

# 植介入生物材料的结构、力学特性与生物效应

樊瑜波

(北京市生物医学工程高精尖创新中心;生物力学与力学生物学教育部重点实验室;高端植介入医疗器械优化设计与评测技术北京市重点实验室;北京航空航天大学 医工交叉创新研究院,医学科学与工程学院,生物与医学工程学院,北京 100091)

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.02.001

伴随着人口老龄化社会日益增长的需求,植介入医疗器械领域创新活跃。植介入生物材料的结构、力学特性及其与细胞组织的相互作用关系是决定内植物成败的关键,其蕴含的科学问题也日益受到学界的关注。

## 1 生物材料的结构与力学特性、结构仿生与生物材料创新

生物材料结构与其力学特性之间有密切关系。生物体在自然选择的过程中,演化出独特的结构和力学性质。通过模仿生物体的多级结构和材料合成过程,可形成一系列具有特殊力学性质的仿生生物材料。研究仿生生物材料的关键在于弄清材料的结构性能和力学之间的关系,即如何通过结构调控材料的力学行为,以及如何通过力学调控材料的结构性能。

近年来,通过模仿生物体多级结构以获得具有特殊力学性质的结构和功能材料成为一个重要的课题。研究者通过模仿生物体的分子、纳米、微米和宏观结构,极大地改善了材料的力学强度、韧性、黏附性、润滑特性、刺激响应特性以及其它力学相关的特性。例如,通过模仿贝壳珍珠层独特的多尺度、多层次“砖-泥”组装结构,研制出轻质高强韧有机-无机复合材料。这类材料能够通过其独特的结

构和化学组成,使材料内的应力、应变分布均匀化,进而避免材料的过早断裂。

仿生物材料的另一个重要目标是构建模仿人体组织和细胞力学性质的材料,用于调控人体内生理过程和疾病的治疗。例如,红细胞独特的“双凹圆盘”形状赋予其极好的变形能力,使得其能轻易通过毛细血管。模仿红细胞的变形能力和通过性,可以帮助研究者开发具有红细胞替代功能和药物递送功能的人工红细胞材料。通过模仿细胞外基质的刚度、黏弹性和黏塑性等力学性质,能够改变细胞的增殖分化行为,进而影响组织的形成和重建过程,在肿瘤生物学和再生医学等领域具有重要的价值。例如,将传统弹性水凝胶通过分子结构调控改造成具有黏弹性的材料,能够改变间充质干细胞的分化方向,促进细胞的成骨向分化。为了模仿肌肉锻炼增强过程,研究者开发了力学刺激增强水凝胶,其中凝胶在受到外力刺激的过程中分子断裂产生“力致自由基”,引发水凝胶单体的进一步聚合反应,达到在外力不断刺激下持续增强。

本研究团队通过结合纳米相分离技术和微球制备技术,开发了具有仿天然细胞外基质纳米纤维结构和微孔结构的可注射水凝胶,并通过体内外实验证实仿生的层级微纳结构能够有效促进骨组织再生。

收稿日期:2022-04-20;修回日期:2022-04-23

基金项目:国家自然科学基金项目(U20A20390,11827803)

通信作者:樊瑜波,教授,博士生导师,E-mail: yubofan@buaa.edu.cn

## 2 生物材料力学特性调节宿主免疫反应与巨噬细胞极化

生物材料在植入体内后会产生一系列宿主免疫响应,其过程可以简述为体内蛋白等生物大分子非特异性吸附至植入体表面,诱导宿主单核细胞与中性粒细胞黏附与聚集,进而通过释放细胞因子与趋化因子招募巨噬细胞、成纤维细胞以及肌成纤维细胞至材料外周,随着时间推移触发形成大量微血管与异物巨细胞,最终形成肉芽组织与胶原纤维囊。宿主响应决定了植介入体在体内的功能长期保持,局部炎症与纤维化,以及组织修复与再生效果。宿主免疫相关细胞的骨架蛋白与黏附蛋白能够通过感知植入材料力学特性调节自身免疫功能。例如,成纤维细胞等可以通过应力纤维与肌动蛋白的重新装配黏附在生物材料表面,基质刚度的增加有利于成纤维细胞的黏附和应力纤维的表达。然而,髓系来源具有高运动能力的细胞,如巨噬细胞和中性粒细胞不具有应力纤维。巨噬细胞依靠快速重聚与解离的黏着斑和伪足进行迁移、吞噬以及感知力学作用。植入材料的基底刚度对巨噬细胞功能具有显著影响。Blakney 等研究发现,提高聚乙二醇-RGD(PEG-RGD)水凝胶的刚度会加重宿主异物反应,并且增加外周形成的胶原纤维胶厚度。虽然基质刚度对巨噬细胞的功能调控起到关键作用,然而力学转导分子机制仍尚不明确,近期吸引了一些系列的研究。

生物材料的表面形貌与拓扑结构会显著影响巨噬细胞与材料间的相互作用,从而调节巨噬细胞的形状与黏附行为来调控巨噬细胞的功能。Takebe 等将巨噬细胞培养于不同方法处理的纯钛表面,巨噬细胞的黏附力随粗糙度增加而增加,并且提高了BMP-2表达,有利于材料表面的骨形成。此外,表面粗糙度的增加也导致促炎因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 和趋化因子MCP-1、MIP-1 $\alpha$ 的表达。虽然已有研究表明生物材料的表面形貌与拓扑结构对巨噬细胞的影响,然而三维空间可以更好模拟体内生长环境,这是值得进一步研究的问题。例如,Sussman 等对使用34  $\mu\text{m}$ 的小孔径和160  $\mu\text{m}$ 大孔径的聚羟基乙基甲基丙烯酸乙酯(p-HEMA)三维多孔支架对巨噬细胞极化进行研究。结果发现,34  $\mu\text{m}$ 多孔支

架中的M1型巨噬细胞表达率提高63%,然而提高了新生血管密度和加快基质重塑。

本研究团队针对生物材料植入引起的异物反应研发了具有免疫调节功能的复合材料与功能性涂层。首先,研发基于天然与人工合成聚合物乳化静电纺丝技术促进组织与材料整合,提高材料生物相容性减轻异物反应。在此基础上,开发基于丝素蛋白层层自组装技术构建的表面涂层,调控材料的分解与降解,提高材料生物相容性减轻异物反应。进一步,开发基于丝素涂层“桥接”白介素4等功能性大分子的化学修饰技术,通过调控巨噬细胞极化赋予静电纺丝支架免疫调节功能减轻异物反应。近期,还通过细胞膜仿生涂层技术构建具有“伪装”效果的脂质体涂层,可以有效调控巨噬细胞极化降低异物反应。通过结合纳米相分离技术和微球制备技术,开发具有仿天然细胞外基质纳米纤维结构和微孔结构的可注射水凝胶,并通过体内外实验证实仿生的层级微纳结构能够有效促进骨组织再生。

生物材料结构与其力学特性之间有紧密相关,生物材料力学特性、表面结构、粗糙度以及三维内部空间结构等对于宿主固有免疫反应与炎症响应程度有重要的影响,特别是对主要参与细胞-巨噬细胞的功能可塑性具有显著性影响。充分理解与挖掘植介入材料结构及力学特性对巨噬细胞极化作用的影响规律,不仅有利于改善材料植入的异物反应与纤维化,同时也有助于优化生物材料力学特性,反哺设计新型力学与结构的功能生物材料参与免疫调控,服务于组织修复与再生。

### 参考文献:

- [1] BI XW, LI LIH, MAO ZN, *et al.* The effects of silk layer-by-layer surface modification on the mechanical and structural retention of extracellular matrix scaffolds [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(14): 4026-4038.
- [2] BLAKNEY AK, SWARTZLANDER MD, BRYANT SJ. The effects of substrate stiffness on the *in vitro* activation of macrophages and *in vivo* host response to poly(ethylene glycol)-based hydrogels [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2012, 100(6): 1375-1386.
- [3] CHAUDHURI O, GU L, KLUMPERS D, *et al.* Hydrogels with tunable stress relaxation regulate stem cell fate and activity [J]. *Nat Mater*, 2016, 15(3): 326-334.
- [4] DOSHI N, ZAHR AS, BHASKAR S, *et al.* Red blood cell-

- mimicking synthetic biomaterial particles [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(51): 21495-21499.
- [ 5 ] HOU S, NIU X, LI L, *et al.* Simultaneous nano-and microscale structural control of injectable hydrogels via the assembly of nanofibrous protein microparticles for tissue regeneration [J]. Biomaterials, 2019, 223: 119458.
- [ 6 ] KLEIN EA, YIN L, KOTHAPALLI D, *et al.* Cell-cycle control by physiological matrix elasticity and *in vivo* tissue stiffening [J]. Curr Biol, 2009, 19(18): 1511-1518.
- [ 7 ] LEPORA NF, VERSCHURE P, PRESCOTT TJ. The state of the art in biomimetics [J]. Bioinspir Biomim, 2013, 8(1): 013001.
- [ 8 ] LI LH, LIANG YB, WANG GH, *et al.* *In vivo* disintegration and bioresorption of a nacre-inspired graphene-silk film caused by the foreign-body reaction [J]. Science, 2020, 23(6): 101155.
- [ 9 ] MATSUDA T, KAWAKAMI R, NAMBA R, *et al.* Mechanoresponsive self-growing hydrogels inspired by muscle training [J]. Science, 2019, 363(6426): 504-508
- [ 10 ] PIXLEY FJ. Macrophage migration and its regulation by CSF-1 [J]. Int J Cell Biol, 2012, 2012: 501962.
- [ 11 ] QIAN Y, LI LH, SONG Y, *et al.* Surface modification of nanofibrous matrices via layer-by-layer functionalized silk assembly for mitigating the foreign body reaction [J]. Biomaterials, 2018, 164: 22-37.
- [ 12 ] REFAI AK, TEXTOR M, BRUNETTE DM, *et al.* Effect of titanium surface topography on macrophage activation and secretion of proinflammatory cytokines and chemokines [J]. J Biomed Mater Res A, 2004, 70(2): 194-205.
- [ 13 ] SRIDHARAN R, CAMERON AR, KELLY DJ, *et al.* Biomaterial based modulation of macrophage polarization: A review and suggested design principles [J]. Mater Today, 2015, 18(6): 313-325.
- [ 14 ] SUSSMAN EM, HALPIN MC, MUSTER J, *et al.* Porous implants modulate healing and induce shifts in local macrophage polarization in the foreign body reaction [J]. Ann Biomed Eng, 2014, 42(7): 1508-1516.
- [ 15 ] TAKEBE J, CHAMPAGNE C, OFFENBACHER S, *et al.* Titanium surface topography alters cell shape and modulates bone morphogenetic protein 2 expression in the J774A. 1 macrophage cell line [J]. J Biomed Mater Res A, 2003, 64(2): 207-216.
- [ 16 ] WEGST UGK, BAI, H, SAIZ E, *et al.* Bioinspired structural materials [J]. Nat Mater, 2015, 14(1): 23-36.
- [ 17 ] YANG LB, LIN XB, ZHOU J, *et al.* Cell membrane-biomimetic coating via click-mediated liposome fusion for mitigating the foreign-body reaction [J]. Biomaterials, 2021, 271: 120768.