

生物医用抗菌性硅橡胶的研究进展

刘 芳, 胡 琛

(中南大学 粉末冶金国家重点实验室, 湖南 长沙 410083)



刘 芳

摘 要: 硅橡胶高分子材料具有优良的特性, 如耐高温、耐老化、透明度高, 并且无毒无味、机械性能以及生物相容性好, 因而广泛应用于生物学、医学等领域。然而随着医疗水平的提高, 人们对医用制品的要求也越来越严格。硅橡胶植入生物体后易造成相关细菌感染, 限制了其临床应用。生物研究表明, 通过表面改性和本体改性的方法, 在硅橡胶中添加抗菌剂, 可有效提高其抗菌性能, 抑制细菌的繁殖、防止二次感染的发生。通过对抗菌剂种类、含量等控制, 可以使加工成型的液体或者固体硅橡胶保持原有的硫化物和物理机械性能。通过总结国内外的研究成果, 分析了各种生物医用抗菌性硅橡胶材料, 对其制备工艺、抗菌性能和应用情况等进行了阐述, 同时也展望了新的研究思路。

关键词: 硅橡胶; 抗菌性; 表面改性; 本体改性

中图分类号: TQ333.93 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2016)04-0308-05

Research Development of the Biological Medical Silicone Rubber with Antimicrobial Properties

LIU Fang, HU Chen

(State Key Laboratory for Powder Metallurgy, Central South University, Changsha 410083, China)

Abstract: The polymer material of silicone rubber has good properties, such as heat resistance, aging resistance, high transparency, avirulence, odorless, excellent mechanical property and biocompatibility. These kinds of materials are widely used in biological and medical fields. However, with the improvement of health standards, the demands for medical products continue to increase. Implanted into organisms, silicone rubber is likely to get infected by germs, which limits the clinical application of the materials. Some biological researchers show that, added antibacterial agent by surface modification and ontology modification, the antimicrobial properties of silicone rubber increase obviously. The addition of the antibacterial agents can inhibit microbial growth and prevent secondary infection. Controlling the types and contents of the antibacterial agents, the molding liquid silicone rubber or solid silicone rubber can keep original vulcanization, physical and mechanical properties. In this paper, preparation technology, antibacterial properties and application of antibacterial silicon rubbers are summarized. A new research idea is also discussed.

Key words: silicone rubber; antibacterial property; surface modification; ontology modification

1 前 言

作为一种常用的高分子材料, 硅橡胶在我们生活中应用非常广泛, 尤其在生物学、医学领域。硅橡胶分子极性低, 具有一系列优良特性: 如耐高温、抗老化、透明度高、生物相容性好和抗凝血性能好, 并且无毒、无

味、具有良好的生理惰性。随着科学技术的飞速发展, 生物医用硅橡胶的品种不断增多, 分类和功能也越来越精细, 形成了系列制品。自从 1946 年有机硅聚合物作为保存血液的容器内壁可使血液凝固减缓, 而得到应用以来^[1], 20 世纪 60 至 70 年代期间, 国内外相继出现了很多硅橡胶作为人体植入材料和医疗制品的应用, 如人工颅骨、脑积水引流管的脑外科制品; 人工鼻梁、耳廓、耳膜的耳鼻喉科制品; 胸腔引流管; 人工肺薄膜、人工心瓣的胸外科制品, 以及人工乳房等极为普及的制品。

但是, 在一些使用条件要求高、标准极其严格的应用情况中, 由于硅橡胶材料表面易形成细菌感染的不足

收稿日期: 2015-01-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(51303214)

第一作者: 刘 芳, 女, 1973 年生, 副研究员, Email:

liufhn2002@csu.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2016.04.09

和缺陷,限制了其使用。如何使硅橡胶材料本身具有抗菌性,从而抑制细菌生长,则成为该领域目前的研究热点。20世纪70年代末80年代初,日本科学家就开始首次用银化合物直接添加到树脂中,制成了抗菌塑料。但由于材料性能下降、抗菌有效期短等原因,很难具有应用价值。为了解决这些问题,科学家们以硅橡胶为基体,添加各种种类的抗菌剂,制备出了具有优良特性的抗菌性硅橡胶。本文针对硅橡胶植入生物体后易造成相关细菌感染现象,分析阐述了目前常用的几种生物医用抗菌性硅橡胶材料,同时也展望了新的研究思路。

2 抗菌硅橡胶材料的制备方法

抗菌硅橡胶改性分为表面改性和本体改性,前者适用于短期接触型的抗菌性硅橡胶,后者适用于长期植入人体的抗菌性硅橡胶。

2.1 表面改性

表面改性分为物理涂覆和化学接枝,二者都可以提高材料表面的抗菌性能。这种方法所使用的抗菌剂量少,不影响或极小程度影响材料本体的性能。

丁鑫等^[2]利用 γ 射线辐射改性硅橡胶基体表面,并接枝偶联剂获得活性表面,从而大大增强了聚合物表面与抗菌涂层的结合力,制备出抗菌性能优异的Ag-PTFE复合抗菌涂层。其中偶联剂的使用,使原本作用力较弱的物理涂覆变为更强的化学键合力,同时抗菌性能并无下降,使制品的临床医用更加广泛。杨芷等^[3]研究碳离子对硅橡胶表面的改性效果,得到改性材料碳-硅橡胶。相比传统的硅橡胶材料,它既保持了硅橡胶的优良特性又改善了疏水性,使其具有更好的组织亲和力,同时也促进了材料表面组织细胞的增殖。

2.2 本体改性

在硅橡胶制备的过程中添加抗菌剂,形成本体改性的抗菌材料,能克服表面改性二次加工的缺点,抗菌性能更加持久。但由于抗菌剂直接加入本体中,导致硅橡胶物理性能产生变化,如力学性能下降,透明性变差等^[4-5],影响硅橡胶的使用性能。

Kunar P S等^[6]提到丙交酯-乙交酯聚合物(PLGA)在一定程度上既具有脂肪族聚酯聚乳酸(PLA)的力学性能又具有聚羟基乙酸(PGA)降解快的优点,还克服了PLA降解慢及PGA力学性能差的缺陷,植入硅橡胶中进行本体改造后增加了材料的机械性能、生物相容性和亲水性。

2.3 抗菌性硅橡胶制备方法及性能比较

表1对比了上述两种制备方法的优缺点。表面改性法中,抗菌剂使用量较少,但是,其工艺过程较复杂且

需要二次加工,同时因材料表面与组织接触,其较好的细胞亲和力易导致抗菌性能的退化。本体改性法工艺过程简单,抗菌性能持久,但是需大量的抗菌剂,导致材料机械性能下降,透明性变差。

表1 抗菌性硅橡胶制备方法及性能比较

Table 1 Comparison of preparation method and properties on antibacterial silicone rubber

Factor	Agent content	Process	Effect on property	Antibacterial time
Surface	Less	Complex	Little	Short
Ontology	More	Simple	Great	Long

3 抗菌硅橡胶材料的研究进展

添加到硅橡胶中常用的抗菌剂有无机抗菌剂、有机抗菌剂和复合型抗菌剂。

3.1 添加无机抗菌剂

无机抗菌剂是将无机抗菌成分与硅橡胶材料结合而制成的,抗菌广谱性好,并且其对硅橡胶本体物理性能影响不大。但无机抗菌剂与高分子材料相容性差,容易影响制品外观。无机抗菌剂分为两种,一种是将金属离子负载在载体上制成的金属离子型抗菌剂;另一种是利用陶瓷本身的特性,如纳米 TiO_2 等光催化性抗菌剂。

离子型抗菌剂最常见的是银、铜、锌、钛离子型抗菌剂,它缓慢释放出金属离子与带负电的微生物细胞膜接触时,库仑力使两者牢牢吸附。金属离子穿透细胞壁进入细胞内与巯基反应,破坏细胞合成酶的活性,使细胞丧失分裂增殖能力而死亡^[7]。同时金属离子杀灭菌体后能脱离,与其他菌体接触重复杀菌。因此离子型抗菌剂抗菌能力较为持久。目前使用最广泛的是银系抗菌剂,图1描述了材料中的银离子与菌体内蛋白质结合的

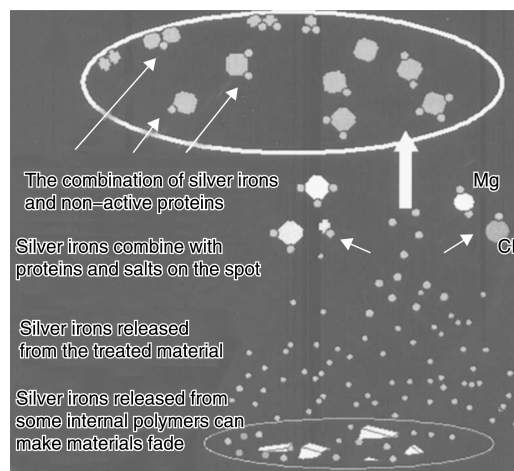


图1 Ag^+ 从经过处理的材料中释放出来后灭亡

Fig. 1 The process of Ag^+ released from materials to extinction

大致过程。但随着抗菌剂的加入, 抗菌材料透明性下降。防霉作用不足和成本高也是离子型抗菌剂的缺陷。

Kaali P 等^[8]在硅橡胶材料中添加银沸石, 大大提高了材料本身的抗菌性能, 并在菌体悬浮液中长期保持抑菌性能并具有良好的抗老化性。临床可用于植入体内的导管, 既提高了抗菌性能、减少了传染病的发病率又不影响本身引流、补液的作用。肖月等^[9]做了四针状氧化锌晶须抗菌剂对义齿软衬材料抗菌性能的初步研究。氧化锌的锌离子与细菌接触后, 可使其丧失增殖分裂能力而死亡; 同时氧化锌晶须尖端能够分解细菌残骸和其产生的毒素。抗菌试验结果显示在义齿软衬材料中加入氧化锌可以减少白色假丝酵母菌在材料表面的黏附, 可预防和治疗霉菌性义齿口炎, 更加促进软衬材料的广泛应用。

光催化型抗菌剂最常见的是纳米 TiO_2 抗菌剂, 在光照的条件下, TiO_2 与空气中的 O_2 、 H_2O 等发生一系列反应, 生成羟基自由基 ($\cdot\text{OH}$) 和原子氧 ($\text{O}_2^- \cdot$)。羟基自由基反应能较高, 能够将各种有机物氧化成 CO_2 和 H_2O ^[10]。同时, 纳米 TiO_2 在抗菌过程中仅作为催化剂, 理论上不消耗可重复使用, 具有持久的抗菌效果。与普通抗菌材料相比, TiO_2 光催化抗菌材料具有耐老化、耐高温、抗菌能力强和持续时间长等优点, 不存在银系抗菌剂的变色问题。对 TiO_2 抗菌剂进一步改性, 在其表面沉积银离子, 可以分离光生载流子从而生成载银纳米 TiO_2 。陈良建等^[11]在与鼠成纤维细胞 L929 作用的硅橡胶中加入载银纳米 TiO_2 , 使材料的抗菌能力显著提升, 经研究发现对生物细胞无毒性, 使细胞更好地黏附在硅橡胶表面。与普通钛系抗菌剂相比, 载银纳米 TiO_2 综合了离子型和光催化型抗菌剂的优点, 提高纳米 TiO_2 的光催化活性, 避免了普通载银系抗菌剂对材料颜色的影响, 又无需和传统钛系抗菌剂一样局限在紫外光照射条件下, 效果能够充分发挥。除了要考虑硅橡胶本身抗菌性能, 还要避免抗菌剂对材料本身机械强度的影响, 如粘结强度、拉伸强度、邵氏硬度等, 否则有可能造成硅橡胶在人体内扭曲变形甚至破裂。Taptim K 等^[12]在硅橡胶中加入纳米胶质溶液、载银沸石和异丁烯酸甲酯 ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$) 3 种抗菌剂, 测试硅橡胶机械性能的变化。研究表明载银沸石对硅橡胶材料机械性能提高最大, 而异丁烯酸甲酯的抗菌性能最好, 并且 3 种抗菌剂都轻微地增加了硅橡胶的固化时间。

3.2 添加有机抗菌剂

有机抗菌剂可以均匀地分散在材料表面, 开发技术成熟, 价格低廉, 可以有效地节约成本。但其在高温、高压、高机械强度的作用下容易分解丧失原有的抗菌

性, 有机抗菌剂一般分为化学合成抗菌剂和天然抗菌剂。

化学合成抗菌剂最常见的是抗生素, 在硅橡胶表面加入抗生素能够提高材料抗菌性。但与抗生素接触的细菌易产生抗药性, 使硅橡胶材料本身的抗菌性下降甚至消失, 因此抗生素硅橡胶一般作为短期接触型抗菌材料。Atarijabarzadeh S 等^[13]在硅橡胶中添加 3 种不同的抗菌剂: 苯甲酸钠 (NaB)、异噻唑啉酮 (DCOIT) 和对氨基苯甲酸 (PABA), 比较其对细菌生物膜的抑制作用。研究表明 DCOIT 维持了材料表面的疏水性, 抗菌效果最好; NaB 抑菌效果一般而对 PABA 不能抑制微生物生物膜的形成。因此可在硅橡胶中加入 DCOIT 来提高材料的抗菌性能, 从而抑制生物膜形成。邓华颀等^[14]探讨了在软衬材料中加入抗真菌类药物制霉菌素后对材料抗菌性的影响。抗菌性结果表明含有制霉菌素的软衬材料抗菌性明显大于无制霉菌素的材料; 当加入 6% 浓度时即可达到有效抑菌作用。然而由于药物半衰期的存在, 软衬材料中的制霉菌素在 6 天左右, 其抗菌效果开始衰退直至消失, 这也限制了临床研究的发展。石勇^[15]通过在颌面修复硅橡胶材料中加入生物抗菌肽 rHBD3 达到了抑菌的目的。抗菌试验显示 rHBD3 可以消除颌面修复体表面细菌的附着, 并且对细菌生成的生物膜也有较好的抑制作用, 对材料机械性能和色泽的影响也在可接受范围之内。加入抗菌肽后的颌面修复材料可修复因外伤和肿瘤造成的面部创伤, 并且能消除白色念珠菌等微生物的影响, 在口腔修复中也有所应用。

季铵盐也是化学合成抗菌剂的一种, 它的抗菌力强, 广谱抗菌, 方便易得, 用途广泛。季铵盐与菌体接触后吸附至菌体表面, 穿透细胞壁, 通过渗透压的变化与有机物的分解作用扰乱细胞膜的组成, 促使细胞内物质 (DNA 、 RNA) 泄漏, 进而使菌体死亡。高分子类季铵盐是将抗菌基团接枝在不溶性高分子载体上。基团集中在载体表面, 使得浓度变大, 杀菌时间变短, 效果提高^[16]。张昕等^[17]将聚乙烯亚胺通过偶联剂接枝在材料表面, 再对材料进行叔胺化和季铵化处理, 制得了载有抗菌性季铵盐基团不溶于水的抗菌材料, 可以用来对饮用水进行净化处理, 同时避免了抗菌剂中的高分子基团和水溶性小分子对水体产生二次污染^[18-19]。此外季铵盐还可以定点释放以达到对特殊部位抗菌的目的, 并且不伤害其他细菌。

壳聚糖抗菌剂在天然抗菌剂中较常见, 此抗菌剂具有持久的抗菌性, 无毒副作用, 具有良好的生物相容性, 与人体组织和血液不粘连, 不影响组织发育。庞凯敏等^[20]研究发现羟丙基壳聚糖添加量为 2% 时, 对硅橡

胶的力学性能无影响,并且使其有良好的抗菌能力,杀菌率达到95%以上,是添加在硅橡胶材料中的理想有机抗菌剂。

抗生素和季铵盐都是目前医疗中使用广泛的抗菌型硅橡胶添加材料。但抗生素容易滋生抗药性细菌,对人体也有一定的毒副作用,因此如何使用其他种类的化学合成抗菌剂来制备硅橡胶备受关注。由于季铵盐的生物相容性较差,天然抗菌活性较低,在酸性条件下才能显示抗菌活性,因此可以将壳聚糖与季铵盐结合起来制备成壳聚糖季铵盐,这种天然高分子改性产物兼具了前者良好的生物相容性和后者高杀菌效力的优点。

3.3 添加复合型抗菌剂

复合型抗菌剂主要包括有机-无机、无机-无机、有机-有机3种类型的复合方式,同时还可以利用复合抗菌材料母粒,母粒分为内核和包覆层,内核中载有抗菌基团,而包覆层可以改善硅橡胶的缓释能力并增加与生物细胞的亲和力,优化了抗菌剂的抗菌性。王新官等^[21]通过有机/无机抗菌剂对硅橡胶导尿管进行改性处理,成功抑制了绿脓杆菌生物膜的形成。机械性能试验和抗菌性试验表明硅凝胶涂层对其力学性能影响较小;复合改性提高了材料表面的亲水性,同时对绿脓杆菌的抑制率也有很大的提升,大大减少了生物膜的形成,符合临床医用标准。罗琴^[22]选用生物蛋白与聚氨酯制备出SFP/PU复合物,并加入抗菌广谱性好的银离子制成载银丝素/聚氨酯(SFP/PU/Ag)复合材料。试验结果表明只要控制好SFP、PU和Ag的比例,就可以对材料进行抗菌功能化,使其具有优异的物理和生物学性能,可以应用在医疗导管上和涂装在内置型医疗器械表面,有效防止院内感染、前景远大。

3.4 添加抗菌剂种类及性能比较

表2对比了上述3大类抗菌剂的优缺点:无机抗菌剂中银、铬、钛等其他一些离子系无机抗菌剂可以再生,从而起到持续杀菌作用,抗菌广谱性强,对材料的力学性能影响不大,但会降低透明度。有机抗菌剂的初始杀菌力强、杀菌即效和抗菌广谱性好,并且来源广泛、成本低廉,但是生物相容性和化学稳定性较差,对材料物理机械性能的影响较低。复合型抗菌剂优势在于

表2 添加抗菌剂种类及性能比较

Table 2 Comparison of species and properties on antibacterial agents

Factor	Cost	Process	Effect on property	Antibacterial property
Inorganic	Low	Simple	Little	Long
Organic	Low	Simple	Little	Efficient
Compound	High	Complex	Be better	Both

综合利用了无机抗菌剂抗菌性能持久和有机抗菌剂抗菌能力强的特点,对硅橡胶本体的机械性能和物理特性有所改善,是当下硅橡胶抗菌剂种类研究开发的热点。

4 结 语

如今硅橡胶制品数量、种类都在逐年增加,医用范围也越来越广,但在一些特定范围内的基础理论和临床技术还不成熟,有待继续研究开发。当疾病或者受伤导致组织内膜受到损伤之后,在愈合过程中表面容易发生粘黏,同时易滋生细菌(如金黄色葡萄球菌、变形杆菌等)和其他微生物(如病毒、立克次体、衣原体等)。将抗菌性硅橡胶放入受创组织内膜,能起到很好的隔离作用,防止愈合过程中的粘连,同时其抗菌效果又能抑制组织内细菌滋生,具有很高的研究价值。

低抗菌剂添加量是理想抗菌剂必不可少的要求,因此设计构建纳米级抗菌剂(如笼型倍半硅氧烷分子)可以增加可反应位点,更能将无机物的刚性、尺寸稳定性、热稳定性等特点与硅橡胶的弹性很好地结合起来,其必将成为抗菌硅橡胶材料研究的另一个重要发展方向。

参考文献 References

- [1] Yang Zhongwen(杨中文), Zhang Chengyan(张承焱). *Medical Silicone Rubber and Its Application in the field of biology*(医用硅橡胶及其在生物学领域的应用)[C]. Guangzhou: China Organic Fluorine and Silicone Material Industry Association, 2006: 49-57.
- [2] Ding Xin(丁鑫), Yang Chuan(杨传), Xu Liyang(许丽杨), et al. *Biomaterials*(生物材料学)[J], 2012, 33(28): 6 593-6 603.
- [3] Yang Zhi(杨芷). *Dissertation for Master*(硕士论文)[D]. Chongqing: Second Affiliated Hospital of Third Military Medical University, 2013.
- [4] Roth J, Albrecht V, Simon F, et al. *Langmuir* [J], 2008, 24(21): 12 603-12 611.
- [5] Narongrit S. *International Conference on Materials Processing Technology*[R]. THAILAND: Department of Commerce National Information Service, 2011.
- [6] Kumar P S, Ramakrishna S, Ramsaini T, et al. *Pharmazie* [J], 2006, 61(7): 613-617.
- [7] Miyamoto H. *Bioelectric Control* [J], 2010, 15(1): 15-19.
- [8] Kaali P, Stromber E, Momcilovic Dane, et al. *Polymer Degradation and Stability* [J], 2010, 95(9): 1 456-1 465.
- [9] Xiao Yue(肖月), Du Ying(杜滢), Wang Jianping(王健平), et al. *Huaxi Stomatology*(华西口腔医学杂志)[J], 2011, 29(4): 123-127.
- [10] Maneerate C. *Food microbiology*(食品微生物学)[BE/OL].

- (2006-10-11) [2014-11-15]. <http://www.journals.elsevier.com/food-microbiology/20061011/20061011.1123.html>
- [11] Chen Liangjian(陈良健), Huang Dongmei(黄冬梅), Zhang Sihui(张思慧), *et al.* *Journal of Central South University* [J], 2010, 41(2): 526-531.
- [12] Taptim K, Sombatsompop. *Journal of Vinyl and Additive Technology* [J], 2013, 19(2): 113-122.
- [13] Atarjiabarzadeh S, Stromberg E, Karlsson S. *International Biodeterioration and Biodegradation* [J], 2011, 12(1): 111-118.
- [14] Deng Huaji(邓华颀), Li Yuling(李玉玲), Tao Renchua(陶人川), *et al.* *Chinese Journal of Modern Medicine* [J], 2008, 18(19): 14-19.
- [15] Shi Yong(石勇). *Thesis for Doctorate* [D]. Xi'an: Dental Hospital Prosthodontics of Fourth Military Medical University, 2007.
- [16] Majumdar P. *Polymer* (聚合物) [EB/OL]. (2009-10-05) [2014-12-10] <http://www.journals.elsevier.com/polymer/20091005/200910500156.html>
- [17] Zhang Xin(张昕), Wu Xuedong(乌学东), Gao Baojiao(高保娇). *Applied Chemistry* [J], 2008, 25(12): 143-147.
- [18] Ingrid F. Stephan. *Water Research* (水质研究) [EB/OL]. (2005-04-21) [2014-12-15]. <http://www.journals.elsevier.com/water-research/20050421/200504210143.html>.
- [19] Ashley. *Reproductive Toxicology* (生物毒理学) [EB/OL]. (2007-06-03) [2014-12-21]. <http://www.journals.elsevier.com/reproductive-toxicology/20070603/200706031121.html>.
- [20] Pang Kaimin(庞凯敏), Ding Xuejia(丁雪佳), Liu Yiyao(刘益遥), *et al.* (*Research on Hydroxypropyl Chitosan of Modified silicone rubber properties* (羟丙基壳聚糖改性硅橡胶性能研究) [R]. Shanghai: Beijing Chemical Technology University, 2013.
- [21] Wang Xinguan(王新官), Zhang Yu(张瑜), Liu Jun(刘峻), *et al.* *Silicone materials* (有机硅材料) [J], 2009, 23(3): 160-164.
- [22] Luo Qin(罗琴). *Dissertation for Master* (硕士论文) [D]. Chongqing: Chongqing University, 2013.

(编辑 盖少飞)