

聚乳酸在医学领域应用研究进展

樊国栋, 张春梅

陕西科技大学化学与化工学院; 轻化工助剂化学与技术省部共建教育部重点实验室, 西安 710021

摘要 聚乳酸是一种具有良好的生物相容性、可生物降解性和生物吸收性的脂肪族聚酯类高分子材料, 主要原料乳酸来源于玉米等天然材料, 其无刺激性、无毒副作用, 对人体高度安全, 对环境友好, 可塑性好, 易于加工成型, 被公认为新世纪最有前途的生物医用材料和新型包装材料。通过改性后的聚乳酸类材料在力学性能、热性能及降解性能等方面均有改善, 更加符合现代医药学材料的要求, 近几年已经广泛应用于医用生物材料中。本文详述了聚乳酸类材料在医用手术缝合线、牙科材料、眼科植入材料、骨折固定材料、组织工程支架、药物缓释材料及临床应用等医药学领域中的研究进展, 展望了未来聚乳酸类材料的研究及应用方向, 对在克服聚乳酸材料原有缺陷的基础上开发出新用途的医药学类材料提供有效的资料依据。

关键词 聚乳酸; 医用生物材料; 生物可降解

中图分类号 TQ323.4, O633.14

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2010)19-0103-05

Medical Applications of Polylactic Acid: Recent Advances in Research

FAN Guodong, ZHANG Chunmei

Key Laboratory of Auxiliary Chemistry & Technology for Chemical Industry, Ministry of Education; College of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China

Abstract Polylactic acid is an aliphatic polyester with excellent biocompatibility, biodegradability and bioabsorbability, and has been extensively applied in biomaterials. The principal raw material, lactic acid, is derived from corn and other natural materials. It is non-irritating and has no toxic effects, and is thus safe for human use. Because of its biodegradability, it is also environmentally friendly. Polylactic acid shows high plasticity and is easy to form, and is considered to be the most promising biomedical and packaging material. The mechanical, thermal and degradation properties of polylactic acid are improved by modifications. It is thus suitable for application as a modern biomedical material and has been widely used in various applications. In the present paper, we discuss recent advances in the medical applications of polylactic acid, including its use in resorbable medical sutures, dental materials, ophthalmic implant materials, fracture fixation devices, tissue engineering, delayed release drug carriers and clinical applications. Finally, we discuss the future prospects for the research and application of polylactic acid biodegradable materials. This paper also provides effective information to help researchers develop new medical materials to overcome the current limitations of polylactic acid-based materials.

Keywords polylactic acid; biomedical materials; biodegradable

0 引言

面对日益枯竭的石油资源, 符合潮流的生物降解材料作为高科技产品和环保产品正成为一个研发热点。聚乳酸 (Polylactic Acid, PLA) 是一种人工合成的可生物降解的热塑性脂肪族聚酯, 主要原料乳酸又是可再生资源, 其无毒、无刺激性, 具有良好的生物相容性, 可生物分解吸收, 最终完全生

物降解为二氧化碳和水, 力学强度高, 不污染环境, 可塑性好, 易于加工成型, 有着广泛的研究和应用前景, 符合当今所倡导的可持续发展战略, 被公认为新世纪最有前途的生物医用材料和新型包装材料之一^[1]。

聚乳酸的研究可以追溯到 20 世纪 30 年代, 著名高分子化学家 Carothers 曾报道过聚乳酸的合成^[2]。由于高昂的生产

收稿日期: 2010-04-01; 修回日期: 2010-09-10

基金项目: 陕西省教育厅重点实验室重点科研计划项目 (09JS061); 陕西科技大学研究生创新基金项目

作者简介: 樊国栋, 教授, 研究方向为生物降解高分子材料的合成与应用研究, 电子信箱: fangd@sust.edu.cn

成本的限制,直到 20 世纪 80 年代末,PLA 在人体内的降解性和降解产物的高度安全性相继得到确认,成为少数被美国食品与药物管理局(FDA)批准的生物降解医用材料。聚乳酸的用途很多,主要应用于外科手术缝合线、牙科、眼科、药用控制系统、微球及埋植剂、人造皮肤、人造血管、骨和软组织缺损部分填充剂及组织工程支架材料等医药学领域。此后,在工艺技术与降低生产成本方面取得重大突破,这种生物技术与化学一体化的重要战略,使得生物降解材料的应用大规模扩大^[3]。本文引用了大量近几年的文献,主要综述了聚乳酸在国内外医药学上的最新应用研究进展,展示了聚乳酸产品的性能及应用效果。

1 外科手术材料

生物降解高分子材料制成的手术缝合线,由于其可生物降解,在伤口愈合后自动降解消失,无需二次手术。聚乳酸手术缝合线具有较强的抗张强度,能有效控制聚合物的降解速率,随着伤口的愈合,缝合线自动缓慢降解。1962 年,美国 Cyanamid 公司用聚乳酸制成了性能非常好的可吸收缝合线。1966 年,Kulkarni 等^[4]报道了聚左旋乳酸手术缝合线的合成和生物可降解性。20 世纪 70 年代,商品名为 Dexon 的聚 L-丙交酯-乙交酯(PLGA)医用缝合线就已投放市场,但其亲水性强,降解速率太快。1975 年,一种聚乳酸-乙醇酸聚合物 PLGA(LA/GA=10/90)-vicryl 类型的手术缝合线投放市场,也倍受医生青睐。目前国内各大医院也在使用从国外进口的优异的聚乳酸缝合线。现在的研究主要集中在合成高分子量 PLA,改进缝合线加工工艺,光学活性聚合物的合成。半结晶的聚 D-乳酸(PDLA)、聚 L-乳酸(PLLA)比无定型聚 D,L-乳酸(PDLLA)具有较高的机械强度、较大的拉伸比及较低的收缩率,更适用于生产手术缝合线。缝合线的多功能化如在缝合线中掺入抗炎药来抑制局部炎症及异物排斥反应也在研究中。

2 牙科材料

生物降解高分子材料在牙科上主要有两种用途。一种是用于治疗牙周病,手术后由生物降解高分子制作的引导组织再生膜被用来植入牙周组织内以排斥上皮细胞移动,使牙周组织得到支撑,并缓慢生长而再生。另一种是用于拔牙后的空间填充材料,能够填充入空洞以帮助尽快治愈伤口。林崇韬等^[5]将基因重组人骨形成蛋白-2、胶原、聚乳酸/聚乙醇酸共聚体(rhBMP-2/Co/PLGA)复合膜材料植入杂犬急性牙周组织缺损模型实验部位,设对侧为自体对照。结果显示,实验侧可见大量新生牙槽骨、牙骨质和牙周膜纤维形成;对照侧主要是牙龈上皮和上皮下结缔组织增生。由此可知,rhBMP-2/Co/PLGA 复合膜能够引导牙周组织再生。许春姣等^[6]分离并诱导培养自体犬骨髓基质干细胞(Bone Marrow Stem Cells, BMSCs)细胞,与黄芪-壳聚糖/聚乳酸(Astragalus Polysaccharides-Chitosan/Poly-lactic Acid, AP-C/PLA)、壳聚糖/聚乳酸(Chitosan/Poly-lactic Acid, C/PLA)支架构建组织工程复合物随

机植入 10 只犬牙周骨缺损处,结果表明,以 AP-C/PLA 为支架的组织工程复合物具有促进牙周缺损部位骨形成作用,可获得部分的牙周组织再生。张静等^[7]对比了牙周膜细胞在无纺型和网格型聚乳酸纳米纤维膜上的生长行为,探讨支架结构对细胞生长的影响。结果表明,网格型聚乳酸纳米纤维膜的拉伸断裂应变略大,两种纳米纤维膜都显示出促进细胞增殖的效果,其中网格型聚乳酸纳米纤维膜的促进效果比无纺型聚乳酸纳米纤维膜更加明显。扫描电子显微镜(SEM)观察结果显示,细胞无法进入无纺型聚乳酸纳米纤维膜内部生长,而网格型聚乳酸纳米纤维膜中由疏松纤维堆积形成的大孔结构则非常有利于细胞进入支架内部,细胞在后者上生长良好。因此,网格型聚乳酸纳米纤维支架是一种优于纤维的完全无纺排布的支架,更适用于组织工程研究。刘冰等^[8]将小块状纳米羟基磷灰石复合胶原/聚乳酸材料(nHAC/PLA)、纳米羟基磷灰石复合胶原/聚乳酸材料(AnHAC/PLA)、自体牙槽松质骨植入犬拔牙创中,并设空白对照。观察此 3 种材料对促进犬拔牙创早期愈合及减少牙槽嵴吸收的效果。结果表明,AnHAC/PLA 材料修复拔牙创骨缺损及减少牙槽骨吸收的能力强,与自体牙槽松质骨组类似,nHAC/PLA 材料的能力较弱,但明显优于空白对照组。因此,AnHAC/PLA 可早期修复拔牙创,减少牙槽嵴的吸收。

3 眼科植入材料

视网膜脱落是严重致盲性的眼病,通常手术治疗中采用在眼巩膜表面植入填充物解决。传统填充物是采用硅橡胶和硅橡胶海绵制成,由于其不可生物降解,常常引起不同程度的异物反应。如果利用聚乳酸的生物降解性及良好的生物相容性,将其作为填充材料,则可解决异物反应问题^[9],可用于制作眼内药物缓释系统,治疗包括白内障、青光眼、角膜移植等眼科各种疾病。陈建斌等^[10]以重均分子量为 50kg/mol 的聚 D,L-乳酸(PDLLA)为载体,运用溶液分散法制备 3 种载药量分别为 5%、10%、20%的 PDLLA-盐酸左旋氧氟沙星眼内缓释植片。结果表明,3 种缓释片的体外释放曲线均能较好地符合 Higuchi 模型,IR 谱图显示缓释片中药物分散均匀,则聚乳酸左旋氧氟沙星眼内缓释植片在体外释药研究中表现出良好的药物缓释行为和表征,符合临床治疗时间需要。刘瑜玲^[11]探索生物降解性的阿霉素聚乳酸微球(ADR-PLA-MS)对兔眼实验性增殖性玻璃体视网膜病变的防治作用。结果表明,一次性注入含 10 g 阿霉素的生物降解性聚乳酸微球能够有效地减少牵引性视网膜脱离的发生率。李运等^[12]用新西兰大白兔 12 只(24 眼)研究预防小梁切除术后滤过泡黏连的较理想的聚乳酸类材料,得出聚乳酸类膜可以有效地预防青光眼滤过术后的瘢痕形成,其中以聚 D,L 乳酸/乙交酯(PDLLA/GA)组效果最佳。刘丹岩等^[13]研究苦参碱聚乳酸微球(MAT-PLA-MS)的缓释性和玻璃体腔注射的安全性,结果表明,MAT-PLA-MS 具有明显的缓释效果,安全剂量较游离药物大,有望成为一种理想的防治增生性玻璃体视网膜病变的给药系统。

4 骨科固定材料

良好的骨折内固定物应具备足够的强度、良好的组织相容性,能促使骨折早日愈合和尽可能减少并发症等优点。传统治疗骨折和骨缺损的内置物材料基本上采用不锈钢金属材料,如:金属骨板和螺钉。因不锈钢金属材料的强度和韧性远大于人体骨,而且力学性能不能随骨愈合过程动态地变化,出现了医学上“应力遮蔽”现象,导致骨折部位的骨质疏松和骨退化,且愈合后需二次手术。聚乙醇酸(PGA)和PLA都具有很高的模量和拉伸强度、较低的断裂伸长率,因而更适于用作骨科固定材料^[14],无需二次手术取出,减轻了病人的痛苦,简化了手术程序。目前,国内外在骨科固定材料方面都有比较可喜的成就。Bisson等^[15]利用氨基藻酸盐改性PLA,使聚合物具有细胞识别的活性基团,用于促进细胞的支持和增长,进而促进软骨组织的生长。刘建华等^[16]测定聚己内酯与聚L-乳酸共聚物(Poly(Caprolactone)-b-Poly(L-Lactide),PCL-b-PLLA)支架的细胞相容性,探讨PCL-b-PLLA作为软骨组织工程支架的可行性。体外复合实验显示,PCL-b-PLLA支架具有良好的生物相容性,适于软骨细胞贴附生长,可作为软骨组织工程支架。董刚^[17-18]和李毅^[19]等提出在PLLA中加入少量的 β -磷酸三钙,得到一种新的性能优异的复合骨折内固定材料PLLA/ β -TCP,并在具有足够力学性能的基础上控制降解与愈合时间,从而解决PLLA吸收时间过长并可能引发炎症的问题。陈琳等^[20]采用玻璃结晶化方法制备得到偏磷酸钙晶须,长径比达到30~50,将它与PLLA复合后得到抗压强度为80MPa、抗弯强度为40MPa、断裂强度为170MPa的骨折内固定材料。

5 组织工程支架材料

组织工程的研究核心是应用生命科学与工程原理及方法构建一个生物装置来维护、增进人体细胞和组织的生长,以恢复受损组织或器官的功能。在结构上还应满足两点:为细胞生长和输送营养所必需的孔结构;为支持和指导细胞生长所必需的足够的机械强度和几何形状。PLLA、PGA和PLGA已广泛应用于组织工程中骨和软骨组织的构建和再生^[21-23]。聚乳酸作为组织工程支架材料,早期通过在材料上培养组织细胞,并逐渐生长成组织和器官,与此同时,聚乳酸缓慢降解并最终被肌体吸收。目前对包括软骨、皮肤、神经、血管和肝等培养的研究已经取得可喜的进展。王虎等^[24]研究壳聚糖/聚乳酸聚乙醇酸共聚物(C/PLGA)乳化膜预防鸡趾鞘管区屈肌腱粘连的效果,结果表明,局部应用PLGA膜及C/PLGA乳化膜均能减轻肌腱术后粘连,前者局部炎症反应较明显,而后者无明显炎症反应发生,因而C/PLGA乳化膜是一种较理想的预防肌腱粘连的可降解材料。Hu等^[25]用热致相分离法制成了PLGA支架,该支架内部具有定向排列的管状结构,并且可以通过调节加工参数制得不同壁厚且具有不同微观结构的支架。另外细胞实验证实,A10细胞可在支架内部生长,并显示出较高的黏附率和增殖率。周炳华等^[26]观察改性聚乳酸-羟基

乙酸/L型胶原复合支架的亲水性及与兔耳软骨细胞的细胞相容性,结果发现,改性复合支架具有高孔隙率,表面粗糙度较对照组增加,两种支架的吸水率说明改性复合支架具有较好的亲水性,对细胞的吸附率说明改性复合支架具有较好的细胞亲和性。软骨细胞在支架上接种培养后吸光度值的比较说明,改性复合支架对细胞增殖有显著的促进作用。许尧祥等^[27]制备壳聚糖微球,然后复合到纳米羟基磷灰石/聚乳酸-羟基乙酸(nHA/PLGA)支架上,形成双重缓释作用,并测量对牛血清白蛋白的释放效果。结果证实,包埋壳聚糖微球的nHA/PLGA支架的压缩强度和降解速率合适,对蛋白类药物具有良好的缓释作用,有望作为组织工程的支架材料和生长因子的缓释载体。

6 药物控释材料

药物的时间控制释放体系是使药物通过扩散等方式在一定时间内,以一定速率释放到环境中。据文献[28]~[29]报道,末端没有修饰的PLGA比末端修饰的PLGA有更小的突释和更大的释放率。所以可以通过选择药物与PLGA的结合方式控制药物快速释放或者缓慢持续释放,以满足药物达到血药浓度的要求。Zhang等^[30]采用物理诱导法将聚乳酸与甲氧基聚乙醇醇共聚,其共聚物具有荧光性质,还可成为药物缓释载体。Manca等^[31]制备的利福平PLGA载药微球,稳定剂聚乙烯醇(Polyvinyl Alcohol,PVA)的浓度对药物体外释放行为具有重要影响,随着PVA浓度的升高,药物突释量降低。Zheng等^[32]合成了聚乙二醇-聚乳酸(Monomethoxy Poly(Ethylene Glycol)-Poly(Lactic Acid),MPEG-PLA),用溶剂萃取法将有抗癌作用的厚朴酚(Honokiol, HK)装载制备MPEG-PLA纳米粒子,并对此聚合物的粒度分布、形态、药量、药物释放形态和体外抗癌活性进行了详细研究。结果表明,用HK加载的嵌段MPEG-PLA聚合物纳米粒子可能是一种新的厚朴酚载药缓释体系。Zhang等^[33]制备了PLLA-PEG-PLLA和PDLA-PEG-PDLA水凝胶,胸腺五肽作为模型药物对亲水凝胶的药物载体进行评估,得出该凝胶的释放特点是最初的爆发此后缓慢释放。两组成的水凝胶PLLA/PEG和PDLA/PEG共聚物比单一组分的释放速率慢。Mu等^[34]合成了包含MPEG-PLA和Pluronic[®](非离子型表面活性剂)嵌段共聚物组成的胶束,在体外培养条件下进行细胞活力和细胞毒性研究。结果表明,混合胶束大大提高了生物利用度。此外,抗肿瘤活性表明,混合胶束较对照组显著降低肿瘤的大小。这项研究不仅得出了新的嵌段共聚物胶束结构,还提高了多西紫杉醇的生物利用度,并克服其在癌症治疗多药耐药性的一些限制。吴建锋等^[35]制备用于肿瘤化疗的甲氨蝶呤-聚乳酸-羟基乙酸共聚物(MTX-PLGA)纳米囊,并考查MTX-PLGA纳米囊的体外释放特性。结果表明,MTX-PLGA的体外释药符合一级释放方程,所制纳米囊具有明显缓释作用,是具有应用前景的新型化疗药物。肖玉婷等^[36]合成星状聚乳酸-羟基乙酸共聚物(star-Poly(Lactic Acid-Glycollic Acid)copolymer, star-PLGA),

以天麻素为模型药物,考查 star-PLGA 微球和 PLGA 微球的释放行为。结果显示,star-PLGA 微球载体能降低水溶性药物的突释现象。

7 临床应用研究

大量临床数据未发现聚 L-乳酸具有可检测的炎症反应。李彤^[37]观察可吸收聚乳酸-替硝唑抗菌缓释剂局部治疗牙周炎的临床疗效。局部应用可吸收聚乳酸-替硝唑抗菌缓释剂治疗 90 例成人牙周炎患者,45 例成人牙周炎患者口服替硝唑片剂为对照组,进行对比研究。结果显示,可吸收聚乳酸-替硝唑抗菌缓释剂局部治疗成人牙周炎的疗效显著率为 93.3%,优于对照组的 73.3%,且用药后无任何不良反应。崔彦等^[38]将自制 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球植入玻璃体腔后,定期测定房水中药物含量,观察其体内释药特性。结果表明,5-氟尿嘧啶聚乳酸微球在体外释药 672h,累积释放为 72.3%,具有明显的缓释作用,5-氟尿嘧啶聚乳酸微球有望成为一种理想的抑制增殖性玻璃体视网膜病变的方法。叶艳平等^[39]探讨了聚 D,L-乳酸 (PDLLA) 棒在治疗骨骺骨折中的疗效及其对骺板生长的影响,结果 21 例术后骨折均愈合良好,优良率为 86%,说明 PDLLA 棒是固定骨骺骨折可行的内固定材料,且不会对骺板生长造成不利的影响。Ishihara 等^[40]制备了聚乳酸-聚乙二醇(PEG)与倍他米松磷酸二钠(BP)的聚乳酸共混纳米粒,使用炎症实验大鼠模型来研究纳米粒的抗炎活性。结果发现,纳米粒优先聚集在大鼠关节炎症模型,PEG 作辅药改善了通透性和保持作用,BP 在病变部位逐渐释放,消耗内部的炎症巨噬细胞。因此,这种纳米粒可以作为抗炎药应用于临床。

8 展望

聚乳酸及其共聚物由于其生物相容性、可降解性及类似于塑料的优良性能,并可用传统的加工设备和工艺,预示其具有广阔的应用前景。近年来聚乳酸新的用途不断被开发,已经成为目前医药领域中应用最广泛和最有前景的高分子材料。但由于聚乳酸缺乏生物活性,限制了它的更广泛应用。所以,根据组织工程支架材料的要求,进行仿生设计,制备具有模仿细胞微环境的聚乳酸生物活性材料或是制备具有特异性生物功能的聚乳酸生物活性医用材料,是今后一个重要的研究内容。今后聚乳酸研究的重点是改进聚乳酸的合成工艺条件,降低成本;用新材料对 PLA 进行改性,接枝生物活性因子,减少植入材料的术后并发症,减少排异现象;利用分子设计合成具有细胞识别功能的聚乳酸改性材料,更有效地提高聚乳酸的细胞亲和性。在克服原有缺陷的基础上开发出新用途的聚乳酸类材料,这将会在生物医药方面展现出更广阔的应用前景。

参考文献 (References)

[1] 盛敏刚, 张金花, 李延红. 环境友好新型聚乳酸复合材料的研究及应

用[J]. 资源开发与市场, 2007, 23(11): 1012-1014, 1028.

Sheng Mingang, Zhang Jinhua, Li Yanhong. *Resource Development & Market*, 2007, 23(11): 1012-1014, 1028.

- [2] Carothers W H, Dorrough G L, van Natta F J. Studies of polymerization and ring for mation. X. the reversible polymerization of six-membered cyclic esters[J]. *J Am Chem Soc*, 1932, 54(2): 761-772.
- [3] Richard A, Gross, Bhanu K. Biodegradable polymers for the environment [J]. *Science*, 2002, 297: 804-805.
- [4] Kulkarni R K, Pani K C, Neuman C, et al. Poly(lactic acid) for surgical implants[J]. *Archives of Surgery*, 1966, 93(5): 839-843.
- [5] 林崇韬, 陶安军, 李红艳. 复合膜引导牙周组织再生[J]. 口腔医学研究, 2009, 25(3): 298-301.
Lin Chongtao, Tao Anjun, Li Hongyan. *Journal of Oral Science Research*, 2009, 25(3): 298-301.
- [6] 许春姣, 郭峰, 高清平, 等. 骨髓基质干细胞与黄芩-壳聚糖/聚乳酸支架对犬牙周骨缺损再生的影响 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2006, 31(4): 512-517.
Xu Chunjiao, Guo Feng, Gao Qingping, et al. *Journal of Central South University: Medical Sciences Edition*, 2006, 31(4): 512-517.
- [7] 张静, 梅芳, 蔡晴, 等. 牙周膜细胞在网格型与无纺型聚乳酸纳米纤维支架材料上体外培养的研究比较 [J]. 中国生物医学工程学报, 2009, 28(5): 754-759.
Zhang Jing, Mei Fang, Cai Qing, et al. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2009, 28(5): 754-759.
- [8] 刘冰, 陈鹏, 臧晓霞, 等. 活性纳米羟基磷灰石复合胶原/聚乳酸材料对拔牙创早期愈合及牙槽嵴吸收影响的实验研究[J]. 口腔医学, 2010, 30(1): 38-41.
Liu Bing, Chen Peng, Zang Xiaoxia, et al. *Stomatology*, 2010, 30(1): 38-41.
- [9] 卓仁禧, 尹超, 吴颖楠, 等. 聚乳酸眼科植入材料的制备及其降解性能 [J]. 应用化学, 1997, 14(2): 102-104.
Zhuo Renxi, Yin Chao, Wu Yingnan, et al. *Applied Chemistry*, 1997, 14(2): 102-104.
- [10] 陈建斌, 胡庆军, 解孝林, 等. 左旋氧氟沙星聚乳酸眼内缓释植片研制及其体外释药实验[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(9): 1194-1197.
Chen Jianbin, Hu Qingjun, Xie Xiaolin, et al. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2007, 27(9): 1194-1197.
- [11] 刘瑜玲, 张强, 陈改清. 玻璃体内持续释放阿霉素防治增生性玻璃体视网膜病变[J]. 中国实用眼科杂志, 2004, 22(6): 477-479.
Liu Yuling, Zhang Qiang, Chen Gaiqing. *Chinese Journal of Practical Ophthalmology*, 2004, 22(6): 477-479.
- [12] 李运, 吴欣怡, 乔治, 等. 不同聚乳酸膜预防小梁切除术后滤过道瘢痕形成的实验研究[J]. 山东医药, 2005, 45(33): 9-10.
Li Yun, Wu Xinyi, Qiao Zhi, et al. *Shandong Medical Journal*, 2005, 45(33): 9-10.
- [13] 刘丹岩, 马景学, 曹德英, 等. 苦参碱聚乳酸微球的缓释性和玻璃体腔注射的安全性研究[J]. 眼科研究, 2010, 28(1): 34-38.
Liu Danyan, Ma Jingxue, Cao Deying, et al. *Chinese Ophthalmic Research*, 2010, 28(1): 34-38.
- [14] Ashammakhi N, Rokkanen P. Absorbable polyglycolide devices in trauma and bone surgery[J]. *Biomaterials*, 1997, 18: 3-9.
- [15] Bisson I, Kosinski M, Ruault S, et al. Acrylic acid grafting and collagen immobilization on poly (ethylene terephthalate) surfaces for adherence

- and growth of human bladder smooth muscle cells [J]. *Biomaterials*, 2002, 23(15): 3141.
- [16] 刘建华, 王国海, 徐栋梁. 聚己内酯与左旋聚乳酸共聚物支架的细胞相容性测定及与软骨细胞体外复合的实验研究[J]. *医学研究生学报*, 2009, 22(2): 131-138.
- Liu Jianhua, Wang Guohai, Xu Dongliang. *Bulletin of Medical Postgraduate*, 2009, 22(2): 131-138.
- [17] 董刚, 尹光福. PLLA/ β -TCP 复合骨折内固定材料的制备与性能研究[J]. *现代生物医学进展*, 2006, 6(7): 5-6, 11.
- Dong Gang, Yin Guangfu. *Progress in Modern Biomedicine*, 2006, 6(7): 5-6, 11.
- [18] 廖立, 董刚, 陈琳, 等. 成型温度及压力对降解型 PLLA/ β -TCP 骨折内固定材料强度的影响 [J]. *四川大学学报: 工程科学版*, 2006, 38(4): 92-95, 100.
- Liao Li, Dong Gang, Chen Lin, et al. *Journal of Sichuan University: Engineering Science Edition*, 2006, 38(4): 92-95, 100.
- [19] 李毅, 陈君长, 王坤正, 等. 新型骨组织工程支架材料 β -磷酸三钙/聚磷酸钙纤维/聚左旋乳酸的细胞生物相容性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(18): 3492-3495.
- Li Yi, Chen Junchang, Wang Kunzheng, et al. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2007, 11(18): 3492-3495.
- [20] 陈琳, 廖立, 尹光福, 等. CMPw/PLLA 骨折内固定材料的制备及强度性能研究[J]. *功能材料*, 2006, 37(9): 1466-1468.
- Chen Lin, Liao Li, Yin Guangfu, et al. *Journal of Functional Materials*, 2006, 37(9): 1466-1468.
- [21] Flenuning R G, Murphy C J, Abrams G A, et al. Effects of synthetic micro- and nano-structured surfaces on cell behavior [J]. *Biomaterials*, 1999, 20: 573-588.
- [22] Ishaug S L, Crane G M, Miller M J, et al. Bone formation by three-dimensional stromal osteoblast culture in biodegradable Polymer scaffolds[J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1997, 36: 17-28.
- [23] Ishaug-Riley S L, Crane-Knlge G M, Yaszemski M J, et al. Three-dimensional culture of rat calvarial osteoblasts in porous biodegradable polymers[J]. *Biomaterials*, 1998, 19: 1405-1412.
- [24] 王虎, 路来金. 壳聚糖/PLGA 乳化膜预防鸡趾屈肌腱粘连的实验研究[J]. *生物医学工程与临床*, 2007, 11(6): 426-429.
- Wang Hu, Lu Laijin. *Biomedical Engineering and Clinical Medicine*, 2007, 11(6): 426-429.
- [25] Hu X, Shen H, Yang F, et al. Preparation and cell affinity of micro-tubular orientation-structured PLGA (70/30) blood vessel scaffold[J]. *Biomaterials*, 2008, 29: 3128-3136.
- [26] 周炳华, 廖文波. 改性聚乳酸-羟基乙酸/I 型胶原复合支架与兔耳软骨细胞的细胞相容性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(3): 381-384.
- Zhou Binghua, Liao Wenbo. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2010, 14(3): 381-384.
- [27] 许尧祥, 李亚莉, 陈立强, 等. 壳聚糖微球/纳米羟基磷灰石/聚乳酸-羟基乙酸复合支架制备及其蛋白缓释 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(3): 452-456.
- Xu Yaoxiang, Li Yali, Chen Liqiang, et al. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2010, 14(3): 452-456.
- [28] Walter E, Dreher D, Kok M, et al. Hydrophilic poly (d, l-lactide-co-glycolide) microspheres for the delivery of DNA to human-derived macrophages and dendritic cells [J]. *J Control Release*, 2001, 76 (1-2): 149-168.
- [29] Lam X M, Duenas E T, Daugherty A L, et al. Sustained release of recombinant human insulin-like growth factor-I for treatment of diabetes[J]. *J Control Release*, 2000, 67(2-3): 281-292.
- [30] Zhang Y, Zhang Q Z, Zha L S, et al. Preparation, characterization and application of pyrene-loaded methoxy poly (ethylene glycol)-poly (lactic acid) copolymer nanoparticles [J]. *Colloid Polymer Sci*, 2004, 282(12): 1323-1328.
- [31] Manca M L, Loy G, Zaru M, et al. Release of rifampicin from chitosan, PLGA and chitosan-coated PLGA microparticles [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2008, 67: 166-170
- [32] Zheng X L, Kan B, Gou M L, et al. Preparation of MPEG-PLA nanoparticle for honokiol delivery *in vitro* [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 386: 262-267.
- [33] Zhang Y, Wu X H, Han Y R, et al. Novel thymopentin release systems prepared from bioresorbable PLA-PEG-PLA hydrogels [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 386: 15-22.
- [34] Mu C F, Balakrishnan P, Cui F D, et al. The effects of mixed MPEG-PLA/Pluronic[®] copolymer micelles on the bioavailability and multidrug resistance of docetaxel[J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 2371-2379.
- [35] 吴建锋, 於得红, 方超, 等. 甲氧蝶呤-聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米囊的制备及其体外释药的研究[J]. *中国医学杂志*, 2010, 45(2): 119-123.
- Wu Jianfeng, Yu Dehong, Fang Chao, et al. *The Medicine Magazine of China*, 2010, 45(2): 119-123.
- [36] 肖玉婷, 冷迪, 李翔, 等. 药用载体星状聚乳酸-羟基乙酸共聚物的合成与表征[J]. *沈阳药科大学学报*, 2010, 27(1): 11-14.
- Xiao Yuting, Leng Di, Li Xiang, et al. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2010, 27(1): 11-14.
- [37] 李彤. 可吸收聚乳酸-替硝唑抗菌缓释剂局部治疗牙周炎的临床研究[J]. *中国实用医药*, 2009, 4(14): 30-31.
- Li Tong. *China Practical Medical*, 2009, 4(14): 30-31.
- [38] 崔彦, 毕宏生, 王兴荣, 等. 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球防治增殖性玻璃体视网膜病变的安全性研究 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2006, 24(2): 208-212.
- Cui Yan, Bi Hongsheng, Wang Xingrong, et al. *Chinese Journal of Practical Ophthalmology*, 2006, 24(2): 208-212.
- [39] 叶艳平, 陈爱民. 聚消旋乳酸棒治疗骨骺骨折的临床研究[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2009, 24(6): 543-544.
- Ye Yanping, Chen Aimin. *Chinese Journal of Bone and Joint Injury*, 2009, 24(6): 543-544.
- [40] Ishihara T, Takahashi M, Higaki M, et al. Preparation and characterization of a nanoparticulate formulation composed of PEG-PLA and PLA as anti-inflammatory agents [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 385: 170-175.

(责任编辑 岳臣)