水凝胶表面形貌图, 可以看到表面分布大小不一的孔洞结构, PVA基体构成的条索状突起形成了孔洞边界. 图4(B)和图4(C)是添加不同含量的PVP后上层水凝胶的表面形貌图. 可见随着PVP含量的增加, 水

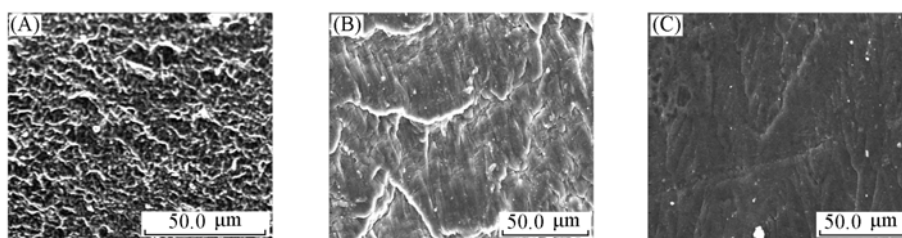


Fig. 4 SEM photographs of PVA hydrogel and PVP-PVA composite hydrogel

(A) PVA hydrogel; (B) 10% PVP-PVA hydrogel; (C) 40% PVP-PVA hydrogel.

凝胶表面逐渐趋于平滑. PVP-PVA 复合水凝胶作为软骨替代材料的浅表层,其平整的表面结构有利于提高水凝胶的表面润滑性.图5是对层状水凝胶上下层间结合面的微观形貌观察.层状水凝胶上层(PVA-PVP 复合水凝胶)和下层(PVA-BG 复合水凝胶)之间相互渗透,结合紧密,没有明显的层间分界,形成自然过渡的结合层面,达到一体化成型效果,形成仿生软骨结构的层状水凝胶材料.

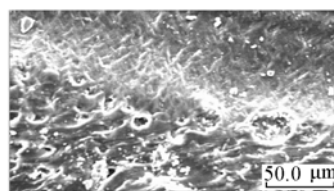


Fig. 5 SEM photograph of the interface in two-layer integrative hydrogel

参 考 文 献

- [1] Shinsuke Aoki, Shunro Yamaguchi, Atsushi Nakahira, *et al.*. Journal of the European Ceramic Society[J], 2003, **23**: 2939—2946
- [2] Aki Fukudaa, Ko Katoa, Masahiro Hasegawaa, *et al.*. Biomaterials[J], 2005, **26**: 4301—4308
- [3] Masanori Kobayashi, Chang Yong-shun, Masanori Oka. Biomaterials[J], 2005, **2**: 3243—3248
- [4] CUI Ying-De(崔英德), LI Ming-Xin(黎明新). Science and Technology in Chemical Industry(化工科技)[J], 2002, **10**(2): 43—47
- [5] Kyoung Ran Park, Young Chang Nho. Radiation Physics and Chemistry[J], 2003, **67**: 361—365
- [6] Pereira M. M., Jones J. R., Orefice R. L., *et al.*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine[J], 2005, **16**: 1045—1050
- [7] Chen X. F., Wang Y. J., Zhao N. R., *et al.*. Key Engineering Materials[J], 2005, **280**: 1609—1612
- [8] Gu Z. Q., Xiao J. M., Zhang X. G.. Bio-Medical Materials and Engineering[J], 1998, **8**: 75—81
- [9] Yong Chang Nho, Tae Hoon Kim, Kyung Ran Park. Radiation Physics and Chemistry[J], 2004, **69**: 351—353
- [10] Razzak M. T., Darmawan Darwis, Zainuddin, *et al.*. Radiation Physics and Chemistry[J], 2001, **62**: 107—113
- [11] ZHAI Mao-Lin(翟茂林), HA Hong-Fei(哈鸿飞), YOSHII Fumio(井田文男), *et al.*. Chem J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2001, **22**(1): 139—142
- [12] CHEN Yi-Kang(陈义康), LI Li-Hua(李立华), TIAN Ye(田治), *et al.*. Journal of Functional Polymers(功能高分子学报)[J], 2005, **18**: 81—83

Preparation and Properties of Two-layer Integrative Hydrogel as Biomimetic Cartilage Replacement Material

WANG Ying-Jun^{1,2*}, XU Hong¹, ZHENG Yu-Dong³, REN Li^{1,2}

(1. College of Materials Science and Engineering, 2. Key Lab of Specially Functional Materials, Ministry of Education, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China;

3. College of Materials Science and Engineering, Beijing University of Science and Technology, Beijing 100083, China)

Abstract Two-layer integrative hydrogels were prepared as biomimetic articular cartilage replacement materials through ultrasonic dispersion, heat-high-pressure, freeze/thawed and radiation technique. The effects of PVP mass fraction and irradiation dose on the gel content, crystallinity structures and elastic compress modulus were investigated. The microstructures of the two-layer integrative hydrogels were also characterized. It was found that the gel content increased with the increase of PVP mass fraction(0—40%) and irradiation dose(0—60 kGy). The crystallinity of PVP-PVA composite hydrogel is the highest under 10 kGy irradiation dose and 20% PVP. Two-layer integrative hydrogel with 20% PVP under 20 kGy irradiation dose showed the highest elastic compress modulus. SEM results show that the surface structures of PVP-PVA composite hydrogels were improved with increasing the PVP mass fraction. SEM results also indicate that the integrative hydrogel showed a good compatibility between top-layer and underlayer. Based on the above results, the two-layer integrative hydrogel showed a promoting prospect as biomimetic cartilage replacement material.

Keywords Cartilage; Hydrogel; Polyvinyl alcohol(PVA); Polyvinyl pyrrolidone(PVP)

(Ed.: H, J, Z)