

材料、机械工程

文章编号: 1000-8608(2007)04-0521-06

聚氨酯多孔涂层制备与表征

齐民^{*1,2}, 贵海芬^{1,2}, 刘洪泽^{1,2}, 赵红², 杨大智²

(1.大连理工大学 三束材料改性国家重点实验室, 辽宁 大连 116024
2.大连理工大学 材料科学与工程学院, 辽宁 大连 116024)

摘要: 利用相转变原理以及湿相浇铸法制备聚氨酯致密和多孔涂层. 观察结果表明多孔样品的表面形貌如孔径等主要受质量分数和空气相对湿度的影响. 为测试聚氨酯涂层的性能, 将样品在 Hank's 模拟体液中浸泡实验, 并且对不同样品的亲水/疏水性以及血液相容性进行检测. 结果表明在相转变过程中聚氨酯多孔涂层的孔径变化规则有序, 并且孔径变化范围为 1~30 μm. 在 Hank's 模拟体液中浸泡 3 个月之后, 聚氨酯多孔涂层表面基本没有变化并且涂层没有从基体表面脱落. 接触角测量结果表明多孔涂层表面呈强疏水性. 此外聚氨酯多孔涂层的血小板粘附量最少, 并且延长了抗凝血时间, 说明其具有良好的血液相容性.

关键词: 多孔涂层; 表面形貌; 血小板粘附; 抗凝血时间; 血液相容性
中图分类号: TQ028.8 **文献标识码:** A

0 引言

生物医用材料作为一门新材料越来越受到人们的关注, 而介入治疗器具材料是其重中之重. 316L 不锈钢是介入治疗器具材料之一, 具有很好的力学性能, 制成的血管内支架已经大量用于临床中. 但裸支架的植入会造成血管受损以及内皮细胞剥落等现象, 从而引起平滑肌细胞的过度增殖和慢性炎症反应^[1,2]. 一般情况下, 在进行了经皮穿刺冠状动脉成形术 (PTCA) 之后 3~6 月, 约有 50% 患者会在动脉同一部位产生再狭窄^[3,4]. 研究表明, 术后再狭窄存在多种原因, 而约 1/4 的术后再狭窄是由新生内膜过度增殖引起的. 为了防止新生内膜过度增殖, 提高支架的生物相容性, 必须对支架表面进行改性处理, 如在不锈钢表面电镀 Rh 膜^[5]、离子渗氮^[6]等. 本文在不锈钢表面制备聚氨酯 (PU) 涂层, 这是因为嵌段型聚氨酯 (SPU) 具有优良的力学性能、良好的生理应用性和血液相容性, 并且在植入人体后能长期保持稳定, 已被广泛用在生物医学上, 例如 PU 制备成的导管、人工心脏、人工瓣膜等的应用^[7,8].
血液相容性实验可以作为急性毒性反应的体外粗筛实验, 在生物安全性评价中起重要作用. 材料的表面成分和表面形貌结构对血液接触性实

验的结果有很大影响, 许多文献^[9~12]提到用 PU 作为生物医用涂层时, 可以通过改变 PU 涂层的表面形貌或改变 PU 的软硬段成分来提高材料的血液相容性. 本文主要通过改变涂层的表面形貌来改善 PU 的血液相容性. 实验中, 采用相转变原理制备表面形貌不同的 PU 致密涂层和多孔涂层. 自从 20 世纪 60 年代 Leob^[13] 用相转变法首次制备了非对称薄膜后, 这项技术在膜的制备上得到了广泛应用, 并取得了进一步的发展^[14~17].

1 实验

1.1 试剂与仪器

- 1.1.1 试剂 聚醚型聚氨酯, 相对分子质量 90 000, 德国拜尔公司; 四氢呋喃, 分析纯, 天津市广成化学试剂有限公司; 无水乙醇, 分析纯, 天津市富宇精细化工有限公司; 丙酮, 分析纯, 天津市富宇精细化工有限公司.
- 1.1.2 仪器 SB2200 超声波振荡清洗器; 超声波振荡加湿器; JW SA2 温湿度表, 量程范围: -10~40℃, 相对湿度 10%~95%; JSM-5600LV 型电子扫描电镜 (SEM), 日本; Data Physics OCA200 型高速视频光学接触角测量仪; 756MC 紫外分光光度计.

收稿日期: 2006-01-10; 修回日期: 2007-05-30.
基金项目: 国家“八六三”高技术研究发展计划资助项目 (2002AA326010, 2004AA32G110).
作者简介: 齐民^{*} (1960-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, E-mail: minq@dlut.edu.cn.

1.2 实验过程

1.2.1 涂层的制备 首先对直径 10 mm 的 316L 不锈钢圆片进行表面抛光,然后分别放入无水乙醇、丙酮溶液中,用 SB2200 超声波振荡清洗器清洗 10 min. 用聚氨酯做溶质,四氢呋喃做溶剂,配成一定质量分数的溶液,用水蒸气做非溶剂,在不同的湿度条件下,用浇铸法制膜. 待溶剂及水蒸气完全挥发溶液固化成膜后,表面进行喷银处理,用 SEM 观察涂层的表面形貌.

1.2.2 浸泡实验 将表面形貌不同的 PU 致密涂层和多孔涂层分别浸泡在 37℃ 的 Hank's 模拟体液^[18],每周更换一次模拟体液. 浸泡 1 个月、3 个月后,对样品表面进行清洗,然后在真空干燥箱中干燥,喷银后用 SEM 观察表面形貌.

1.2.3 表面亲疏水性测试 将样品置于 Data Physics OCA200 型高速视频光学接触角测量仪的样品台上,用水平调节仪调节样品的位置,然后用微量注射器分别在每个样品上滴 2 μL 去离子水,利用红外线热像摄影仪将样品表面水滴的外形拍摄下来,测量左右接触角的数值. 每组取样 3 个,每个样品随机测 3 个点,记录数据并计算平均值,取其平均值作为测试结果.

1.2.4 血液相容性实验^[19] 血小板粘附实验和动态凝血实验如下:

(1) 血小板粘附实验

将样品浸泡入 37℃ 的富血小板血浆中,1 h 后取出,经生理盐水溶液漂洗,2.5% 戊二醛固定液固定,磷酸缓冲液冲洗 2 遍,然后由酒精系列脱水,乙酸异戊酯脱醇,最后干燥,喷银后在 SEM 下观察血小板的粘附量及形态.

(2) 动态凝血实验

将 0.1 mL 抗凝人血滴于样品表面,用微量进样器加入 0.01 mL CaCl₂ 溶液 (0.2 mol/L),用微型注射器针头轻轻搅匀,并立即记录时间;分别在 10 20 30 40 50 60 min 后取样,用 50 mL 蒸馏水冲洗其表面,并收集洗液;然后用 756MC 紫外分光光度计在 540 nm 波长处测试洗液的吸光度,记录光密度 (d_{540}),最后根据数据绘出 d_{540} - t 曲线. 每组在每个时间点分别取样 5 个,记录数据并计算平均值,以平均值作为实验结果.

2 实验结果与讨论

2.1 相对湿度对涂层形貌的影响

图 1 为扫描电镜下观察到的不同相对湿度条件下制得的涂层的表面形貌. 从图中可以看到,

在溶质质量分数 (4%) 环境温度 (室温 23℃) 一定时,涂层的表面形貌受相对湿度的影响非常明显. 相对湿度 $H_r < 40\%$ 时,涂层透明、光滑、致密 (图 1(a)); $H_r > 40\%$ 时,表面形貌发生明显变化,由致密变为多孔,且随着湿度增大,孔径增大,当湿度达到 60% 时,涂层表面开始出现孔洞,但孔径尺寸非常小,仅 1~2 μm,且孔深较浅,即涂层的表层有孔,而下层仍为致密膜 (图 1(b)); 湿度大于 95% 时,孔径可达到二三十微米,孔的分布变得不均匀,涂层含有多层孔洞,孔深增加 (图 1(d)).

当空气湿度很小时,从浇铸液中逸出的溶剂四氢呋喃远多于溶液表面吸附的水蒸气,溶液的组成仍处于聚氨酯和溶剂二相相图中的同一区域,即处于热力学相对稳定状态,因此不生成核和核生长过程,界面处不出现混浊现象. 随着时间的延长,四氢呋喃逐渐挥发,聚氨酯质量分数越来越大,直至聚氨酯直接聚集而形成光滑透明的致密膜. 随着湿度的增大,开始有水蒸气凝聚到界面处. 四氢呋喃的挥发和水蒸气的凝聚致使体系对聚氨酯的溶解能力逐渐下降,界面处的局部溶液迅速达到过饱和状态,水、四氢呋喃和聚氨酯处于三相相图中的不稳定区,引起瞬时相分离,形成聚合物贫相核. 在核生长的过程中,溶剂和非溶剂挥发,溶质沉淀固化形成表面形貌为胞腔状的膜. 相对湿度较小时,四氢呋喃和水的快速挥发使溶液很快固化,核的生长和粗化时间相对较短,因此涂层只是表层有孔,且孔径很小,孔的形貌主要由水滴的形状决定,较为规则,如图 1(b)、(c) 所示. 而当相对湿度较大时,涂层表面孔的形状由相分离时核的生长情况和界面处水滴的形状共同决定. 这是因为,空气湿度很大时,凝聚到界面处的水蒸气增多,加速了相分离过程,但延长了固化时间,即延长了核的生长和粗化时间,核的尺寸不断变大;同时,由于界面处水滴较多,很容易连接在一起,且随着核的生长和粗化,水滴受到核的挤压,造成水滴的形状、尺寸大小不同,结果当溶剂和水完全挥发后,涂层表面留下大小形貌不同的孔. 另外,界面溶液固化成膜的过程中,表面的脱水作用产生水压,促使贫相核结合在一起,随着水蒸气的进一步挥发和相分离的进一步进行,脱水压力又把合并在一起的贫相核推向膜下层的溶液中,下层溶液接着进行富相成核,产生“白雾”现象,最终表层膜的下面也形成了孔,即出现了多层孔洞的结构,如图 1(d) 所示.

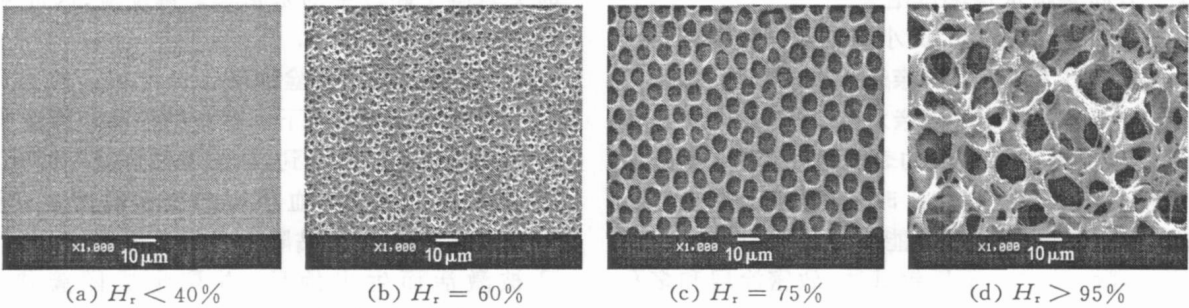


图 1 扫描电镜下观察到的不同相对湿度条件下制得的涂层的表面形貌

Fig. 1 SEM morphology of PU coating on the top-surfaces at different relative humidities of air

2. 2 质量分数对涂层形貌的影响

图 2为扫描电镜下观察到的不同质量分数的溶液制得的涂层的表面形貌. 由图可知: 在环境温度 (25℃) 相对湿度 (80%) 一定的条件下, 孔径随溶质的质量分数增大而减小, 孔的形貌较规则. 当质量分数为 2% 时, 孔的直径最大可达 10 μm (图 2(a)), 而质量分数增大到 6% 时, 孔的直径只有 3 μm (图 2(c)). 根据文献报道^[20], 溶质质量分数增大时, 粘度也会随之增大, 在溶液的分相

过程中, 较大的粘度会产生较大的阻力, 阻碍聚合物分子链的移动, 同时, 较大的阻力也阻碍了聚合物贫相核的生长和粗化, 所以, 溶质质量分数增大时, 孔径变小. 另外, 如 2.1 中所述, 在湿度相对较小的情况下, 孔的形状主要受到凝聚在界面处的水滴形貌的影响, 由于核生长慢, 对水滴的挤压小, 水滴基本保持圆形, 涂层表面孔的分布比较均匀, 形貌较规则.

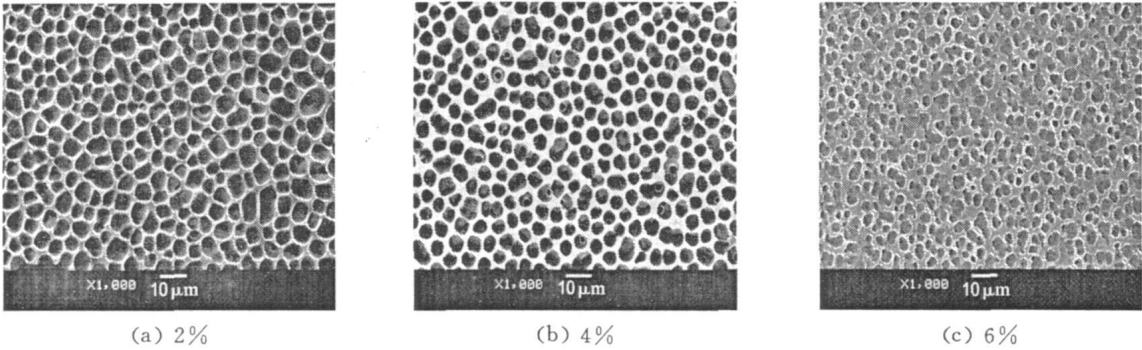


图 2 扫描电镜下观察到的不同溶质质量分数制得的涂层的表面形貌

Fig. 2 SEM morphology of PU coating on the top-surfaces at different mass fractions of solution

2. 3 浸泡实验结果

图 3为不同形貌的涂层在 Hank's 模拟体液中浸泡后的扫描电镜图片. 从图中看到, 浸泡 1

个月后, 两种涂层表面都没有变化; 3 个月后, 致密涂层表面出现皱褶, 而多孔涂层几乎没有任何形貌结构的变化, 说明 PU 多孔涂层在模拟体液

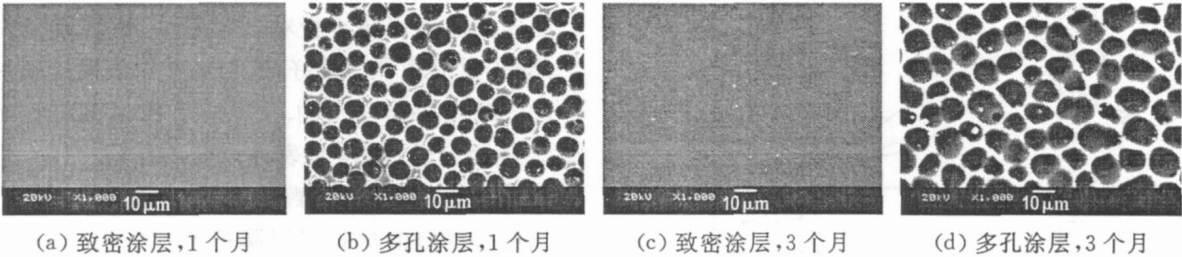


图 3 扫描电镜下观察到的在 Hank's 模拟体液中浸泡后的涂层形貌

Fig. 3 SEM morphology after coating immersed in Hank's solution

中有很好的稳定性. 在样品的浸泡过程中, 致密涂层和多孔涂层均未出现从金属基体脱落的现象, 说明涂层与金属之间有很好的结合力. (说

明: 经 SEM 成分测试, 图片中的白色颗粒为 Na⁺、Ca²⁺、Cl⁻ 等, 属于模拟体液中的盐成分)

2.4 表面亲疏水性测试结果

实验中用接触角的大小来表征材料的亲疏水性. 以接触角 90° 为材料亲疏水性的判据, 接触角小于 40° 时, 材料处于强亲水性, 可以使表面自由能降低到接近血管内膜的表面自由能, 取得抗血栓性能; 接触角大于 120° 时, 材料处于强疏水性状态, 对血液成分的吸附能力下降而具有较好的血液相容性^[21-23]. 不锈钢基体、致密涂层和多孔涂层的接触角分别为 49.5° 、 101.7° 和 127.7° , 覆有 PU 多孔涂层的样品与水的接触角大于 120° , 疏水性很强, 因此可以降低对血液成分的吸附能力而改善材料的血液相容性. 分析原因, 这与样品的表面成分有关. PU 由硬段和软段两部分组成, 制备 PU 涂层时, 会发生微相分离, 聚氨酯中的非极性软段易于呈现在空气和涂层的界面处, 而硬段易于沉积在涂层的下层^[24-25]. 这样, 非极性软段不仅自身不易与水分子中的氢键反应, 同

时又阻碍了硬段中的氨基与氢键反应, 因此使材料表面的疏水性增强.

2.5 血液相容性实验结果

图 4 为扫描电镜下观察到的样品表面血小板的粘附情况. 从中看到, 样品表面形貌不同时, 粘附的血小板量以及血小板的变形程度也不同. 316L 不锈钢基体上粘附血小板量最多, 且血小板已被激活而生出伪足, 并聚集成团簇状 (图 4(a)); 覆有 PU 致密涂层的样品表面粘附的血小板量明显少于 316L 不锈钢基体上的量, 但血小板已被活化, 生出了伪足 (图 4(b)); 而覆有 PU 多孔涂层的样品表面粘附的血小板量很少, 且血小板未被破坏, 仍呈球形 (图 4(c)). 血小板的活化和聚集在血栓形成过程中起核心作用, 对比图 4 中样品表面血小板的粘附情况, 比较血小板的活化程度, 可知 PU 多孔涂层能够显著降低血栓的形成几率.

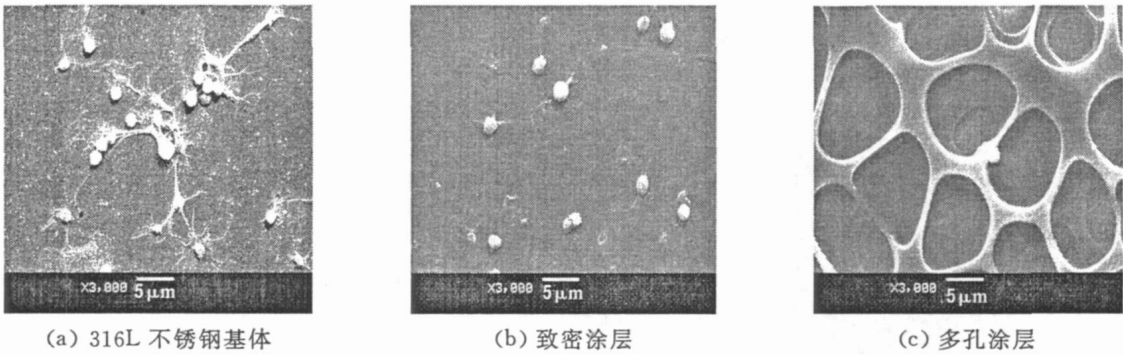


图 4 血小板在表面形貌不同的样品上的粘附情况

Fig. 4 SEM morphology of platelets adhered on control and PU coating surfaces

动态凝血实验是用来检测内源性凝血因子被激活程度的大小的, 动态凝血时间曲线越平稳, 说明凝血因子被激活所需的时间越长, 抗凝血效果越好. 一般地, 把 d_{50} 值为 0.10 时对应的时间定义为凝血时间. 图 5 为动态凝血实验所得 d_{50} - t 曲

线图. 由图可知, 316L 不锈钢基体所需的凝血时间最短, 而经过改性的覆有 PU 涂层的样品所需的凝血时间有所增长, 尤其是覆有 PU 多孔涂层的样品, 其所需凝血时间最长, 抗凝血性最好.

对比表面形貌不同的样品的血小板粘附实验和动态抗凝血实验结果, 可知: 覆有 PU 多孔涂层的样品的表面血小板粘附量最少, 所需凝血时间最长, 血液相容性最好, 这与 2.4 中表面亲疏水性的测试结果是一致的. PU 多孔涂层具有良好的血液相容性, 这与它表面成分的结构有关. 根据报道^[26-27], 具有烷基侧链的 SPU 或 PU 软段上有长烷基侧链的材料可以降低血小板的沉积, 而增加体内白蛋白的吸附. 图 6 为常见的软段中含有长烷基侧链的聚醚型聚氨酯重复单元的结构示意图. 如 2.4 中所述, 制备聚氨酯涂层时会发生微相分离, 软段容易呈现在涂层的表面, 而硬段易于沉积在涂层的下面. 可以推出多孔涂层表面聚氨

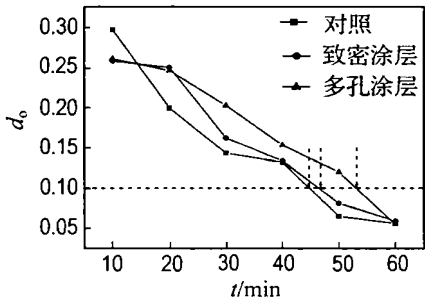


图 5 表面形貌不同的样品的 d_{50} - t 曲线

Fig. 5 The curves of dynamic clotting time on surfaces of different samples

酯软段含量较多,即长烷基侧链较多,因此血液相容性好.

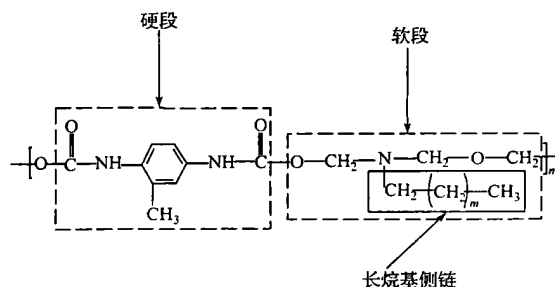


图 6 聚醚型聚氨酯重复单元的结构示意图

Fig. 6 The sketch map of polyether urethane's repeating unit

3 结 论

(1) 湿法相转变可以用来制备聚氨酯多孔涂层,涂层的表面形貌和孔的尺寸分布主要由溶质质量分数和相对湿度控制. 孔的直径随溶质质量分数的减小、相对湿度的增大而增大,最大可达二十微米.

(2) 浸泡在 Hank's 模拟体液中的 PU 多孔涂层未从金属基体上脱落,表面形貌也未发生变化,说明涂层与金属基体有很好的结合力,在模拟体液中也具有很好的稳定性,不会对人体造成伤害.

(3) 316L 不锈钢表面经聚氨酯涂层改性后,疏水性增强,血液相容性提高. 尤其是涂覆的多孔涂层,可以明显降低样品表面血小板粘附量,延长动态凝血时间,提高抗凝血性,相比之下,显示出最好的血液相容性.

参考文献:

- [1] BABAPLLE M N, EISENBERG M J. Coated stents for the prevention of restenosis part I [J]. *Circulation*, 2002, **106** 2734-2740
- [2] WELT F G, ROGERS C. Inflammation and restenosis in the stent era [J]. *Arterioscler Thromb Vascular Biology*, 2002, **22** 1769-1776
- [3] 李广平. 实用临床心脏病诊断治疗学 [M]. 北京: 中国医学科技出版社, 2002
- [4] 韩雅玲. 心血管病介入诊断治疗新视角——2003 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2003
- [5] 刘敬肖, 杨大智, 梁成浩, 等. 316 L 不锈钢表面电镀 Rh 膜的腐蚀行为及血液相容性研究 [J]. *生物医学工程杂志*, 2001, **18** 169-172
- [6] LEITAO E, SILVA R A, BARBOSA M A.

- Electrochemical and surface modifications on Na⁺-ion-implanted 316L stainless steel [J]. *J Mater Sci Mater in Med*, 1997, **8** 365-368
- [7] FARRAR D J, LITWAK P, LAWSON J H, *et al.* In vivo evaluations of a new thromboresistant polyurethane for artificial heart blood pumps [J]. *The J Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1988, **95** 191-200
- [8] HOW T V, ANNIS D. Viscoelastic behavior of polyurethane vascular prostheses [J]. *J Biomed Mater Res*, 1987, **21** 1093-1108
- [9] HUANG L H, OU C F, LAI J Y. Surface composition and protein adsorption of polyurethane membrane [J]. *J Membrane Sci*, 1999, **161** 21-29
- [10] LIN D T, YOUNG T H, FANG Y. Studies on the effect of surface properties on the biocompatibility of polyurethane membranes [J]. *Biomaterials*, 2001, **22** 1521-1529
- [11] MARCONI W, BALLOPPA A, MARTINELLI A, *et al.* New polyurethane compositions able to bond high amounts of both albumin and heparin, part I [J]. *Biomaterials*, 1995, **16** 449-456
- [12] YUAN J, HOU Q F, LIU B L, *et al.* Platelet adhesive resistance of polyurethane surface grated with zwitterions of sulfobetaine [J]. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*, 2004, **36** 19-26
- [13] LEOB S, SOURIRAJAN S. High flow porous membranes for separating water from saline solutions USP 3 133 132 [P]. 1964-05-12
- [14] YOUNG T H, CHEN L W. Pore formation mechanism of membranes from phase inversion process [J]. *Desalination*, 1995, **103** 233-247
- [15] BARTH C, GONCALVES M C, PIRES A T N. Asymmetric polysulfone and polyethersulfone membranes effects of thermodynamic conditions during formation on their performance [J]. *J Membrane Sci*, 2000, **169** 287-299
- [16] MATSUYAMA H, TAKIDA Y, MAKI T. Preparation of porous membrane by combined use of thermally induced phase separation and immersion precipitation [J]. *Polymer*, 2002, **43** 5243-5248
- [17] ALTENA F W, SMOLDERS C A. Calculation of liquid-liquid phase separation in a ternary system of a polymer in a mixture of a solvent and a nonsolvent [J]. *Macromolecules*, 1982, **15** 1491-1498
- [18] CHERN LIN J H, LIN H J, DING S J, *et al.* Characterization of immersed hydroxyapatite-bioactive glass coatings in Hank's solution [J].

- Mater Chem and Phys**, 2000, **64** 229–240
- [19] 冷永祥, 黄楠. 氧化钽薄膜的制备及其血液相容性研究 [J]. *功能材料*, 1998, **6** 639–641
- [20] PARK H C, KIM Y P, KIM H Y, *et al.* Membrane formation by water vapor induced phase inversion [J]. **J Membrane Sci**, 1999, **56** 169–178
- [21] FABIENNE P E, GILBERT L, BROSSE J C. Plasma modification of cellulose derivatives as biomaterials [J]. **J Appl Polym Sci**, 1992, **44** 1513–1522
- [22] SILVER J H, LEWIS K B, RATNER B D, *et al.* Effect of polyol type on the surface structure of sulfonate-containing polyurethanes [J]. **J Biomed Mater Res**, 1993, **27**: 735–745
- [23] 张安兄, 吕德龙, 钟伟, 等. 生物材料的血液相容性 [J]. *上海生物医学工程*, 2004, **25** 53–58
- [24] TANAKA K, YOON T S, TAKAHARA A, *et al.* Ultrathinning induced surface phase separation of polystyrene/poly(vinyl methylether) blend film [J]. **Macromolecules**, 1995, **28** 934–938
- [25] LI Y J, NAKAYAMA N, WANG Y F, *et al.* Synthesis and hemocompatibilities of new segmented polyurethanes and poly(urethane urea)s with poly(butadiene) and phosphatidylcholine analogues in the main chains and long-chain alkyl groups in the side chains [J]. **Chem of Mater**, 1997, **9** 1570–1577
- [26] RAHM AN R, RATNER B D. Synthesis and ESCA surface studies of octadecyl chain-extended polyurethanes [J]. **J Polym Sci Part A Polym Chem**, 1998, **27** 2673–2683
- [27] MARCONI W, GALLOPPA A, MARTINELLI A, *et al.* New polyurethane compositions able to bond high amounts of both albumin and heparin part I [J]. **Biomaterials**, 1995, **16** 449–456

Preparation and characterization of polyurethane porous coating

QI Min^{* 1,2}, GUI Hai fen^{1,2}, LIU Hong ze^{1,2}, ZHAO Hong², YANG Da zhi²

(1.State Key Lab. for Mater. Modif., Dalian Univ. of Technol., Dalian 116024, China;

2.School of Mater. Sci. and Eng., Dalian Univ. of Technol., Dalian 116024, China)

Abstract With the principle of phase inversion, a wet-casting method was used to fabricate polyurethane (PU) compact or porous coatings. It is observed that the surface morphologies of porous coating such as the pore diameters were mainly affected by the concentration of solution and the relative humidity of air. In order to test the properties of PU coatings, experiments including immersing test in Hank's solution, measurement of hydrophilic/hydrophobic properties and blood compatibility were carried out. The results showed that the pore diameters of PU porous coatings were regular and the pore sizes were in the range of $1\mu\text{m}$ to about $30\mu\text{m}$ during the phase inversion process. After three months in Hank's solution, the surface of PU porous coatings hardly changed and no coatings flaked away from the substrates. The measurement of contact angle indicated that the surfaces of porous coatings came to be super-hydrophobic. Furthermore, PU porous coatings deposited the least platelets and prolonged the anticoagulation time. It is concluded that the PU porous coatings have excellent blood-compatibility.

Key words porous coating; surface morphology; platelet adhesion; anticoagulation time; blood compatibility