

栏目主编: 杨健



杨健教授于1996年和1999年获南昌大学化学学士和物理化学硕士学位, 2002年获中国科学院北京化学所高分子化学与物理博士学位, 2003~2006年在美国西北大学(Northwestern University)进行博士后研究, 2006年成为美国德州大学阿灵顿分校(University of Texas at Arlington)生物工程系助理教授, 并于2011年提前晋升为副教授。2012年转至美国宾夕法尼亚州立大学(Pennsylvania State University)生物工程系任副教授。杨健教授的主要研究领域包括生物可降解聚合物、组织工程、药物释放, 纳米材料在癌症的诊断和治疗中的应用、功能高分子材料与干细胞相互作用, 以及生物胶等等。他已发表论文57篇、14篇专利及专利申请、4篇专著章节。并多次获得荣誉和奖励, 包括美国自然科学基金杰出青年奖(NSF CAREER Award)以及UTA工程学院杰出青年教授奖。

# 基于柠檬酸的生物可降解高分子材料的设计、开发及应用

## Citrate-Based Biodegradable Polymers: Design Strategies, Development and Applications

谢志伟, 杨健

美国宾夕法尼亚州立大学生物工程系  
材料研究院, 生命科学研究院, 美国宾夕法尼亚

**[摘要]** 生物材料在生物医学工程, 尤其是组织工程、药物控释、植入物和医疗器械中发挥着越来越重要的作用。尤其是生物可降解材料, 降解性能保证了材料在发挥应有的功能后不在体内残留。而生物可降解弹性体, 基于其优异的力学性能, 可用于支持软组织的修复与再生。近年来, 作者所在研究小组开发了基于柠檬酸的一系列生物可降解弹性体(CABEs), 并应用于血管、软骨、皮肤、骨科等组织工程领域及药物控释、生物影像和伤口粘合等领域。基于柠檬酸的生物可降解聚合物在未来有潜在的临床应用价值。

**[关键词]** 聚柠檬酸二酯; 组织工程; 药物控释; 可降解聚合物; 生物医学工程; 医学影像

**Abstract:** Biological materials play an increasingly important role in biomedical engineering, especially in tissue engineering, drug delivery, implants and medical devices. Biodegradable materials ensure that no residue exists in the body. Biodegradable elastomer, based on its excellent mechanical properties, can be used to support the repair and regeneration of soft tissue. In recent years, our research team has developed a series of biological citric acid-based biodegradable elastomers (CABEs), which are applied to tissue engineering, drug delivery, biological imaging and wound adhesive, etc. Citric acid-based biological degradable polymers have potential clinical value in the future.

**Key words:** Poly(diols citrate); tissue engineering; drug delivery; biodegradable polymers; bio-medical engineering; medical imaging

[中图分类号] R318.08 [文献标志码] A  
doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2013.03.001  
[文章编号] 1674-1633(2013)03-0001-06

XIE Zhi-wei, YANG Jian

Department of Bioengineering, Materials Research  
Institute, Huck Institutes of Life Sciences,  
Pennsylvania State University, University Park, PA  
16802

收稿日期: 2013-2-16

作者简介: 谢志伟博士分别于2002年及2006年获北京航空航天大学材料科学与工程学士及东华大学材料工程硕士学位, 2010年获美国奥本大学(Auburn University)聚合物工程博士学位, 2011年至今在美国德州大学阿灵顿分校(University of Texas at Arlington)和宾夕法尼亚州立大学(Pennsylvania State University)做博士后研究工作。谢志伟博士的主要研究方向包括生物可降解荧光聚合物、多功能纳米粒子和纳米纤维、靶向药物控释和荧光成像以及心血管组织工程等。目前已发表SCI论文5篇, 专著章节1篇, 国际会议论文8篇。

通讯作者: 杨健, 美国宾夕法尼亚州立大学副教授

基金项目: 美国自然科学基金(NSF CAREER award, DMR 1313553)资助。

作者邮箱: jxy30@psu.edu

## 0 前言

生物材料是生物医疗器械和产品中最重要的组成部分之一。生物材料的创新可以创造新的机会解决临床上的很多问题。近年来,生物可降解高分子材料在组织工程和药物控释等诸多生物医药工程领域发挥了越来越重要的作用<sup>[1-5]</sup>。使用生物可降解聚合物做植入材料的优势在于当材料的使命完成后可以在体内降解并被排出,不遗留异物材料在体内。基于生物医学工程的多样性,各种各样的生物可降解聚合物已经被开发,其中包括交联的和非交联的、水溶性的和油溶性的、弹性的和刚性的、可注射的和不可注射的等等。

种植细胞后的材料可以用于替代或治愈受伤的和患病的天然组织,既所谓组织工程<sup>[6,7]</sup>。人体大部分组织一般是柔软和富有弹性的,在组织生长过程中具有结构的稳定性。所以理想的组织工程支架应当能够重组自然组织的这些物理性能<sup>[8]</sup>。为了成功的用生物工程的方法再生或替代人体组织,理想的组织工程支架必须具有足够的机械强度,并能传递机械刺激于新生组织上<sup>[9]</sup>。但是目前美国食品和药品管理局(FDA)所批准的聚乳酸(PLLA)、聚乙醇酸(PGA)、以及他们的共聚物(PLGA)都是比较刚性的材料,这就限制了这些材料在软组织中的应用。

因此,很多研究小组将研究重点集中在生物可降解弹性高分子材料的合成、表征和应用上<sup>[10-13]</sup>。生物可降解弹性体的优势在于他们能够在力学敏感环境下从形变恢复,同时又不机械性刺激损伤周围组织<sup>[14,15]</sup>。弹性体支架的另一个优势在于可以应用在受力区域,能有效地促进组织生长,通过逐渐地将应力从可降解的合成材料转移到新生组织上,血管平滑肌细胞种植的弹性支架在循环应变作用下显著地提高了胶原蛋白和弹性蛋白的生成<sup>[16,17]</sup>。生物可降解弹性体已广泛应用于血管、心脏瓣膜、神经、软骨、皮肤、膀胱以及骨的组织工程<sup>[18-22]</sup>。

在这些新材料中,基于柠檬酸的生物可降解弹性体(citric acid derived biodegradable elastomers, CABEs)已经显示出在很大范围内可控的机械和降解性能,并对很多细胞种类具有良好的亲和性和官能性<sup>[23-25]</sup>。这一系列新颖的生物材料均是由无毒的单体通过简单且经济的方法合成的。

这些材料都含有一种共同的单体——柠檬酸。柠檬酸是新陈代谢 Krebs 循环的一种无毒产物,并已被美国食品和药品管理局所批准可用于各种生物医学应用中<sup>[26]</sup>。柠檬酸作为一个高反应活性的单体,通过一个简单的缩合聚合过程,参与了所有 CABEs 预聚体的制备,见表 1。并且保存了侧链的官能团,使得这些预聚体能够通过后处理形成交联的聚酯网状结构,而形成的酯键还可以降解。交联使得聚合物含有类似于细胞外基质(ECM)的弹性,而细胞外基质正是由交联的胶原蛋白和弹性蛋白组成的<sup>[27]</sup>。此外,柠檬酸的钠盐——柠檬酸钠,也是临床上常用的抗凝血剂<sup>[28]</sup>。因此,CABEs不但具有多功能性和生物相容性,同时也具有一定的血液相容性,可用于和血液接触的很多生物医学应用上。

目前,CABEs已经得到了广泛的开发应用,包括血管组织工程、整形外科、医疗器械的涂覆、创伤敷料以及药物控释等等。最近的研究进展还包括了将 CABEs 用于生物成像领域,用于体内的组织工程支架的荧光检测和分子成像<sup>[24]</sup>。此外,基于柠檬酸的生物粘胶也是本领域内的最新发展之一,有替代现有的缝合线和生物胶在临床上的潜在应用价值<sup>[29]</sup>。本文中,我们将重点综述关于 CABEs 的研究进展和这些材料在生物医药工程中的发展前景。

## 1 聚柠檬酸二酯醇

### 1.1 聚柠檬酸二酯醇的合成与表征

2004年Yang等人通过简单而经济的缩合聚合方法合成了第一种 CABEs——聚柠檬酸二酯醇(POC)<sup>[23]</sup>。带有多官能团的柠檬酸单体与含有 3-16 个碳原子的脂肪族二醇以 1:1 的比例反应,得到 POC 的预聚物。这些预聚物经过不同的后处理制得交联的聚酯网络。最终所得的材料表现出较大范围内可调控的机械性能、降解性能和表面特性<sup>[30]</sup>。这些性能都对控制植入材料的生物学反应具有重要意义。

通过控制后处理的温度和时间,POC 弹性体的拉伸强度在 2.93~11.15 MPa、断裂伸长在 117%~502%、弹性模量在 1.85~13.98 MPa 之间可调控。这些指标可以满足包括血管、软骨、膀胱等在内的软组织工程需要。通常 POC 在体外 26 周内可完全降解,并具有良好的生物相容性。在没有表面改性的情况下,POC 能促进人动脉平滑肌细胞及内皮

表1 基于柠檬酸的系列聚合物全名、英文名、缩略名以及潜在应用

聚合物名	英文名	缩略名	主要的潜在应用	参考文献
聚柠檬酸二酯醇	Poly(diols citrate)	POC	血管及骨组织工程, 医疗器械涂覆, 药物控释, 整形器件	23,28,30-36
氨酯掺杂聚柠檬酸二酯醇	Urethane-doped polyester	UPE	组织工程, 整形外科	37-41
聚柠檬酸马来酸二酯醇	Poly(alkylene maleate citrate)	PAMC	软组织工程, 药物控释, 创伤敷料	42-44
聚柠檬酸马来酸聚乙二醇二酯醇	Poly(poly(ethylene glycol) maleate citrate)	PEGMC	原位组织工程, 药物控释, 创伤敷料	45-47
生物可降解荧光聚合物	Biodegradable photoluminescent polymer	BPLP	组织工程, 医疗植入物, 药物控释, 生物成像	24,48,50-52
可注射柠檬酸酯生物胶	Injectable citrate-based mussel-inspired bio-adhesive	iCMBA	创伤敷料, 手术缝合	29,53

细胞在其表面生长<sup>[23,30]</sup>。

### 1.2 聚柠檬酸二酯的改性

第一代 POC 材料只能通过热处理达到交联的目的。而这种弹性体很难快速交联形成复杂的几何结构,这就限制了 POC 的应用。2009 年 Zhao 的研究小组通过加入丙烯酸酯和富马酸酯,引入了第二层基于自由基聚合的交联网络,扩展了 POC 的力学性能表现<sup>[31]</sup>。通过第二层交联网络的形成,弹性体的初始模量、最大应力和断裂伸长分别提高到 38 MPa、10 MPa 和 260%。尽管自由基聚合生成的交联链段无法降解,期间的聚酯键仍然可以水解。含有丙烯酸酯和富马酸酯的 POC 材料在体外 PBS 缓冲溶液中两个月后,分别有 20% 和 30% 的降解<sup>[31]</sup>。

聚柠檬酸酯也可与无机纳米粒子共混做新型复合材料。Webb 等证明通过加入可降解纳米相 POC 的强度和刚性得到提高,而材料的弹性没有损失<sup>[32]</sup>。其中 POC 与羟基磷灰石(HA)的复合材料已经被用于骨科组织工程。2006 年, Qiu 等首次制得 POC/HA 的生物陶瓷弹性体,并具有和天然骨头类似的机械性能<sup>[25]</sup>。复合弹性体包含最高达 65% 的陶瓷,模拟天然骨中的无机物含量,并保持了生物可降解性。体外体内实验也都证明 POC/HA 复合材料能有效促进骨形成<sup>[33]</sup>。

### 1.3 聚柠檬酸二酯的成型加工和应用

基于 POC 系列弹性体优异的力学性能,它们已经在血管组织工程上得到应用。Yang 等开发了创新的两相支架用于小直径血管组织工程<sup>[23]</sup>。这种支架包括无孔的内腔和多孔的外层结构。无孔内腔的功能在于为内皮细胞的粘附和生长提供一个连续的表面,并保持整体的强度和弹性。而多孔的外层主要是为促进平滑肌细胞的三维生长。支架的破裂压力达到了 2800 mmHg,与天然的小口径血管相差无几<sup>[34]</sup>。

POC 聚合物也可用于临床应用的嫁接血管的表面改性。Yang 等首次采用了 POC 表面官能化聚四氟乙烯(ePTFE)血管移植体内腔,并且没有柔软度的损失<sup>[28]</sup>。如前文所述,柠檬酸钠是一种常用的抗凝血剂。因此,POC 改性的 ePTFE 有效地减少了血栓的形成,并加快了内皮的生成。这一成果有助于扩展传统 ePTFE 合成血管的应用到小口径血管上如冠状动脉等。Serrano 等将 POC 薄膜包覆在血管外,发现 POC 能够显著地抑制血管内膜增生<sup>[35]</sup>。

另一方面, Hoshi 等开发了多纳米孔的聚柠檬酸二酯材料用于药物控释体系,这一体系能在生理环境下有效地包覆药物。通过引入聚乙二醇二甲基醚(PEGDM)作为纳米致孔剂,后处理的相分离过程形成百纳米级的小孔,并能将药物包覆在 POC 之内。含有纳米孔的 POC 弹性体也表现出伴随降解过程的药物缓释效果。此外, Sharma 等发现还有多种生长因子的 POC 弹性体可以有效提升体内的血管再生<sup>[36]</sup>。

## 2 氨基掺杂聚柠檬酸二酯

尽管聚柠檬酸二酯类聚合物显示出在组织工程中的潜在应用价值,但开发柔软,强力且具有完全弹性的材料仍然是生物材料领域内的一大挑战。尤其是高分子材料再被制成多空支架后,力学性能会有显著下降<sup>[37]</sup>。为此, Dey 等在 POC 的聚酯网络内掺杂了聚氨酯链段以提高其力学强度<sup>[38]</sup>。这一系列新预聚物被命名为氨基掺杂聚柠檬酸二酯(UPE),而在交联之后的弹性体为 CUPE。在聚酯交联网络中加入聚氨酯链段后,网络分子间氢键作用也有增强,断裂强度也大幅度提高到 41.07+6.85 MPa,而断裂伸长仍保持大于 200%。

CUPE 类聚合物可以通过选择不同链长的二醇、二异氰酸酯的比例和后处理聚合条件来调节其性能。体外实验证明 CUPE 具有和 PLLA 相似的生物相容性。与 POC 不同的是,因为 UPE 预聚物的分子量大大提高, UPE 溶液可以用热致相分离(TIPS)或静电纺丝等方法制备来制备多孔支架。此外,通过加入含双键的单体,如马来酸酐, CUPE 的力学性能可进一步通过光交联得到提高<sup>[39]</sup>。

类似于 POC, CUPE 也可制成两相血管移植体,并具有良好地机械性能、血液和生物相容性<sup>[40]</sup>。尤其是经过长期的体内降解, CUPE 材料和降解产物都没有表现出毒性和溶血性<sup>[41]</sup>。因此, CUPE 系列聚合物在血管组织工程和血管移植体方面有重要的应用价值。

## 3 聚柠檬酸马来酸二酯

基于 POC 另一类 CABEs 也被 Yang 的研究小组开发,并命名为聚柠檬酸马来酸二酯(PAMC)<sup>[42]</sup>。通过引入带有双键的马来酸单体, PAMC 可以通过双重交联机理交联形成弹性体。这种聚合物可以通过热交联或者光交联(自由基聚合)形成网状结构。PAMC 的合成反应过程和 POC 类似,区别在于加入了一定量的马来酸或马来酸酐单体。

通过打开双键的紫外交联过程, PAMC 可以保有大量的羧基和羟基,而这些官能团可进一步用于与其它生物分子偶联结合。在结合特定蛋白质、多肽或抗体后,细胞在 PAMC 支架上的粘附和生长得到很大的提高。而通过紫外交联机理制得的 PAMC 还显示出 pH 响应的溶胀行为,这一特性可用于智能药物控释系统。自由基交联还可与热交联相结合,用于进一步调节弹性体的力学和降解性能,以满足不同软组织工程对材料的不同力学性能的需求<sup>[43]</sup>。

基于其独特的双重交联机理, PAMC 可与微电子机械系统(MEMS)结合,用于制备一些具有新颖形貌的组织工程支架。Tran 等通过上述方法,第一次成功的将微通道结构制备三维多孔支架上<sup>[44]</sup>。其中微通道结构为 PAMC 通过紫外交联制得,而后 PAMC 的多孔支架由盐析和热交联制得,并与微通道整合形成复合结构。这种复合支架可用于组织工程中的定向血管生长,或用于多细胞的复合培养。

#### 4 聚柠檬酸马来酸聚乙二醇酯

鉴于 PAMC 可以在 3 分钟内快速交联并密封表面和界面上的缺陷,水溶性的可注射 PAMC 将有非常广泛的应用。Gyawali 等用不同分子量亲水性的聚乙二醇替代 PAMC 中的相对疏水性的脂肪族二醇,制备一系列聚柠檬酸马来酸聚乙二醇酯 (PEGMC)<sup>[45]</sup>。这类聚合物具有良好的水溶性和可注射性能,并可通过热交联或光交联形成水凝胶。通过使用不同的单体比例、交联密度和交联机理,PEGMC 水凝胶的溶胀率、降解速率和机械性能都可调节。此外,PEGMC 表现出良好的生物相容性和可注射性<sup>[46]</sup>。

基于以上独特性能,PEGMC 的主要应用包括原位细胞递送、可注射性组织工程、局部药物控释、组织密封以及创伤敷料。例如,掺杂了羟基磷灰石的 PEGMC/HA 复合材料有类似自然骨头的有机无机组成含量,而 PEGMC 中的羧基可以整合 HA 中的钙,进一步增强了聚合物和 HA 之间的相互作用<sup>[33]</sup>。另一方面,已有研究证明自然骨磷灰石晶体可与富含柠檬酸盐的分子结合,对骨质的生长和耐磨性都有一定影响。因此,PEGMC/HA 材料可作为细胞载体做骨组织工程。初步的体外实验证明,PEG/HA 作为一种新颖的可降解可注射材料有望治疗股骨头坏死症状<sup>[47]</sup>。未来可做为新一代的骨组织工程和整形外科的新材料。

#### 5 生物可降解荧光聚合物

近年来,生物可降解荧光高分子材料在药物控释和组织工程中得到了越来越多的重视<sup>[48]</sup>。然而,多数已有的研究都是基于可降解聚合物结合荧光染料或者包覆量子点 (quantum dots, QDs)<sup>[49]</sup>。Yang 等突破性的开发了一系列基于柠檬酸的生物可降解荧光聚合物 (BPLP)<sup>[24]</sup>。这类新材料由简单的柠檬酸、脂肪族二醇和不同的氨基酸等生物相容的单体组成,通过便利的缩合聚合制成<sup>[50]</sup>。在合成 POC 的基础上,氨基酸与侧链上的羧酸和羟基反应形成六元环结构,而这种六元环结构被认为是产生荧光的官能基团<sup>[48]</sup>。

相比传统的荧光染料、量子点和非降解荧光聚合物,BPLP 表现出良好地生物相容性、可控的降解性能以及可调控的荧光特性 (最高荧光发射可达 725 nm)。人体二十种氨基酸和多种氨基酸衍生物都已被用于制备 BPLP,并显示出从蓝光到红光的荧光特性。其量子效率也可以高达 62.3%,此外,BPLP 还有良好地光稳定性<sup>[24]</sup>。类似前文所述的研究,Yang 等同时扩展了交联 BPLP、氨酯掺杂的 BPLP 和水溶性 BPLP 等系列新材料<sup>[51]</sup>。

植入裸鼠体内的 BPLP 支架和注射入体内 BPLP 纳米粒子都显示出了强烈的荧光。加之 BPLP 独特的降解性能,这类新材料可用于组织工程支架的荧光无损检测,并在体内疾病,如癌症的荧光诊断等等潜在医疗应用上有广泛的前景。此外,为进一步提高分辨率和准确率,复合了 BPLP 的磁性纳米粒子可用于核磁共振 (MRI) 和荧光双重影像,

以期实现早期的前列腺癌诊断<sup>[52]</sup>。

#### 6 可注射柠檬酸酯生物胶

最近,CABEs 系列聚合物又有了新的发展。Mehdizadeh 等从诸多海洋生物如蓝贻贝中得到灵感,将左旋二羟基苯丙氨酸多巴 (L-DOPA) 或多巴胺 (Dopamine) 加入 CABEs 体系内,制得一系列生物粘附材料,用于湿组织的术后粘合<sup>[29]</sup>。柠檬酸、聚乙二醇和多巴胺通过如前文所述的缩合聚合反应一步制得水溶性预聚体,在加入高碘酸钠后交联固化形成可降解的生物粘胶。这一类新的生物胶被命名为可注射柠檬酸酯生物胶 (iCMBA)。

基于不同的单体配方,iCMBA 的湿组织粘附强度比临床上应用的纤维蛋白胶高 2.5~8 倍。此外,iCMBA 还表现出了良好的体内和体外生物相容性,以及可控的降解速率,更重要的是其富有弹性的机械性能与组织自身类似。大鼠的伤口无缝线愈合实验 (2 cm 长 × 0.5 cm 深) 证明,iCMBA 能够在无缝线缝合的条件下,立即止血并闭合伤口<sup>[29]</sup>。而目前临床上的黄金标准——纤维蛋白胶无法实现这一点。iCMBA 也可在体内完全降解被吸收,相比缝合而言,无需再拆线<sup>[53]</sup>。这些结果证明创新的可注射柠檬酸酯生物胶在术后组织粘合、密封和止血上有广泛的应用前景。

#### 7 小结与展望

综上所述,基于柠檬酸的生物可降解聚合物可以通过多种多样的合成设计和材料加工过程制备成一系列形貌、性能各异的材料,满足生物医学工程中多种不同的应用要求。柠檬酸的主要特性在于其是一种高反应性的多官能团单体,相比现有的生物材料,CABEs 更容易通过柠檬酯上的官能团来引入活性生物分子。另一方面基于柠檬酸的聚酯材料不但是可降解的,且自身具有较好的血液相容性、可调节聚合物的亲水性、提供氢键以提高材料力学强度,以及可通过改性赋予光学及生物粘附等其他性能。因此,CABEs 类新材料能够在组织工程、药物控释、生物影像、创伤愈合、手术辅助等等方面有重要的潜在应用价值。

未来的研究方向包括以下几个方面。首先进一步完善和扩展已有的合成路线,如点击化学 (CLICK Chemistry),以期获得更好的力学性能、降解速率、生物相容性以及其它特性;其次,我们也将合成 CABEs 与其他聚合物的共聚物,来制备一系列热塑性的聚合物,进一步拓展 CABEs 的应用范围;此外,新技术也将用于各种基于柠檬酸酯的成型加工上,尤其是各种功能性的三维支架的制备,未来在各种组织工程上能得到更好的应用;最后,具有特殊性能的新材料,如 BPLP 和 iCMBA,也将得到进一步的开发,有望在癌症的早期诊断和治疗、植入材料的无损检测、术后创伤愈合等临床实践上得到广泛应用

[参考文献]

[1] Mitchell SL, Niklason LE. Requirements for Growing Tissue-

- engineered Vascular Grafts[J]. *Cardiovasc Pathol*,2003,12:59-64.
- [2] Bujan J,Garcia-Honduvilla N,Bellon JM.Engineering conduits to resemble natural vascular tissue[J].*Biotechnol Appl Biochem*,2004,39:17-27.
- [3] Xue L,Greisler HP.Biomaterials in the development and future of vascular grafts[J].*J Vasc Surg*,2003,37:472-80.
- [4] Borschel GH,Huang YC,Calve S,et al.Tissue engineering of recellularized small-diameter vascular grafts[J].*Tissue Eng*,2005,11:778-786.
- [5] Leach JB,Wolinsky JB,Stone PJ,et al.Crosslinked alpha-elastin biomaterials: towards a processable elastin mimetic scaffold[J].*Acta Biomater*,2005,1:155-164.
- [6] Nijst CLE,Bruggeman JP,Karp JM,et al.Synthesis and Characterization of Photocurable Elastomers from Poly(glycerol-co-sebacate)[J].*Biomacromolecules*,2007,8:3067-3073.
- [7] Bruggeman JP,Bettinger CJ,Nijst CLE,et al.Biodegradable Xylitol-Based Polymers[J].*Adv Mater*,2008,20:1922-1927.
- [8] Bettinger CJ,Bruggeman JP,Borenstein JT,et al.Amino alcohol-based degradable poly(ester amide) elastomers[J].*Biomaterials*,2008,29:2315-2325.
- [9] Wang Y,Ameer GA,Sheppard BJ,et al.A tough biodegradable elastomer[J].*Nature Biotech*,2002,20:602-606.
- [10] Amsden BG,Misra G,Gu F,et al.Synthesis and Characterization of A Photo-Cross-Linked Biodegradable Elastomer[J].*Biomacromolecules*,2004,5:2479-2486.
- [11] Younes HM,Bravo-Grimaldo E,Amsden BG.Synthesis, characterization and in vitro degradation of a biodegradable elastomer[J].*Biomaterials*,2004,25:5261-5219.
- [12] Bruggeman JP,de Bruin B-J,Bettinger CJ,et al.Biodegradable poly(polyol sebacate) polymers[J].*Biomaterials*,2008,29:4726-4735.
- [13] Guelcher SA,Gallagher KM,Didier JE,et al.Synthesis of biocompatible segmented polyurethanes from aliphatic diisocyanates and diurea diol chain extenders[J].*Acta Biomater*,2005,1:471-484.
- [14] He W,Ma Z,Yong T,et al.Fabrication of collagen-coated biodegradable polymer nanofiber mesh and its potential for endothelial cells growth[J].*Biomaterials*,2005,26:7606-7615.
- [15] He W,Yong T,Teo WE,et al.Fabrication and Endothelialization of Collagen-Blended Biodegradable Polymer Nanofibers: Potential Vascular Graft for Blood Vessel Tissue Engineering[J].*Tissue Eng*,2005,11:1574-1588.
- [16] Stegemann J,Nerem R.Phenotype Modulation in Vascular Tissue Engineering Using Biochemical and Mechanical Stimulation[J].*Annals Biomed Eng*,2003,31:391-402.
- [17] Niklason LE,Gao J,Abbott WM,et al.Functional Arteries Grown in Vitro[J].*Science*,1999,284,489-493.
- [18] Freed LE,Vunjak-Novakovic G,Biron RJ,et al.Biodegradable Polymer Scaffolds for Tissue Engineering[J].*Nat Biotech*,1994,12:689-693.
- [19] Danielsson C,Ruault S,Simonet M,et al.Polyesterurethane foam scaffold for smooth muscle cell tissue engineering[J].*Biomaterials*,2006,27:1410-1415.
- [20] Hofmann A,Ritz U,Verrier S,et al.The effect of human osteoblasts on proliferation and neo-vessel formation of human umbilical vein endothelial cells in a long-term 3D co-culture on polyurethane scaffolds[J].*Biomaterials*,2008,29:4217-4226.
- [21] Sundback CA,Shyu JY,Wang Y,et al.Biocompatibility analysis of poly(glycerol sebacate) as a nerve guide material[J].*Biomaterials*,2005,26:5454-5464.
- [22] Chong EJ,Phan TT,Lim IJ,et al.Evaluation of electrospun PCL/gelatin nanofibrous scaffold for wound healing and layered dermal reconstitution[J].*Acta Biomater*,2007,3:321-330.
- [23] Yang J,Webb AR,Ameer GA.Novel citric acid-based biodegradable elastomers for tissue engineering[J].*Adv Mater*,2004,16:511-516.
- [24] Yang J,Zhang Y,Gautam S,et al.Development of aliphatic biodegradable photoluminescent polymers[J].*Proc of the Nat Acad of Sci USA*,2009,106:10086-10091.
- [25] Qiu HJ,Yang J,Kodali P,et al.A citric acid-based hydroxyapatite composite for orthopedic implants[J].*Biomaterials*,2006,27:5845-5854.
- [26] Kornberg H.Krebs and his trinity of cycles[J].*Nat Rev Mol Cell Biol*,2000,1:225-228.
- [27] Porter D,Vollrath F.Silk as a Biomimetic Ideal for Structural Polymers[J].*Adv Mater*,2009,21:487-492.
- [28] Yang J,Motlagh D,Allen JB,et al.Modulating expanded polytetrafluoroethylene vascular graft host response via citric acid-based biodegradable elastomers[J].*Adv Mater*,2006,18:1493-1498.
- [29] Mehdizadeh M,Weng H,Gyawali D,et al.Injectable citrate-based mussel-inspired tissue bioadhesives with high wet strength for sutureless wound closure[J].*Biomaterials*,2012,33:7972-7983.
- [30] Yang J,Webb AR,Pickerrill SJ,et al.Synthesis and evaluation of poly(diols citrate) biodegradable elastomers[J].*Biomaterials*,2006,27:1889-1898.
- [31] Zhao H,Ameer GA.Modulating the mechanical properties of poly(diols citrates) via the incorporation of a second type of crosslink network[J].*J of Appl Polym Sci*,2009,114:1464-1470.
- [32] Ameer GA,Webb AR.Biodegradable Nanocomposites with Enhanced Mechanical Properties for Soft Tissue Engineering:US,2007/0071790 A1[P].2006-09-28.

- [33] Chung EJ, Sugimoto MJ, Ameer GA. The role of hydroxyapatite in citric acid-based nanocomposites: Surface characteristics, degradation, and osteogenicity in vitro[J]. *Acta Biomater*, 2011, 7: 4057-4063.
- [34] Ameer GA, Yang J, Webb AR. Novel Biodegradable Elastomeric Scaffold for Tissue Engineering and Light Scattering Fingerprinting Methods for Testing the Same: US, 2005/0063939 A1[P]. 2009-02-12.
- [35] Serrano MC, Vavra AK, Jen M, Hogg ME, et al. Poly(diol-co-citrate)s as Novel Elastomeric Perivascular Wraps for the Reduction of Neointimal Hyperplasia[J]. *Macromol Biosci*, 2011, 11: 700-709.
- [36] Sharma AK, Bury MI, Fuller NJ, et al. Growth factor release from a chemically modified elastomeric poly(1,8-octanediol-co-citrate) thin film promotes angiogenesis in vivo[J]. *J of Biomed Mater Res A*, 2012, 100A: 561-570.
- [37] Yang J, Motlagh D, Webb AR, et al. Novel biphasic elastomeric scaffold for small-diameter blood vessel tissue engineering[J]. *Tissue Eng*, 2005, 11: 1876-1886.
- [38] Dey J, Xu H, Shen J, et al. Development of biodegradable crosslinked urethane-doped polyester elastomers[J]. *Biomaterials*, 2008, 29: 4637-4649.
- [39] Zhang Y, Tran RT, Gyawali D, et al. Development of Photocrosslinkable Urethane-Doped Polyester Elastomers for Soft Tissue Engineering[J]. *Inter J of Biomater Res Eng*, 2011, 1: 18-31.
- [40] Dey J, Xu H, Nguyen KT, et al. Crosslinked urethane doped polyester biphasic scaffolds: Potential for in vivo vascular tissue engineering[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 95: 361-370.
- [41] Dey J, Tran RT, Shen J, et al. Development and Long-Term In Vivo Evaluation of a Biodegradable Urethane-Doped Polyester Elastomer[J]. *Macromol Mater Eng*, 2011, 296: 1149-1157.
- [42] Yang J, Gyawali D, Tran RT. Composition and method of biodegradable elastic polymers featured with dual crosslinking mechanism for biomedical applications: US, 2011/0124765 A1[P]. 2011-05-26.
- [43] Gyawali D, Tran RT, Guleserian KJ, et al. Citric-Acid-Derived Photo-Cross-Linked Biodegradable Elastomers[J]. *J of Biomater Sci, Polym Ed*, 2010, 21: 1761-1782.
- [44] Tran RT, Thevenot P, Gyawali D, et al. Synthesis and characterization of a biodegradable elastomer featuring a dual crosslinking mechanism[J]. *Soft Matter*, 2010, 6: 2449-2461.
- [45] Gyawali D, Nair P, Zhang Y, et al. Citric acid-derived in situ crosslinkable biodegradable polymers for cell delivery[J]. *Biomaterials*, 2010, 31, 9092-9105.
- [46] Jiao Y, Gyawali D, Stark JM, et al. A rheological study of biodegradable injectable PEGMC/HA composite scaffolds[J]. *Soft Matter*, 2012, 8: 1499-1507.
- [47] Gyawali D, Nair P, Kim HKW, et al. Citrate-based biodegradable injectable hydrogel composites for orthopedic applications[J]. *Biomater Sci*, 2013, 1: 52-64.
- [48] Zhang Y, Yang J. Design strategies for fluorescent biodegradable polymeric biomaterials[J]. *J of Mater Chem B*, 2013, 1: 132-148.
- [49] Gao X, Cui Y, Levenson RM, et al. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots[J]. *Nat Biotech*, 2004, 22, 969-976.
- [50] Serrano CA, Zhang Y, Yang J, et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric analysis of aliphatic biodegradable photoluminescent polymers using new ionic liquid matrices[J]. *Rapid Commun in Mass Spectr*, 2011, 25: 1152-1158.
- [51] Yang J, Gautam S. Methods and compositions of biodegradable photoluminescent polymers: US, 2008/61074503[P]. 2011-07-28.
- [52] Wadajkar AS, Kadapure T, Zhang Y, et al. Dual-Imaging Enabled Cancer-Targeting Nanoparticles[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2012, 1: 450-456.
- [53] Mehdizadeh M, Yang J. Design Strategies and Applications of Tissue Bioadhesives[J]. *Macromol Biosci*, 2013, DOI:10.1002/mabi.201200332. 

上接第55页

- Journal of Healthcare Administration, 2010, 7(1): 6.
- [4] Lin Lin, Yu Nan, Wang Tao, et al. Active RFID based infant security system[M]. *Communication Systems and Information Technology*, 2011: 203-209.
- [5] Lionel M Ni, YunHao Liu, Yiu Cho Lau, et al. LANDMARC: indoor location sensing using active RFID[J]. *Wireless Networks*, 2004, 10(6): 701-710.
- [6] 曹世华, 赵方. 一种RFID婴儿监护系统应用模型研究与实现[J]. *微计算机应用*, 2008, 29(9): 89-94.
- [7] 杨立平, 王小蕾, 李彤, 等. 数据库中间件技术及在三层客户机/服务器模型中的实现[J]. *小型微型计算机系统*, 2001, 22(4): 482-484. 