



一种聚氨酯微孔薄膜医用补片表层材料的制备及其性能研究*

田晨旭¹, 罗 锋¹, 李洁华¹, 何学令^{2△}

1. 四川大学高分子科学与工程学院(成都 610065); 2. 四川大学学报(医学版)编辑部(成都 610041)

【摘要】目的 本研究拟制备一种具有微孔结构的聚氨酯(polyurethane, PU)薄膜的医用补片表层材料, 并对PU微孔薄膜的材料学特性和生物学性能进行评价, 以期提升盆底修复补片材料的临床适用性。**方法** 采用PU预聚体发泡技术制备表面具有微孔结构的PU薄膜, 通过调节最佳PU预聚体异氰酸根指数(R 值)和发泡环境相对湿度(relative humidity, RH), 制备PU微孔薄膜。采用扫描电子显微镜观察PU微孔薄膜表面形貌, 利用红外光谱、拉曼光谱和水接触角分析PU微孔薄膜的化学结构亲水性; 体外评价PU微孔薄膜浸提液对L929小鼠成纤维细胞增殖的影响, 并观察PU微孔薄膜对L929小鼠成纤维细胞黏附和形态的影响和对RAW264.7小鼠单核巨噬细胞的影响; 使用Sprague Dawley(SD)大鼠评价PU微孔薄膜的体内免疫反应和组织再生。**结果** PU预聚体 R 值=1.5, 发泡环境RH=70%时PU薄膜形成明显的微孔, 且均匀致密; 与PU薄膜相比较, PU微孔薄膜的化学结构无明显改变, 其水接触角 $[(55.7\pm 1.5)^\circ]$ 低于PU薄膜 $[(69.5\pm 1.7)^\circ]$ 和聚丙烯(polypropylene, PP)的水接触角 $[(104.3\pm 2.2)^\circ]$ ($P<0.05$), 显示出较强的亲水性; PU微孔薄膜浸提液具有良好体外生物相容性, 可促进L929小鼠成纤维细胞增殖, 同时PU微孔薄膜表面形态有利于L929小鼠成纤维细胞的黏附, 细胞呈铺展生长, 其表面形貌可以抑制RAW264.7小鼠单核巨噬细胞肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 分泌, 促进IL-10、IL-4分泌, 与24 h相比较, 培养72 h时PU薄膜组和PU微孔薄膜组TNF- α 、IL-1 β 表达水平降低, 且低于PP薄膜组($P<0.05$); 其中, PU微孔薄膜组TNF- α 和IL-10表达水平降低最明显; 而IL-10、IL-4表达水平增加, 且高于PP薄膜组($P<0.01$), 其中, PU微孔薄膜组IL-4表达水平增加最显著。PU微孔薄膜植入体内后植入微环境炎症较轻, 未见明显的纤维囊形成, 植入后60 d, PU微孔薄膜部分降解, 膜中央出现大量的胶原纤维生长和肌肉形成。**结论** PU微孔薄膜具有良好的亲水性和生物相容性, 其表面形貌可调节增加细胞的黏附、调控RAW264.7小鼠单核巨噬细胞的功能以及促进组织修复, 为女性盆底修复重建补片材料的设计提供了新思路。

【关键词】 聚氨酯微孔薄膜 表面形貌 调控 免疫微环境 生物相容性

Preparation and Performance of a Novel Polyurethane Microporous Film on Polypropylene Medical Mesh Surface

TIAN Chenxu¹, LUO Feng¹, LI Jiehua¹, He Xueling^{2△}. 1. College of Polymer Science and Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China; 2. Editorial Office of Journal of Sichuan University (Medical Sciences), Sichuan University, Chengdu 610065, China

△ Corresponding author, E-mail: hxlscu@126.com

【Abstract】 Objective This study aims to develop a medical patch surface material featuring a microporous polyurethane (PU) membrane and to assess the material's properties and biological performance. The goal is to enhance the clinical applicability of pelvic floor repair patch materials. **Methods** PU films with a microporous surface were prepared using PU prepolymer foaming technology. The films were produced by optimizing the PU prepolymer isocyanate index (R value) and the relative humidity (RH) of the foaming environment. The surface morphology of the PU microporous films was observed by scanning electron microscopy, and the chemical properties of the PU microporous films, including hydrophilicity, were analyzed using infrared spectroscopy, Raman spectroscopy, and water contact angle measurements. *In vitro* evaluations included testing the effects of PU microporous film extracts on the proliferation of L929 mouse fibroblasts and observing the adhesion and morphology of these fibroblasts. Additionally, the effect of the PU microporous films on RAW264.7 mouse macrophages was studied. Immune response and tissue regeneration were assessed *in vivo* using Sprague Dawley (SD) rats. **Results** The PU films exhibited a well-defined and uniform microporous structure when the R value of PU prepolymer=1.5 and the foaming environment RH=70%. The chemical structure of the PU microporous films was not significantly altered compared to the PU films, with a significantly lower water contact angle $[(55.7\pm 1.5)^\circ]$ compared to PU films $[(69.5\pm 1.7)^\circ]$ and polypropylene (PP) $[(104.3\pm 2.5)^\circ]$, indicating superior hydrophilicity. The extracts from PU microporous films demonstrated good *in vitro* biocompatibility, promoting the proliferation of L929 mouse fibroblasts. The surface morphology of the PU microporous films facilitated fibroblast adhesion and spreading. The films also inhibited the secretion of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin (IL)-1 β by RAW264.7 macrophages while enhancing IL-10 and IL-4 secretion. Compared to 24 hours, after 72 hours of culture, the expression levels of TNF- α and IL-1 β were reduced in both the PU film and PU microporous film groups and were

* 国家自然科学基金(No. 52173287)和高分子材料工程国家重点实验室自主课题经费(No. sklpme2022-2-07)资助

△ 通信作者, E-mail: hxlscu@126.com

出版日期: 2024-07-20

significantly lower than those in the PP film group ($P < 0.05$), with the most notable decreases observed in the PU microporous film group. IL-10 and IL-4 levels increased significantly in the PU microporous film group, surpassing those in the PP film group ($P < 0.01$), with the most pronounced increase in IL-4. The PU microporous film induced mild inflammation with no significant fibrous capsule formation *in vivo*. After 60 days of implantation, the film partially degraded, showing extensive collagen fiber growth and muscle formation in its central region. **Conclusion** The PU microporous film exhibits good hydrophilicity and biocompatibility. Its surface morphology enhances cell adhesion, regulates the function of RAW264.7 macrophages, and promotes tissue repair, offering new insights for the design of pelvic floor repair and reconstruction patch materials.

【Key words】 Polyurethane microporous films Surface morphology Modulation Immunological microenvironment Biocompatibility

女性盆底功能障碍性疾病(pelvic floor dysfunction, PFD)是严重影响中老年女性日常生活的常见病症,在PFD临床手术中,盆底修复补片被广泛用作盆底功能重建的主要材料之一^[1-2]。聚丙烯(polypropylene, PP)是一种高模量疏水表面的高分子材料,因其优异的物理化学性而成为腹壁缺损、疝修补和盆腔器官脱垂手术中最常用的一种不可降解的合成补片材料^[3]。然而,尽管PP具有优良的物理化学性能,但其生物相容性存在一定的局限性,可能引发多种并发症,如阴道分泌物增多、感染和阴道流血,甚至会出现补片的侵蚀、暴露和组织感染等问题^[4]。同时,生物材料植入宿主体内后一个常见问题是可能会引发不良的免疫反应^[5],这将进一步加剧PP在体内引起的炎症组织破坏、纤维包裹等,从而影响组织修复。因此,提高生物材料的生物相容性对于减少免疫发生、促进组织修复至关重要。

理想的组织工程和再生医学生物材料的设计目标是避免免疫反应发生,为生物材料组织修复提供良好的免疫微环境^[6]。巨噬细胞是机体内一种重要的免疫细胞,是炎症调节和组织再生的重要参与者。巨噬细胞具有动态和可塑性的表型,能够随着微环境的变化呈现不同的功能,如由促炎M1表型转化为促再生M2表型^[7-8]。巨噬细胞表型之间失衡和M1-M2转换失调可造成慢性炎症和再生不良,最终导致生物材料植入失败^[9]。越来越多的研究表明,生物材料的硬度、表面形貌等物理特性主动通过调控巨噬细胞的功能和表型调节材料-细胞免疫微环境,促进组织再生^[10-11]。

聚氨酯(polyurethane, PU)作为一种经典的多嵌段共聚物,不仅具有良好的生物相容性和低免疫性,而且具有模量可调、可成孔等优势。研究人员可通过分子设计引入不同的软硬段,从而获得具有不同力学性能的材料,并应用于不同的组织修复^[12-13]。

本研究旨在利用PU预聚体发泡技术构建具有微孔结构的PU薄膜,改善PP的生物相容性和材料形貌,通过提高细胞相容性并主动调节巨噬细胞表型,减少补片植

入引起的并发症,并为探索新型盆底修复补片的制备策略奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物和细胞

L-929小鼠成纤维细胞和RAW264.7小鼠单核巨噬细胞(四川大学高分子学院实验室保存),36只3月龄SD大鼠(250~280 g,雌雄不拘),购自四川大学实验动物中心[生产许可证编号SCXK(川)2018-026]。本研究严格遵守四川大学华西医院动物中心伦理委员会的要求,批准号20240221049。

1.1.2 主要试剂

聚碳酸酯二元醇(PCDL1000)、六-亚甲基二异氰酸酯(HDI)(南通大鸿化工有限公司);聚丙烯(兰州石化有限公司);(DMEM High Glucose培养基(Gibco);胎牛血清(Thermo);噻唑蓝溴化四唑(MTT)、二甲基亚砜(DMSO)、多聚甲醛、苏木素染色液、伊红染色和Masson染色液均购自Solarbio公司;肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-10和IL-4 ELISA检测试剂盒均购自eBioscience公司。

1.1.3 主要仪器

Apereo S Hi Voc场发射扫描电子显微镜(美国Thermo), DSA 30M水接触角测试仪(德国Krüss),激光共聚焦拉曼光谱仪(英国Renishaw),iN10MX红外光谱(美国Thermo);二氧化碳培养箱(美国Thermo);酶标仪(美国Thermo);吸入麻醉机(深圳瑞沃德);切片机(德国Leica),包埋机(德国Leica),生物显微镜(日本Olympus)。

1.2 研究方法

1.2.1 PU微孔薄膜结构的制备与结构表征

将200.00 g PCDL加入带有回流装置的反应器中,95 °C真空干燥2 h后,加入25.28 g HDI和50.56 mg有机钼催化剂。70~95 °C预聚合反应2.5 h,期间连续机械搅

拌。将得到的预聚物溶解在100 mL丁酮中备用。

制备不同的异氰酸根指数(R 值)的PU预聚体,溶解在低沸点的丁酮中,配制成固含量为45%的溶液,采用微量注射器将100 μL 的PU预聚体溶液涂覆在干净的玻璃基板上,置于密闭环境下,调节不同的湿度环境,进行发泡成孔(约1 min);取出玻璃基板并在室温下干燥,制成表面具有微孔结构的PU薄膜。

为了确定PU微孔薄膜的化学结构,采用ATR-FTIR和Raman对PU薄膜和PU微孔薄膜进行了测试。采用扫描电子显微镜观察PU薄膜的微结构。利用共焦拉曼光谱仪选用点扫描static模式,用532 nm波长线性激光,光栅2 400 grooves/mm,激光功率为50%,扫描范围400 ~ 3 200 cm^{-1} ,红外光谱的全反射模式,扫描范围400 ~ 3 400 cm^{-1} 表征PU薄膜的化学结构。

1.2.2 PU微孔薄膜的亲水性表征

为研究PU微孔薄膜的表面亲水性,利用水接触角测试仪测定了不同结构PU微孔薄膜的室温静态水接触角,以PP薄膜为对照样。取4 μL 去离子水滴在薄膜表面,测定水滴在薄膜上形成的角度即为薄膜的水接触角,每种样品测试5次,取平均值。

1.2.3 PU微孔薄膜对体外细胞增殖的影响

参照国家标准中的方法^[14]制备PU微孔薄膜浸提液,并使用国家标准中的MTT法^[15]检测微孔薄膜对L929小鼠成纤维细胞增殖的影响。以含10%胎牛血清的DMEM培养基为空白对照。用含10%胎牛血清的DMEM培养基浸提PP薄膜、PU薄膜和PU微孔薄膜样品,浸提液用含10%胎牛血清的DMEM培养基进行稀释,将体积分数10%、1%、0.1%的浸提液与L929小鼠成纤维细胞共培养24 h后吸去孔板中培养液,每孔加入20 μL 的MTT溶液(5 mg/mL),于37 $^{\circ}\text{C}$ 继续培养4 h后吸去MTT溶液,每孔加入100 μL DMSO,轻轻震荡使细胞中甲臞充分溶解,酶标仪(波长492 nm)测定孔板中各孔光密度(OD)值,设空白对照组,以 $\text{OD}_{\text{样品}}/\text{OD}_{\text{对照}} \times 100\%$ 计算各组细胞相对空白对照组的增殖率。

1.2.4 PU微孔薄膜对细胞黏附及形态的影响

为了进一步评价PU微孔薄膜的拓扑结构对细胞行为的影响,利用扫描电子显微镜(SEM)观察L929成纤维细胞在PU微孔薄膜上的黏附和形态情况。将PU薄膜裁剪成1 cm \times 1 cm大小,每组3个平行样,以PP薄膜为对照样。将经灭菌处理的薄膜样品平铺于24孔板底,将L929小鼠成纤维细胞以 4×10^4 个/孔接种于薄膜表面,于37 $^{\circ}\text{C}$ 、体积分数5% CO_2 细胞培养箱中培养24 h后移除培养基, PBS清洗3次,用2.5%的戊二醛溶液固定过夜,梯度

酒精脱水后用离子溅射仪进行喷金处理,扫描电镜观察细胞的形态、黏附和生长情况。

1.2.5 PU微孔薄膜对巨噬细胞表型的影响

为了进一步观察PU微孔薄膜表面形貌对巨噬细胞表型的影响,本研究将RAW264.7细胞接种在PP薄膜、PU薄膜、PU微孔薄膜表面,采用ELISA方法同时检测培养液中TNF- α 、IL-1 β 、IL-10和IL-4表达水平。将PU薄膜裁剪成1 cm \times 1 cm大小,以PP薄膜为对照样,每组6个平行样。无菌薄膜样品平铺于24孔板底部,将RAW264.7小鼠单核巨噬细胞以 2×10^5 /孔接种于薄膜表面于37 $^{\circ}\text{C}$ 、体积分数5% CO_2 培养24、72 h后收集培养液,采用ELISA试剂盒检测RAW264.7小鼠单核巨噬细胞TNF- α 、IL-1 β 、IL-10和IL-4表达水平。

1.2.6 PU微孔薄膜体内植入反应评价

将PU微孔薄膜裁剪成5 mm \times 5 mm大小,以PP薄膜为对照样。24只大鼠随机分为2个组(PP薄膜补片组和PU微孔薄膜补片组),每组12只。经1%异氟烷吸入麻醉大鼠,背部脱毛、消毒后背部切开3个长约6 mm的切口,钝性分离皮下筋膜和肌肉,按分组将PP薄膜和PU微孔薄膜补片平铺埋植于背部肌肉后,缝合皮肤消毒。分别在植入肌肉15、30、60 d后,取出材料及其周围肌肉组织,进行HE染色和Masson染色。

1.3 统计学方法

采用Excel和SPSS 25.0对数据进行统计学分析。定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用ANOVA方差分析,两组间比较采用Dunnnett- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 湿度和 R 值对PU微孔薄膜结构的影响

使用 R 值为1.5的PU预聚体,在相对湿度为30%、50%、70%和90%进行发泡,观察PU薄膜表面成微孔形成情况。结果发现,相对湿度为30%时,PU薄膜表面未形成明显的微孔,当相对湿度增加到50%时,PU薄膜表面开始出现一些不规则的凹陷;而当相对湿度增加到70%时,PU薄膜表面形成了明显的微孔;当相对湿度继续增加到90%时,PU薄膜表面的微孔开始塌陷,微孔数量减少(图1)。

随后,在相对湿度为70%条件下,观察 R 值分别为1.5、1.7和2.0时PU预聚体的发泡情况。结果显示,当 R 值为1.5和1.7时,PU薄膜表面均有不同数量的微孔形成,其中, R 值为1.5时,形成的微孔较均匀且致密。当 R 值为2.0时,PU薄膜表面未出现明显的微孔(图2)。

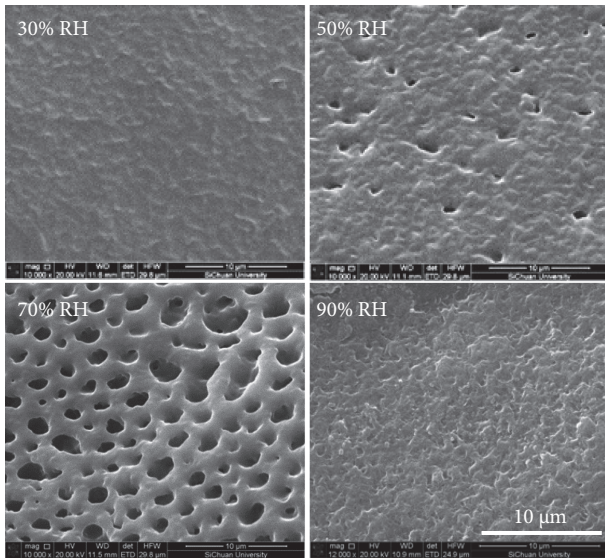


图 1 R值为1.5时不同湿度对PU薄膜微孔形成的影响

Fig 1 The effects of different relative humidity (RH) levels on the formation of micropores in PU membrane at R=1.5

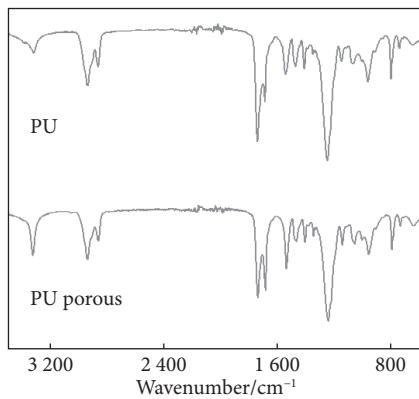


图 3 ATR-FTIR分析PU微孔薄膜的化学结构

Fig 3 ATR-FTIR analysis of the chemical structure of PU microporous membrane

采用水接触角检测了PU微孔薄膜的亲水性。结果显示,表面光滑的PU薄膜水接触角为(69.5 ± 1.7)°, 低于PP薄膜的水接触角(104.3 ± 2.2)°, $P < 0.01$; 而且表面具有微孔结构的PU薄膜具有更低的水接触角(55.7 ± 1.5)°, 提示PU微孔薄膜表面的亲水性优于PP薄膜($P < 0.01$)(图4)。

2.3 PU微孔薄膜的对体外细胞增殖的影响

不同体积分数浸提液与L929成纤维细胞共培养24 h后, 结果发现, 体积分数10%的PU薄膜和PU微孔薄膜浸提液对L929成纤维细胞形态无明显影响, 细胞增殖率分别为(98.3 ± 4.8)%和(109.2 ± 5.9)%; PP薄膜浸提液培养的L929成纤维细胞部分变圆, 细胞增殖率(75.3 ± 5.6)%, 与PU薄膜和PU微孔薄膜浸提液组相比, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。体积分数1%和0.1%的PP薄膜、PU薄膜和PU微孔薄膜浸提液对细胞形态均无明显影响, 体积分数1%的PP薄膜浸提液组细胞增殖率接近空白对照组, 而

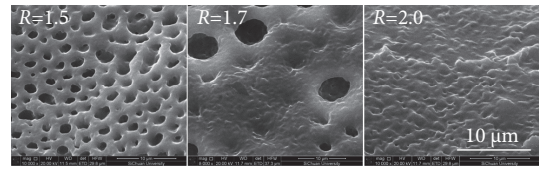
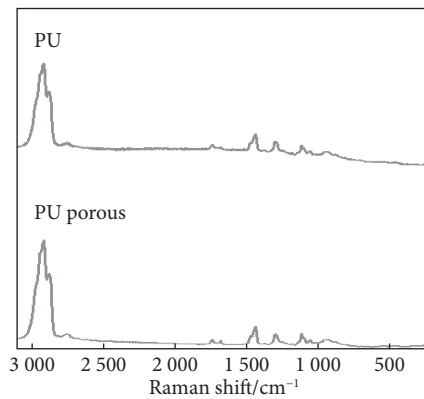


图 2 相对湿度为70%时不同R值对PU薄膜微孔形成的影响

Fig 2 The effects of different R values on the formation of micropores in PU membrane at 70% RH

2.2 PU微孔薄膜的本体化学结构及亲水性检测

结果显示, 在红外谱图中分别在3 317 cm^{-1} (N-H)、1735 cm^{-1} (C=O)、1680 ~ 1530 cm^{-1} (O=C-N)、1538 cm^{-1} (N-H)和1272 cm^{-1} (C-O-C)处出现了PU的特征吸收峰(图3左)。Raman点扫描曲线显示, 分别在2 962 cm^{-1} (CH₃)、1457 cm^{-1} (CH₂)处出现了PU的特征峰(图3右)。同时发现PU薄膜和PU微孔薄膜之间本体化学结构无明显差异。



PU薄膜和PU微孔薄膜浸提液组细胞增殖率均高于空白对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 体积分数0.1%的PP薄膜、PU薄膜和PU微孔薄膜浸提液细胞的增殖率均

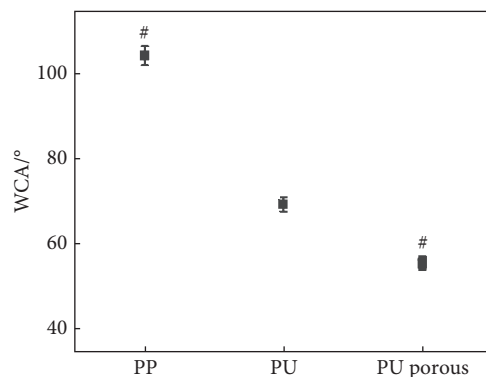


图 4 Raman检测3种薄膜的亲水性

Fig 4 Raman analysis of hydrophilicity of the 3 kinds of membranes

WCA: water contact angle. # $P < 0.01$, vs. PU. $n = 6$.

高于空白对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果表明,PU薄膜和PU微孔薄膜浸提液有促进L929成纤维细胞生长的作用(图5)。

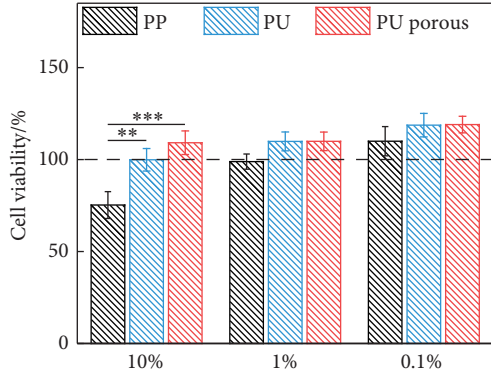


图 5 不同体积分数的薄膜浸提液对体外L929成纤维细胞增殖的影响
Fig 5 The effect of different volume fractions of microporous membrane extracts on the proliferation of L929 fibroblasts *in vitro*
** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. $n = 3$. The dashed line indicates blank control (100% in cell viability).

2.4 PU微孔薄膜对体外细胞黏附和形态的影响

PP薄膜组L929成纤维细胞呈圆形生长,黏附面积较小,PU薄膜组和PU微孔薄膜组L929成纤维细胞呈铺展生长,表现出明显的纺锤形,黏附面积明显增加。其中,PU微孔薄膜组L929成纤维细胞在微孔间呈现跨孔自由生长。结果表明,PU微孔薄膜对L929成纤维细胞的黏附、形态有明显影响(图6)。

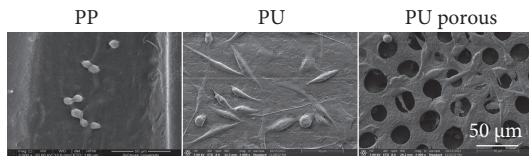


图 6 PU微孔薄膜对L929成纤维细胞黏附和形态的影响
Fig 6 The effect of PU microporous membrane on the adhesion and morphology of L929 fibroblasts

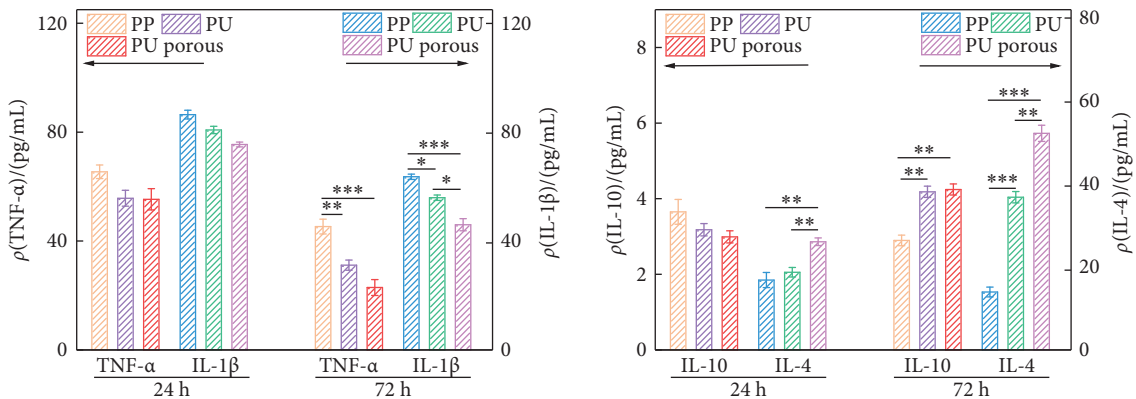


图 7 PU微孔薄膜对RAW264.7细胞功能的影响
Fig 7 The effect of PU microporous membrane on the function of RAW264.7 cells

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. $n = 3$.

2.5 PU微孔薄膜对体外巨噬细胞功能的影响

培养24 h, PP薄膜组TNF- α 、IL-1 β 和IL-10表达水平均高于PU薄膜组和PU微孔薄膜组,但无明显差异($P > 0.05$),而PU微孔薄膜组IL-4表达水平高于PP薄膜组和PU薄膜组($P < 0.01$)。与24 h相比较,培养72 h时PU薄膜组和PU微孔薄膜组TNF- α 、IL-1 β 表达水平降低,且低于PP薄膜组($P < 0.05$);其中,PU微孔薄膜组TNF- α 和IL-10表达水平降低最明显;而IL-10、IL-4表达水平增加,且高于PP薄膜组($P < 0.01$),其中,PU微孔薄膜组IL-4表达水平增加最显著。以上研究结果表明,PU微孔薄膜对RAW 264.7细胞有明显影响(图7)。

2.6 PU微孔薄膜体内植入反应评价

结果发现,植入15 d后,PP薄膜组炎症较为明显,材料与肌肉之间形成明显的炎症细胞层,PU微孔薄膜中仅出现少量的炎症细胞(红色箭头所示);植入30 d后,PP薄膜组和PU微孔薄膜均无明显炎症,PP薄膜与肌肉之间出现明显的增生纤维囊,PU微孔薄膜中开始出现组织生长;到60 d,PP薄膜与肌肉之间的增生纤维囊明显增厚,未见明显降解,PU微孔薄膜大部分降解,膜中央出现大量的胶原纤维生长和肌肉形成。结果表明,PU微孔薄膜具有良好的生物相容性,炎症反应较轻,有利于组织再生(图8)。

3 讨论

本研究通过PU预聚体发泡工艺制备了一种用作PP表面软垫层的PU微孔薄膜,并对PU微孔薄膜的表面形貌、材料学性能和生物学性能进行了表征和评价,旨在改善PP表面的亲水性和功能。

研究发现,相对湿度和R值对制备PU微孔薄膜有着非常重要的影响。相对湿度较低时,预聚体与水反应程度较低,薄膜表面不易产生微孔结构,随着相对湿度的增

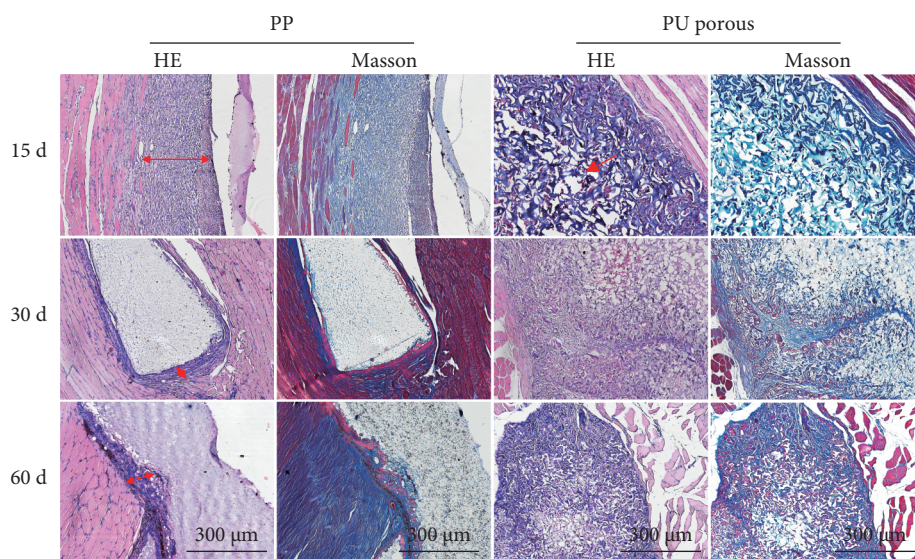


图 8 PU微孔薄膜体内植入反应评价

Fig 8 Evaluation of immunoreactivity and tissue regeneration *in vivo* for PU microporous membrane implantation

Two-way arrows show layers of inflammatory cells. One-way red arrow indicates inflammatory cells.

加, 预聚体与水反应程度变大, 有利于薄膜表面易形成微孔结构。当相对湿度为70%时, 预聚体与水反应程度比较稳定, 容易控制, 可形成致密的微孔结构。当 R 值较小时, 利于高分子量的预聚体产生, 预聚体不断与水反应, 形成交联聚合物, 固定了发泡过程中形成的微孔结构; 相反, R 值较大时, 高分子量的预聚体产生较少, 低分子量预聚体与水反应形成聚合物很难固定已经形成的微孔, 因此, 当 R 值较大时, PU薄膜表面很难形成固定微孔。这些结果表明, 在相对湿度为70%、 R 值为1.5时可制备出理想的PU微孔薄膜。

材料表面的亲水性会影响细胞黏附和炎症反应^[16-17]。与PP薄膜的水接触角相比, PU微孔薄膜具有更低的水接触角, 这可能是因为PU材料本身比PP材料具有更好的亲水性, 同时, PU表面的微孔结构也有利于提高PU薄膜表面的亲水性。以上结果提示, PU微孔薄膜表面良好的亲水性更有利于细胞的黏附和铺展。

为了进一步考察PU微孔薄膜的生物性能, 本研究分别观察了PU微孔薄膜对L929细胞体外增殖、细胞黏附以及巨噬细胞功能的影响。研究结果显示, 不同浓度浸提液未表现出明显的细胞毒性, 且浸提液可显著促进细胞增殖。这可能与PU中L-赖氨酸二异氰酸酯有关, 其降解产物是一种称为赖氨酸的氨基酸, 有利于细胞增殖^[18]。此外, SEM观察发现PU微孔薄膜更有利于L929小鼠成纤维细胞的黏附和生长, 进一步验证了PU微孔薄膜表面良好的亲水性能。生物材料形貌影响巨噬细胞极化态是通过改变细胞骨架来完成对表型的调控, M1细胞常呈现圆形薄饼的形状, M2细胞显示出细长的形状^[19]。与本研究

结果中PP薄膜和PU微孔薄膜上细胞形态结果相似。与PP薄膜相比, PU微孔薄膜明显促进巨噬细胞IL-4、IL-10分泌而抑制TNF- α 、IL-1 β 分泌, 呈现M2表型。这些结果可能与PU微孔薄膜的亲水表面和拓扑结构有关。研究发现, 亲水表面、孔隙较大的材料表层结构, RAW264细胞向M1型极化会受到抑制, TNF- α 分泌降低^[20-21]。

实验动物体内植入免疫反应和组织再生评价时发现, PU微孔薄膜植入微环境炎症较轻, 无炎症纤维囊形成, 在60 d时可见明显的肌肉组织再生。研究发现, PU具有良好降解性能和生物相容性, 有利于形成组织修复的免疫微环境; 多孔支架材料具有良好的连通性, 有利于细胞和组织的生长^[22]。

综上所述, 本研究制备了一种用作PP表面软垫层的PU微孔薄膜, 其亲水性显著得到改善, 同时, PU微孔薄膜亲水性表面和微孔结构可调节巨噬细胞表型, 使其有利于组织修复。该研究为女性盆底修复重建用PP的设计和优化提供了新的思路和新的方法。

* * *

作者贡献声明 田晨旭负责数据审编、正式分析、调查研究、研究方法、可视化和初稿写作, 罗峰负责论文构思、经费获取、调查研究和研究方法, 李洁华负责论文构思、经费获取、监督指导和审读与编辑写作, 何学令负责调查研究、研究方法、研究项目管理、提供资源和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表版本进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution TIAN Chenxu is responsible for data curation, formal analysis, investigation, methodology, visualization, and writing--original draft. LUO Feng is responsible for conceptualization, funding acquisition, investigation, and methodology. LI Jiehua is responsible for

conceptualization, funding acquisition, supervision, and writing--review and editing. HE Xueling is responsible for investigation, methodology, project administration, resources, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 本文作者何学令是本刊编辑部成员。该文在编辑评审过程中所有流程严格按照期刊政策进行,且未经其本人经手处理。除此之外,所有作者均声明不存在利益冲突。

Declaration of Conflicting Interests HE Xueling, one of the authors of this article, is a staff member of the Editorial Office of the journal. All processes involved in the editing and reviewing of this article were carried out in strict compliance with the journal's policies and there was no inappropriate personal involvement by the author. Other than this, all authors declare no competing interests.

参 考 文 献

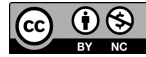
- [1] CHILAKA C, TOOZS-HOBSON P, CHILAKA V. Pelvic floor dysfunction and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2023, 90: 102389. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102389.
- [2] WANG X, WEI H, OU Y, *et al.* Polypropylene composite mesh modified by polyurethane gel with ROS scavenging and anti-inflammatory effects for pelvic floor repair. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 230: 113518. doi: 10.1016/j.colsurfb.2023.113518.
- [3] HOLT E. US FDA rules manufacturers to stop selling mesh devices. *Lancet*, 2019, 393(10186): 2124. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31093-1.
- [4] MANCUSO E, DOWNEY C, DOXFORD-HOOK E, *et al.* The use of polymeric meshes for pelvic organ prolapse: current concepts, challenges, and future perspectives. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2020, 108(3): 771-789. doi: 10.1002/jbm.b.34432.
- [5] ZHANG D, CHEN Q, SHI C, *et al.* Dealing with the foreign-body response to implanted biomaterials: strategies and applications of new materials. *Adv Funct Mater*, 2021, 31: 2007226. doi: 10.1002/adfm.202007226.
- [6] 秦焯, 张国权, 李覃, 等. 巨噬细胞表型极化及其对生物材料植入的影响. *生物医学工程与临床*, 2020, 24(2): 228-232. doi: 10.13339/j.cnki.sglc.20200311.017.
- QIN Y, ZHANG G Q, LI T, *et al.* Effects of macrophage phenotype on biomaterials implantation. *Biomed Engin Clin Med*, 2020, 24(2): 228-232. doi: 10.13339/j.cnki.sglc.20200311.017.
- [7] 邓墨渊, 彭坤. 巨噬细胞及其特异性调控在生物材料纤维化形成中的作用. *中国组织工程研究*, 2023, 27(25): 4085-4092. doi: 10.12307/2023.541.
- DENG M Y, PENG K. Role and regulation of macrophages in biomaterial-mediated fibrosis formation. *Chin J Tissue Engin Res*, 2023, 27(25): 4085-4092. doi: 10.12307/2023.541.
- [8] YE J, XIE C, WANG C, *et al.* Promoting musculoskeletal system soft tissue regeneration by biomaterial-mediated modulation of macrophage polarization. *Bioact Mater*, 2021, 6(11): 4096-4109. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.04.017.
- [9] BROWN B N, RATNER B D, GOODMAN S B, *et al.* Macrophage polarization: an opportunity for improved outcomes in biomaterials and regenerative medicine. *Biomaterials*, 2012, 33(15): 3792-3802. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.02.034.
- [10] ZHANG Y, CHENG X, JANSEN J A, *et al.* Titanium surfaces characteristics modulate macrophage polarization. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 95: 143-151. doi: 10.1016/j.msec.2018.10.065.
- [11] ZHANG H, WU X, WANG G, *et al.* Macrophage polarization, inflammatory signaling, and NF- κ B activation in response to chemically modified titanium surfaces. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 166: 269-276. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.03.029.
- [12] ZHANG Q, CHEN J, LIN J. *et al.* Porous three-dimensional polyurethane scaffolds promote scar-free endogenous regeneration after acute brain hemorrhage. *Transl Stroke Res*, 2023. doi: 10.1007/s12975-023-01212-x.
- [13] ZHANG Q, CHEN J, FENG Y, *et al.* Electroactive scaffolds of biodegradable polyurethane/polydopamine-functionalized graphene oxide regulating the inflammatory response and revitalizing the axonal growth cone for peripheral nerve regeneration. *J Mater Chem B*, 2023, 11(27): 6308-6318. doi: 10.1039/d3tb00837a.
- [14] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 医疗器械生物学评价 第5部分 体外细胞毒性试验: GB/T 16886.5-2017. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- State Administration for Market Regulation, Standardization Administration. Biological evaluation of medical devices--Part 5: Tests for *in vitro* cytotoxicity: GB/T 16886.5-2017. Beijing: Standard Press of China, 2017.
- [15] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 医疗器械生物学评价 第12部分: 样品制备与参照材料: GB/T 16886.12-2017. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- State Administration for Market Regulation, Standardization Administration. Biological evaluation of medical devcies--Part 21: Sample preparation and reference materials: GB/T 16886.12-2017. Beijing: Standard Press of China, 2017.
- [16] WANG M, HU J, OU Y, *et al.* Shape-recoverable hyaluronic acid-waterborne polyurethane hybrid cryogel accelerates hemostasis and wound healing. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(15): 17093-17108. doi: 10.1021/acsami.2c01310.
- [17] WAUGH D G, TOCCACELI C, GILLET T A R, *et al.* Surface treatments to modulate bioadhesion. *Rev Adhes Adhes*, 4(1): 69-103. doi: 10.7569/RAA.2016.097304.
- [18] ZHANG J Y, BECKMAN E J, PIESCO N P, *et al.* A new peptide-based urethane polymer: synthesis, biodegradation, and potential to support cell growth *in vitro*. *Biomaterials*, 2000, 21(12): 1247-1258. doi: 10.1016/s0142-9612(00)00005-3.

- [19] ABARICIA J O, SHAH A H, CHAUBAL M, *et al.* Wnt signaling modulates macrophage polarization and is regulated by biomaterial surface properties. *Biomaterials*, 2020, 243: 119920. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.119920.
- [20] LIU Z Z, XU N Y, WANG M L, *et al.* Physical confinement in alginate cryogels determines macrophage polarization to a M2 phenotype by regulating a STAT-related mRNA transcription pathway. *Biomater Sci*, 2022, 10(9): 2315–2327. doi: 10.1039/D1BM01719E.
- [21] HOTCHKISS K M, AYAD N B, HYZY S L, *et al.* Dental implant surface chemistry and energy alter macrophage activation *in vitro*. *Clin Oral Implants Res*, 2017, 28(4): 414–423. doi: 10.1111/clr.12814.
- [22] XIANGYU L, YONGLI Q, ZHEN P, *et al.* Design and preparation of

quasi-spherical salt particles as water-soluble porogens to fabricate hydrophobic porous scaffolds for tissue engineering and tissue regeneration. *Mater Chem Front*, 2018, 2: 10.1039. doi: 10.1039/C8QM00152A.

(2024-06-26收稿, 2024-07-08修回)

编辑 吕熙



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*