

文章编号: 1671-7104(2021)01-0057-05

## 医用导管聚合物亲水润滑涂层研究进展

【作者】 李业<sup>1</sup>, 杨贺<sup>2</sup>, 方菁焱<sup>3</sup>, 李新天<sup>4</sup>, 王蕾<sup>2</sup>, 陈红<sup>2,5</sup>

1 江苏百赛飞生物科技有限公司, 苏州市, 215123

2 苏州大学材料化学与化学学部, 苏州市, 215123

3 苏州大学卫生与环境技术研究所, 苏州市, 215123

4 江苏省药品监督管理局, 南京市, 210008

5 苏州工业园区生物材料界面工程研究院, 苏州市, 215123

【摘要】 医用导管聚合物亲水润滑涂层是指通过一定的结合力固定于导管表面的高亲水性涂层膜, 可解决导管应用时的组织摩擦问题, 改善患者的舒适度, 有效减少感染发生。该文以医用导管涂层开发的全过程为主线, 对亲水润滑涂层聚合物种类、涂层技术开发及涂层产品性能评价方法三个方面进行综述, 提出了该领域目前存在的主要问题, 并对未来的发展方向进行了展望。

【关键词】 医用导管; 聚合物涂层; 亲水润滑涂层

【中图分类号】 R318

【文献标志码】 A

doi: 10.3969/j.issn.1671-7104.2021.01.012

## Advances in Polymer Hydrophilic Lubricating Coatings for Medical Catheters

【Writers】 LI Ye<sup>1</sup>, YANG He<sup>2</sup>, FANG Jingyi<sup>3</sup>, LI Xintian<sup>4</sup>, WANG Lei<sup>2</sup>, CHEN Hong<sup>2,5</sup>

1 Jiangsu Biosurf Biotech Company Ltd., Suzhou, 215123

2 College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou, 215123

3 Sanitation & Environment Technology Institute, Soochow University, Suzhou, 215123

4 Jiangsu Drug Administration, Nanjing, 210008

5 The SIP Biointerface Engineering Research Institute, Suzhou, 215123

【Abstract】 Polymer hydrophilic lubricating coatings for medical catheters refer to highly hydrophilic coating films fixed on the surface of catheters with binding force, which can reduce the surface friction with human tissues during the use of interventional catheters, improve the patient comfort of and effectively reduce the incidence of infection. Based on the development process of medical catheter coating, this review summarizes recent advances in the field of polymer hydrophilic lubricating coatings for medical catheters from types of hydrophilic coating polymer, development of coating technology and establishment of coating performance evaluation method. Main problems in this field are analyzed and development trends in the future are prospected.

【Key words】 medical catheter, polymer coatings, hydrophilic lubricating coatings

### 0 引言

随着现代医学的不断发展, 人们对医用导管的性能要求不断提高。除了导管的材料机械性能、加工成型技术之外, 导管表面的润滑性能受到越来越广泛的关注。由于医用导管多为高分子

材料加工制备而成, 而这类表面往往较为疏水, 在介入人体时容易与接触的组织之间产生较大摩擦, 致使病人有疼痛或灼伤感, 更为严重的是损伤血管和腔道组织, 导管留置易产生生物膜, 多重原因叠加造成感染等并发症。以临床中经常使用的导尿管为例, 通常采用将润滑油(如硅油、丙三醇、利多卡因凝胶等)涂覆于导管表面的方法来降低摩擦<sup>[1]</sup>, 但该类方法存在润滑油容易脱

收稿日期: 2020-04-02

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1100402)

作者简介: 李业, E-mail: liy@biosurf.cn

通信作者: 王蕾, E-mail: wanglei2@suda.edu.cn

落、易粘附于尿道中、润滑效果不可持续、尿道微损伤、导管内壁致病微生物滋生等问题，极易诱发尿路感染。

聚合物亲水润滑涂层在医用导管表面的应用可以很好地解决组织摩擦问题。通过在医用导管表面形成一层稳定的亲水聚合物交联网络膜，在水环境中，亲水聚合物网络吸收大量水分，形成一个水合层，极大降低管体与人体组织之间的摩擦系数，减小对人体组织的损伤，减少致病微生物粘附滋生，同时提高医生操作的便捷性及病患的舒适性，应用于血管内导管时还可以减少血液中的血小板、血浆蛋白等大分子的粘附<sup>[2]</sup>。因此，亲水润滑涂层对医用导管性能及功能的提升具有重要作用。

然而，亲水润滑涂层的应用受到多方面因素的影响，首先是选择合适的聚合物亲水涂层物质和配方，其次是根据导管材质的特点选择匹配的涂层技术和工艺方案，通过工艺确认保证规模化生产过程质量均一、稳定，通过合理的过程控制和质量控制方法对涂层的安全性和有效性进行评价。基于此，从亲水涂层聚合物的种类，涂层技术的开发以及涂层产品性能评价方法的建立三个方面综述了医用导管聚合物亲水润滑涂层领域的最新进展。

## 1 亲水涂层常用聚合物种类

医用导管表面的亲水润滑涂层一般是带有亲水基团的聚合物层。亲水基团主要分为三类：阴离子型，如羧基、磺酸基等；阳离子型，如叔胺基、季胺基等；极性非离子型，如胺基、羟基、醚基等。比较常见的聚合物亲水润滑涂层种类有聚丙烯酰胺（PAM）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、聚氧化乙烯（PEO）、聚乙烯醇（PVA）、天然聚合物如多糖及其各种衍生物及共聚物等<sup>[3]</sup>。就目前医用导管亲水润滑涂层中使用最为广泛的PAM涂层和PVP涂层介绍如下。

### 1.1 聚丙烯酰胺

聚丙烯酰胺（PAM）是一种水溶性高分

子，分子链上的大量酰胺基团使PAM具有比其他聚合物更显著的亲水性<sup>[4]</sup>。PAM在食品行业以及化妆和美容行业已有成熟的应用，是一种经FDA批准的直接食用添加剂。同时，PAM具有良好的细胞相容性和血液相容性，PAM水凝胶可用于人工血管<sup>[5]</sup>、人工关节软骨<sup>[6]</sup>等生物医用材料领域。除此之外，PAM优异的亲水性能使其在医疗器械领域的研究也越来越广泛，有研究报道，PAM水凝胶涂层也可以涂覆于导管基材表面<sup>[7-9]</sup>。

### 1.2 聚乙烯吡咯烷酮

聚乙烯吡咯烷酮（PVP）是一种两亲性高分子，由于结构中有内酰胺基结构，分子极性极大，亲水性很强。PVP亲水润滑涂层在接触水时，分子中的亲水基团将水分子连接在网状交联结构内部，形成凝胶，从而降低导管介入人体时表面与人体组织间的摩擦，起到润滑的作用<sup>[10]</sup>。PVP曾被广泛用作血浆替代品，具有较好的血液相容性<sup>[11]</sup>。

在聚合物亲水润滑涂层种类上，目前应用于涂层导管产品的聚合物种类相对较少，需要突破现有聚合物种类的限制，原创性的开发具有优异的功能活性、生物相容性的涂层聚合物新品类。

## 2 涂层技术的应用研究进展

医用导管涂层技术的基本原理是对医用导管表面进行化学改性，相关改性方法主要包括表面化学接枝、超分子组装和通用性聚合物涂层等。其中，表面化学接枝又可分为“接枝到表面”法和“从表面接枝”法。“接枝到表面”法是利用聚合物链的反应活性基团与材料表面的特定基团进行化学反应，将聚合物链连接在基材表面<sup>[12]</sup>；

“从表面接枝”法是先引发剂（反应活性种）通过化学键接枝到基材表面，从而在表面原位引发聚合生成聚合物链<sup>[13]</sup>。超分子组装是一种非共价结合的多分子体系，通过分子间相互作用使两种或两种以上分子结合在一起，形成有组织的聚集体<sup>[14-15]</sup>。通用性聚合物涂层是一种实现各类基材表面改性的通用方法，如直接来源于天然组分

或基于仿生结构的通用聚合物涂层<sup>[16]</sup>。

聚合物亲水润滑涂层可以显著降低导管与接触部位的摩擦，但是其高效吸收和渗出水特性也使得涂层本身的机械性能和耐久性受到影响。为实现涂层润滑性能和耐久性之间的平衡，通常需要借助合适的涂层工艺将亲水润滑涂层稳定、持久固定于医用导管表面，以充分发挥其作为亲水润滑涂层的作用。涂层工艺发展至今，热固化工艺和光固化工艺逐渐发展成为两种最常用的医用导管涂层工艺。

### 2.1 热固化涂层工艺

热固化涂层工艺是常用的医用导管涂层工艺，即将热固化涂液涂在导管上，放置于较高温度环境中几十分钟到数小时不等，使热固化涂液中的活性基团发生反应，溶剂挥发，最终在导管表面固化成膜<sup>[17]</sup>。热固化工艺简单，基本只需要浸提和烘干，但是缺点较多，如反应时间较长；高温影响导管材料性能和加速小分子助剂的迁移；加热固化使得生产工艺可控性较差，导致涂层稳定性较差，特别是涂层牢固度和不耐老化等问题。目前热固化工艺逐步在用光固化工艺取代。

### 2.2 光固化涂层工艺

光固化涂层工艺是指在光的照射作用下，含有小分子、低聚物或聚合物基质的涂液在产品表面发生反应，固化成膜<sup>[18-19]</sup>。目前在生产中通常以紫外光作为固化光源，其中光源又可分为汞灯光源和LED光源。LED光源虽然有节能、高效、污染小等优点，但由于目前LED光源价格昂贵，因此在较为低值的医用导管涂层生产工艺中还很少应用<sup>[20]</sup>。相比热固化工艺，光固化工艺具有固化速度快、环境更友好、稳定性更高等优点，且光固化所制亲水涂层具有更好的牢固度、润滑性、耐老化性和安全性能。

在涂层技术方面，除了工艺方法的区别外，配方、设备和工艺参数的配合在涂层工艺中是非常重要的。从涂层技术的未来发展来讲，需要进一步从技术和工艺的稳定性、产能和环境友好性

等方面提升。

## 3 涂层产品性能评价方法的新进展

随着亲水润滑涂层在各类医用导管产品中的大规模应用，建立涂层相关的性能评价方法至关重要，成为确保相关涂层产品稳定、安全和有效的重要前提。带涂层产品不仅要在涂层润滑性、均匀性、牢固性等方面达到要求，同时还需要关注涂层带来的检测方法上的差异性。例如，与无涂层产品相比，涂层产品在化学性质检测、生物相容性检测以及灭菌和有效期等方面的验证需结合涂层的特殊性予以合理论证。

亲水润滑涂层在医用导管表面的应用首先会改变基材表面亲疏水性质，具体来说就是提高基材表面的亲水性。例如，在PVC、硅胶、乳胶和氟化乙烯丙烯共聚物（FEP）等几种医用导管表面涂覆亲水润滑涂层后，表面的水接触角显著下降，如图1(a)所示。导管表面的亲水性显著提高，这也是涂层具备润滑性能的基本前提。

对于亲水润滑涂层的性能评价而言，涂层的润滑性能是关注的重点。由于亲水润滑涂层的基本功能是减少医用导管与人体组织之间的摩擦，因此，通常从评估摩擦力和摩擦系数大小的角度来评估医用导管的润滑性能<sup>[21]</sup>。涂层的涂覆往往能够将导管表面的摩擦力降低至2%以下，显著提升导管的润滑性能，如图1(b)所示。

除了上述亲水性及润滑性的基本要求，涂层的均匀性及牢固性也是确保涂层有效和安全的重要评价参数。基于此需求，并结合实际测试过程中的经验，我们提出了一种试验模型，一方面可以通过监测摩擦力随测试距离的变化情况，获得涂层均匀性的信息；另一方面可以进行多次循环测试，实时监测循环过程中涂层摩擦力的变化情况，获得涂层牢固性的信息。以FEP导管为例，我们采用相同的聚合物涂液配方，通过不同光固化工艺参数制备了涂层1和涂层2，实验结果显示：对于涂层1，摩擦力随测试距离上下浮动较大，表明导管不同部位涂层的润滑性有显著性差异；相反涂层2的摩擦力随测试距离变化幅度



很小，摩擦力曲线平稳，表明涂层2的均匀性优于涂层1，如图2所示。根据多次循环摩擦测试结果，涂层1循环多次后摩擦力明显增加，而涂层2在30次循环后摩擦力仍然维持在同一水平，表明涂层2的牢固性优于涂层1，如图3所示。

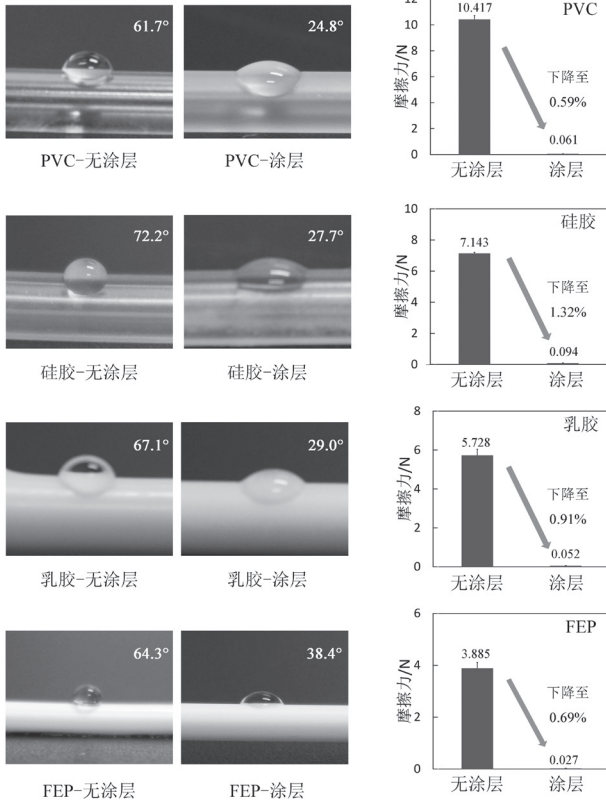
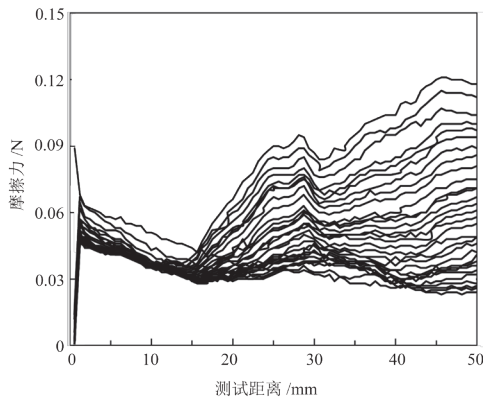
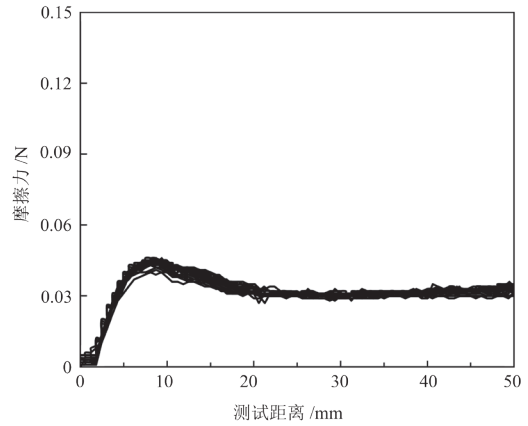


图1 PVC、硅胶、乳胶、FEP四种导管有无涂层结果比较  
Fig.1 Results comparison of silicone, latex and FEP medical catheter with or without coatings



(a) 涂层1的结果  
(a) Test result of coating 1



(b) 涂层2的结果  
(b) Test result of coating 2

图2 FEP基材导管上两种涂层均匀性的比较  
Fig.2 Comparison of coating uniformity on FEP catheter

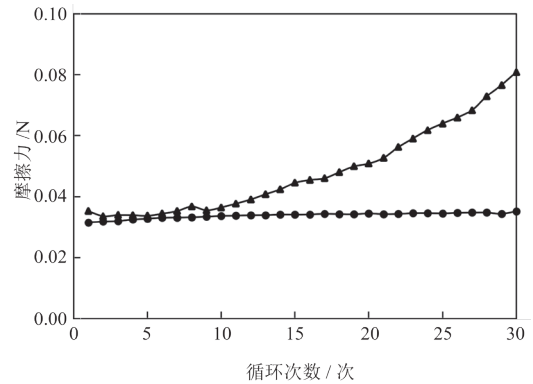


图3 FEP基材导管上两种涂层牢固性的比较  
Fig.3 Comparison of the fastness degree of coating on FEP catheter

在上述涂层有效性评价的基础之上，安全性评价成为带涂层医用导管技术指标中的重中之重。在化学安全性评价中，目前医用导管化学性能的测定主要是参考GB/T 14233.1—2008《医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法》的测试方法，对于血液接触类产品，可参考GB 19335—2016《一次性使用血路产品 通用技术条件》中化学五项指标要求，但是其他类型产品的各项指标并没有相关标准进行规定。原则上，研究者应根据不同材料的特性和用途，对涂层产品材料的化学性能提出相应的要求范围。在生物安全性评价中，目前主要是参考GB 16886医疗器械生物学评价系列标准，但是在测试项目的选择以及涂层导管样品制备过程中要充分关注涂层的特殊性，对测试方案的合理性

进行论证。

#### 4 总结与展望

随着医疗器械产业的飞速发展,各种医疗器械层出不穷,而生物医用涂层作为传统医疗器械升级换代和创新医疗器械功能拓展的重要环节,受到越来越广泛的关注。尤其是在市场占有率较高的聚合物亲水润滑涂层领域,无论是亲水涂层聚合物种类还是涂层技术开发等方面已有长足的进展和日益广泛的应用。然而,由于医疗器械标准体系与技术指导文件制定的相对滞后,针对涂层医疗器械安全有效性的认识、风险评价、质量管理,特别是性能检测及评价方法严重缺失。因此,在涂层医疗器械开发过程中,逐步建立和完善针对特定涂层医疗器械的标准体系至关重要,这直接关系到医疗器械涂层市场的健康有序规范发展。

#### 参考文献

- [1] 龚立雄,朱勇超,王丽,等.关于一次性使用无菌导尿管润滑剂的研究[J].中国医疗设备,2019,34(1):18-21,33.
- [2] RODRIGUEZ J L, TROOSKIN S Z, GRECO R S, et al. Reduced bacterial adherence to surfactant-coated catheters[J]. *Curr Surg*, 1986, 43(5): 423-425.
- [3] WYMAN P. In *Coatings for biomedical applications*[M]. Driver M, Ed. Woodhead Publishing, 2012.
- [4] 赵玉娜.聚丙烯酰胺的功能化改性及功能性质的研究[D].南京:东南大学,2014.
- [5] ZHAO Z M, PENG C H, HAN B S, et al. *In vitro* blood compatibility of polyacrylamide grafted polypropylene membrane[J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*, 2010, 14(8): 1517-1520.
- [6] 王云浩.多重交联海藻酸钠/聚丙烯酰胺高强度水凝胶的研究[D].成都:西南交通大学,2018.
- [7] PARADA G A, YUK H, LIU X, et al. Impermeable robust hydrogels via hybrid lamination[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2017: 1700520.
- [8] YU Y, YUK H, PARADA G A, et al. Hydrogels: multifunctional “hydrogel skins” on diverse polymers with arbitrary shapes[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(7): 1807101.
- [9] YAO X, LIU J, YANG C, et al. Hydrogel paint[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(39): 1903062.
- [10] 王聘.医用导管表面亲水润滑改性[D].大连:大连工业大学,2014.
- [11] Anderson C K. Blood substitutes[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 1954, 14(1): 50-60.
- [12] CHEN H, HU X Y, ZHANG Y X, et al. Effect of chain density and conformation on protein adsorption at PEG-grafted polyurethane surfaces[J]. *Colloids Surf B*, 2008, 61(2): 237-243.
- [13] XIONG X H, WU Z Q, PAN J J, et al. A facile approach to modify poly(dimethylsiloxane) surfaces via visible light-induced grafting polymerization[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(4): 629-634.
- [14] SHI X J, CHEN G J, YUAN L, et al. Integrating a thermoresponsive copolymer with host-guest interactions for fabricating molecular recognition surfaces[J]. *Mater Horiz*, 2014, 1(5): 540-545.
- [15] GU H, CHEN X S, YU Q, et al. A multifunctional surface for blood contact with fibrinolytic activity, ability to promote endothelial cell adhesion and inhibit smooth muscle cell adhesion[J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 604-611.
- [16] DU J, LIU X L, LIU W, et al. One-step preparation of vinyl-functionalized material surfaces: a versatile platform for surface modification[J]. *Sci China Chem*, 2014, 57(4): 654-660.
- [17] JANG H, CHOI H, JEONG H, et al. Thermally crosslinked biocompatible hydrophilic polyvinylpyrrolidone coatings on polypropylene with enhanced mechanical and adhesion properties[J]. *Macromol Res*, 2018, 26(2): 151-156.
- [18] XIE Y C, YANG Q F. Surface modification of poly(vinyl chloride) for antithrombogenicity study[J]. *J Appl Polym Sci*, 2002, 85(5): 1013-1018.
- [19] 罗祥林,何斌,刘小强,等.介入导管材料的表面紫外光接枝润滑改性[J].生物医学工程学杂志,1999,16(S1): 71-72.
- [20] 刘延梅,王晓民. LED在医疗设备方面的应用现状及展望[J].中国医疗设备,2013,28(9): 64-66.
- [21] 范珺.导尿管表面润滑性处理方法介绍和摩擦系数测试[J].中国医疗器械信息,2014(2): 72-74.