
可再生生态塑料迎来了发展的大好时机

陈国强

(清华大学生物系, 汕头大学多学科研究中心)

通信地址: 清华大学生物科学与技术系, 北京 10084

电话: 010-62783844, 传真: 010-62788784

电子邮箱: chengq@mail.tsinghua.edu.cn

广义的生物材料可以理解为一切与生物体相关的应用性材料或由生物体合成的材料。按其应用可分为生物医用材料和与生物合成有关的应用材料。而按生物材料来源可分为天然生物材料和人工生物材料;与此同时,材料学的发展使有些材料兼具天然和人工合成的特性。狭义的生物材料指的是能够用来制作各种人工器官和制造与人工生理环境相接触的医疗用具和制品的材料,即生物医用材料。近年来,环境友好的材料,特别是来源于可再生资源的材料也逐渐向生物材料领域靠近,这个领域在近年得到快速的发展。无论是医用高分子生物材料还是环境友好材料,最近的发展都集中在高分子材料。所以,本文重点介绍高分子生物材料方面的研究进展。

一、生物材料领域国际前沿热点及进展

1. 生物医用材料

生物医用材料早已实现产业化,其制品已占到全球医疗器械市场份额的一半。生物医用材料的国际前沿热点目前主要集中在组织工程方面的应用,主要是由于大量的病人需要器官移植,而能够提供的器官数目却远不能满足大量病人的要求。比如 2000 年在美国就有 72,000 人由于器官功能的丧失在等待进行器官移植,而可移植器官只能允许进行 23,000 个移植手术 (Port 2002)。由此催生了迅速发展的组织工程,其概念是让细胞在合适的条件下在三维生物材料上生长成为生物组织,作为器官替代之用。组织工程最关键的是用生物材料制造有特定表面化学,特定结构,一定降解速度,能促进细胞附着、移动、生长和分化的三维支架 (Nguyen 和 West 2002)。在组织工程领域,多年来的研究一直集中在下面几种高分子材料 (表 1)。其中研究得最多、最为成熟的组织工程材料是生物可降解和生物可相容的聚乳酸 (PLA)、聚羟基乙酸 (PGA)、乳酸和羟基乙酸共聚物 (PLGA),而且这些材料也获得了美国食品和医药管理局 (FDA) 的批准,可以用于临床。这方面国际上已经产生了大量的专利技术。

2. 聚羟基脂肪酸酯 (PHA)

近二十多年迅速发展起来的生物高分子材料—聚羟基脂肪酸酯 (PHA),是很多微生物合成的一种细胞内聚酯,是一种天然的高分子生物材料,与 PLA、PGA 和 PLGA 等生物材料相比,PHA 结构多元化,组成结构多样性带来的性能多样化使其在应用中具有明显的优势。因为 PHA 兼具有良好的生物相容性能、生物可降解性和塑料的热加工性能,因此同时可作为生物医用材料和生物可降解包装材料,已经成为近年来生物材料领域最为活跃的研究热点 (Chen 等 2000, Doi 和 Steinbüchel 2002)。更重要得是,PHA 研究所带来的信息证明,生物合成新材料的能力几乎是无限的,随着研究的不断深入,还会有更多的 PHA 会被合成出来,从而带动相应的生物材料特别是生物医学材料的研究 (陈国强 2002)。图 1 描述了从菌种筛选到大规模生产 PHA 的流程 (见图 1)

PHA 还具有非线性光学活性、压电性、气体阻隔性等许多高附加值性能。正因为 PHA 汇集了这些优良的性能，使其除了在医用生物材料领域应用之外，可以在包装材料、粘合材料、喷涂材料和衣料、器具类材料、电子产品、耐用消费品、农业产品、自动化产品、化学介质和溶剂等广泛的领域得到应用。图 2 描述了从 PHA 提取到应用开发的流程（见图 2）

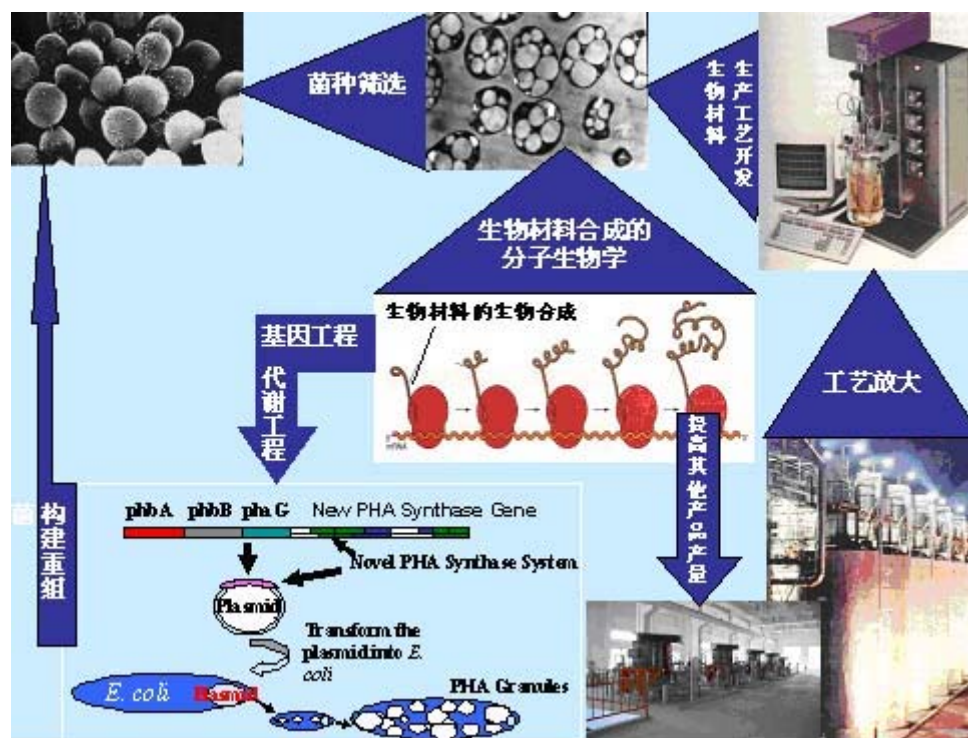


图 1 多学科合作研究生物新材料 PHA 的过程

过程说明：首先，在自然界中进行菌种的筛选，得到能合成所需 PHA 的菌株（见细胞内白色的颗粒）。如果该微生物合成 PHA 的能力强而且合成的 PHA 具有所需的性能，则对菌株进行工艺开发和放大的工作。如果菌株合成 PHA 不能满足要求，则可通过对其分子生物学进行研究，确定其合成基因和代谢路径，通过基因工程得到合成能力强，所需 PHA 结构合理的重组微生物。进一步筛选后得到生产菌，再进行工艺开发和放大，为大规模生产做准备。

3.可持续发展的环境友好高分子材料

当代生物材料尤以用可再生资源为原料生产生物材料领域发展最为快速。近年来，世界范围的石油供应短缺，加上不可降解的、以石油为原料化学合成的塑料造成的白色污染，促使来源于可再生资源的，可持续发展的生物合成材料走向市场步伐大大加快了。国外由美国 Cargill Dow 公司首先建立了一套生产能力为 14 万吨聚乳酸 PLA 的工厂，日本的 Toyota、三井化学集团和 Toshiba 等大型跨国公司已经开始把 PLA 应用于新产品的开发。图 3 描述了聚乳酸的生产流程与应用开发产品（图 3）。其它跨国公司如美国宝洁（P&G），美国罗门哈斯（Rohm and Haas），美国杜邦（Du Pont），美国 ADM（联手 Metabolix 公司），德国 BASF、日本 Kaneka、Mitsubishi 化学公司、加拿大 EPI 和韩国 LG 都投入大量的资金，研究如聚羟基脂肪酸酯 PHA，聚乳酸和大豆蛋白、淀粉等及其它可持续发展的环境友好材料的产业化工作，并已经有不少产品上市（详见 <http://microbes.biosci.tsinghua.edu.cn/ISBP>）。

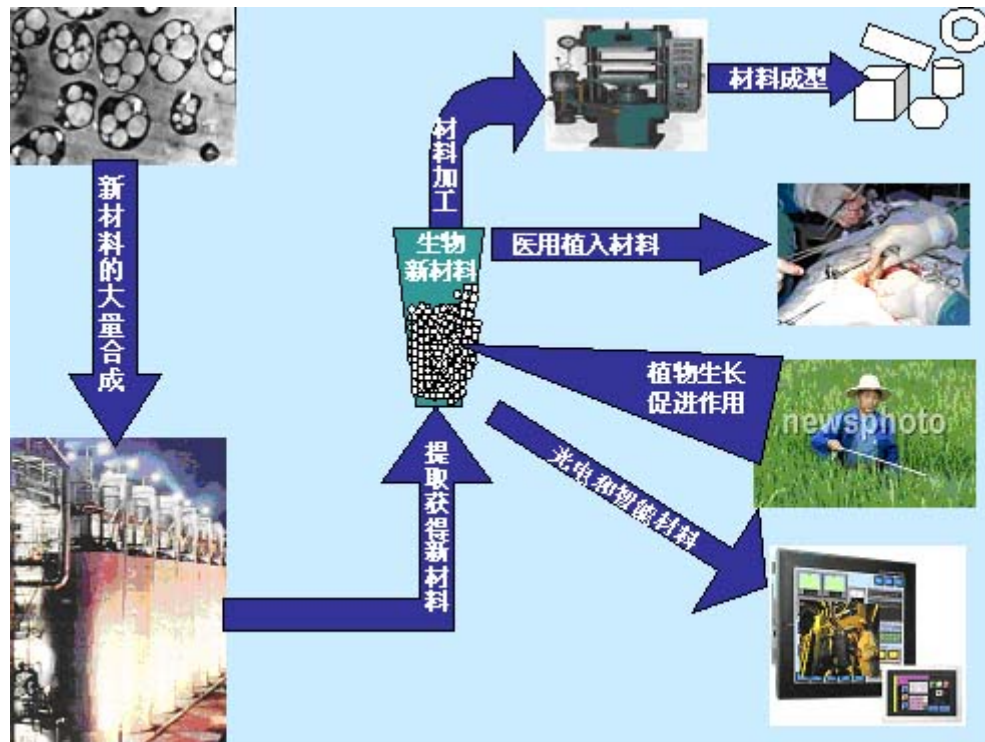


图 2：从 PHA 提取到应用开发的流程

说明：通过大规模发酵和后续的提取纯化工作，就可以对所得到的 PHA 新材料进行应用开发。这包括：一次性使用的包装材料，医用植入材料、农用药物或生长促进剂的缓释材料以及电子工业用材料等。

聚乳酸 PLA 作为最先实现产业化的可持续发展的环保材料，值得特别介绍。PLA 是由生物发酵生产的乳酸经化学合成而得的聚合物，但仍保持着良好的生物相容性和生物可降解性，具有与聚酯相似的防渗透性，同时具有与聚苯乙烯相似的光泽度、清晰度和加工性。因此聚乳酸可以被加工成各种包装材料，农业、建筑业用的塑料型材、薄膜，以及化工、纺织业用的无纺布、聚酯纤维等。除作为包装材料外，PLA 还成为近年来药物包裹材料、组织工程材料中的研究热点之一。PLA 可制成无毒并可进行细胞附着生长的组织工程支架材料，其支架内部可形成供细胞生长和运输营养的多孔结构，还可为支持和指导细胞生长提供合适的机械强度和几何形状。其缺点是缺乏与细胞选择性作用的能力。PLA 在生物医用材料中的应用是广泛的，可用于医用缝合线（无须拆线），药物控释载体（减少给药次数和给药量），骨科固定材料（避免了二次手术），组织工程支架等。

近年来，越来越多新型的高分子材料在被用生物的方法合成出来（绿色合成），同时，用化学与生物结合的方法也合成出越来越多的绿色高分子材料。因此，国际高分子权威期刊“Macromolecules”为了适应这种快速的发展，从“Macromolecules”中衍生了“Biomacromolecules”和“Macromolecular Biosciences”，分别发表有关生物高分子材料和高分子材料的生物（绿色）合成方面的文章。“Biomacromolecules”在 2001 年创刊时影响因子只有 0.9，2004 年已经达到 2.9 以上。表明该领域的学术研究十分活跃，发展的速度很快。

三、中国未来发展相关技术及产业的基本途径与前景

我国快速发展的工业使石油和煤炭等化工基本原料越来越成为前进的限制性因素；同时，《京都议

定书》对各国二氧化碳排放量的限制也对我国大量使用石油等资源产生了制约；以石油化工为原料生产的材料特别是塑料会对环境产生“白色污染”等，这些因素促使我国必须考虑用可持续发展的手段获得环境友好的新材料。

我国在研究、开发和应用可持续发展的环境友好生物材料方面已经积累了相当多的基础，包括中科院长春应化所、天津大学和同济大学等单位在聚乳酸领域的研发工作以及国内业已形成的 10 万吨乳酸的生产能力，都为生产聚乳酸 PLA 做好了技术和物质储备。但是，在 PLA 知识产权领域，我国在医用和环境友好材料应用等都没有优势，必须加快自主研发，同时为了尽快实现产业化，也要考虑与拥有知识产权的国外企业合作，共同开发国内外市场。

在聚羟基脂肪酸酯 PHA 材料领域，清华大学、中科院微生物所、中科院长春应化所、汕头大学和山东大学等单位进行过相当长时间的研究与开发，产业化单位包括广东联亿生物工程公司、广东江门生物技术开发中心、天津北方食品公司、江苏蓝天集团、宁波天安生物材料公司等。同时，由于 PHA 的结构多样性，越来越多的材料被开发出来，在此领域的知识产权发展空间很大，我国也有了相应的技术产权储备，发展空间比 PLA 更大。

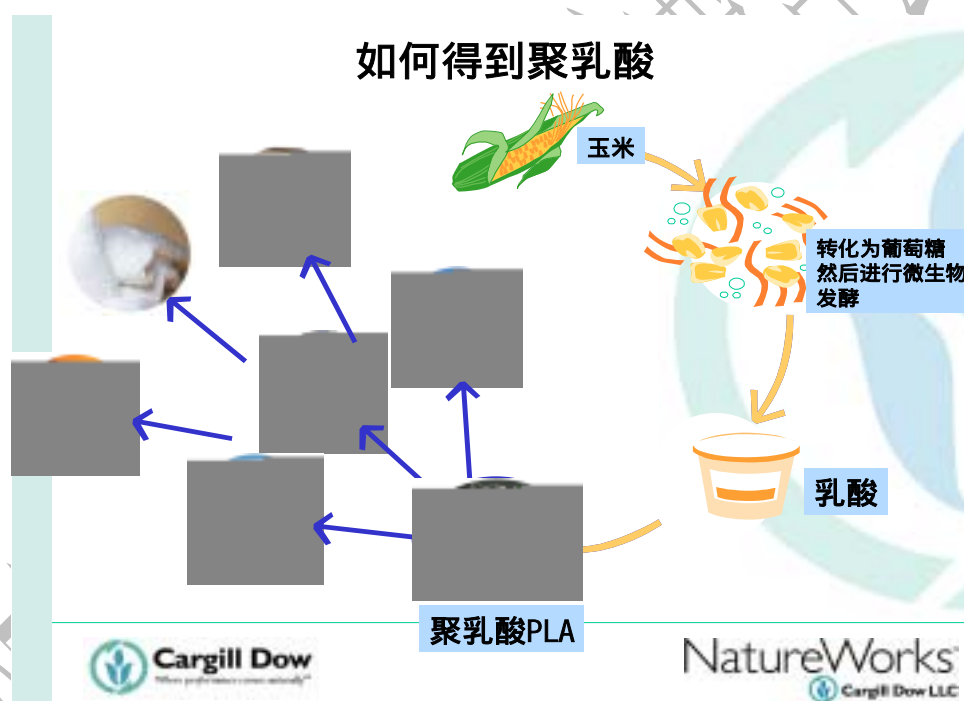


图 3 Cargill Dow 公司生产和开发聚乳酸的过程和应用领域

二、我国生物材料研究开发现状

随着我国工业的高速发展，对原油的需求日益增加，而我国和世界其它地方发现新油田的可能性越来越少。油价的不断上涨，日益威胁到整个以石油为基础的化学工业，包括规模巨大的高分子材料工业。

我国是一个人口大国，由于经济的高速发展，资源的消耗以及环境的污染成为阻碍我国发展的瓶颈。比如在发达国家，人均塑料的消耗量保持在 120 公斤/年 (kg/a)，而我国在 1996 年为 12 公斤/年，2003 年为 17 公斤/年。预计在 2005 年为 23 公斤/年。大量的使用塑料不仅消耗了大量的石油能源，而且造成了所谓的“白色污染”。所以，开发可持续发展的新材料成为保持我国可持续发展的一条必经之路。

国内也有多家企业形成了至少 10 万吨乳酸的生产能力，虽然已经有了聚合乳酸的技术，但尚未有形成规模化的 PLA 的生产基地。

我国在“七五”、“八五”、“九五”和“十五”的生物技术攻关计划中都把生物可降解材料列入了国家的重大攻关项目中。国家自然科学基金也在 1998 和 2003 年把“细菌合成可生物降解高分子及其材料”作为重点项目支持，同时各个学科方向还支持了不少生物合成高分子材料的理论研究和应用研究。2001 年和 2002 年我国“863 项目”也充分认识到了用生物法合成生物可降解材料的重要性，相继在植物体系和微生物体系中立项研究生物生产可降解聚酯——聚羟基脂肪酸酯（PHA）。2003 年起，李嘉诚基金会投资 5000 万，在汕头大学成立了多学科研究中心，集中各学科力量建立研究生物合成新材料的平台。

经过上述几个五年计划的攻关以及自然科学基金的支持，我国在微生物合成可降解聚酯 PHA 领域取得了重要的进展，于 1999 年在世界上首次成功地进行了新型聚酯、3-羟基丁酸和 3-羟基己酸的共聚物 PHBHHx 的工业化生产，通过国际合作，PHBHHx 产品已经被开发成可降解的包装薄膜、高档包装材料和复合材料、高级化妆品容器，以及作为药物或农药的缓释载体。PHBHHx 已经被成功地纺成纤维丝，用于制备高保温的衣服。其它应用包括利用 PHBHHx 作为静电印刷的上色剂，解决纸张回收中遇到的塑性油墨难以与纸脱离的问题，还可用作纸和膜上的涂层材料，PHBHHx 的气体阻隔性使其适于食品包装，或代替 PET 作饮料瓶。PHBHHx 还可用作塑料增塑剂。然而，由于投入经费的短缺，我国无法形成系列的应用开发，使许多专利技术不能为我所有。令人感到欣慰的是在医用材料领域，我国研究人员首次发现 PHBHHx 具有比传统医用材料聚乳酸 PLA 好的生物相容性，同时机械性能和加工性能也优于 PLA。我国已经拥有了一系列 PHBHHx 作为新一代的生物医用材料的知识产权，包括 16 项专利申请，其中 3 项授权专利（Yang 等 2002、Deng 等 2002、Zhao 等 2003、Zheng 等 2003、Wang 等 2004）。

PHA 是生物聚酯里的一大家族，目前已经发现有 150 多种不同的单体结构，新的结构还在不断地被合成出来。虽然 PHA 结构变化多端，物理性能各异，但都具有生物可降解性。目前真正实现大规模生产的还只有 3 种，但其发展前途广阔。除了在产业化方面取得成功之外，在国家自然科学基金的支持下，我国还克隆了 20 个以上与 PHA 合成有关的基因，合成了 15 种非传统的 PHA 材料，开发了 PHA 加工成型的工艺技术。同时，在植物体系也成功地表达生产了一种聚酯。

在“九五”期间，我国在天津、浙江、江苏和广东分别进行了 PHA 材料的中试和工业化生产，取得了宝贵的产业化经验。目前在广东、江苏、浙江和天津正在进行产业化生产基地的建设。

虽然 PHA 研究和产业化取得了一些进展，但必须看到，目前的 PHA 生产成本还高于以石油原料为基础的塑料。大量的研究工作必须集中在提高原料转化为 PHA 的效率以及发现新的 PHA 材料上。我国科技工作者最近的研究成果使 PHA 成为大规模应用的目标接近了许多，已经能够工业化生产一系列的 PHA 材料，包括江苏蓝天集团与清华大学合作的聚羟基脂肪酸 PHB，宁波天安生物材料公司与中科院合作的羟基丁酸与羟基戊酸共聚物 PHBV 以及清华大学与广东联亿生物工程公司合作的羟基丁酸与羟基己酸共聚物 PHBHHx。在 PHA 作为生物医用材料方面，我国微生物、分子生物学、发酵工程、化学工程和高分子、材料科学领域的科学工作者通过 3 个五年计划的奋斗，在总体水平上已经不在发达国家之下。相对于技术和应用已经得到充分开发的聚乳酸 PLA，PHA 的发展特别是作为医用的生物材料的前景更好。

在 PLA 和 PHA 最近十几年的研究热潮中，虽然在生产和应用方面的主要技术专利仍掌握在美、欧、日等发达国家中，但我国这几年在这方面的研究取得了长足的进展，在生产方面掌握了一些具有自主知识产权的菌种和后期工艺，特别是近两年在组织工程、生物材料研究方面有较好的研究成果，已有多项相关专利处于申请公开期，这些为 PHA 作为我国有自主知识产权的生物材料今后的产业化打下了良好的基础。相对于 PLA，PHA 发展的历史很短，发展的潜力更大，其应用空间更大。随着石油价格的不断上涨，PLA 和 PHA 在制造成本上将与以石油为原料制造的塑料相比更有竞争性。

材料科学在生物材料方面已经得到了很大的发展，但其与生物学科的结合还远远的不够，尚需生物学和材料学的研究者共同地进行深入研究和开发。如果说 20 世纪推动材料学发展的是化学和物理学，

那么生物学将是材料科学在 21 世纪发展的一股重要力量，生物材料学应用必将成为最具有产业前景的材料科学应用领域。

表 1 用于组织工程的高分子材料及其典型应用
(Peppas 和 Langer 1994, Marchant 和 Wang 1984, Webb 等 2004)

用于组织工程的高分子材料	典型的应用
聚二甲基硅氧烷，弹性硅树脂	浓胸、心脏瓣膜、导尿管、心脏瓣膜、药物输送载体、脑积水排出和膜产氧器等
聚亚胺酯	人工心脏、心室辅助装置导管、起搏器
聚四氟乙烯 (PTFE)	心脏瓣膜、血管移植、面部整容、脑积水排出、膜产氧器、导尿管、手术缝线
聚乙烯 (PE)	臀部整形、导尿管
聚砜 (PSu)	心脏瓣膜、男性生殖器整形
聚甲基丙烯酸酯 (pMMA)	裂缝修补、隐形眼睛膜、假牙
聚-2-羟基乙基甲基丙烯酸酯 (pHEMA)	隐形眼睛膜、导尿管
聚丙烯腈 (PAN), 聚酰胺	渗透膜、手术缝线
聚丙烯 (PP)	血浆除去膜、手术缝线
聚氯乙烯 (PVC)	血浆除去膜、血袋
乙烯和氯乙烯共聚物	药物输送载体
聚苯乙烯 (PS)	组织培养瓶
聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)	血液替代
聚己内酯	药物输送载体、手术缝线
1,8-辛二醇和柠檬酸共聚物 (POC)	药物输送载体、手术缝线、心脏瓣膜、组织培养、
聚甘油癸二酸酯 (PGC)	药物输送载体、手术缝线、心脏瓣膜、组织培养、
聚乳酸 (PLA)、聚羟基乙酸 (PGA)、乳酸和共聚物 (PLGA)	药物输送载体、手术缝线
聚羟基脂肪酸酯 (PHA)	药物输送载体、手术缝线、心脏瓣膜、组织培养、血管移植、整形等

然而，现阶段 PLA 和 PHA 等环境友好材料属于新兴的材料产业，还不能与大量以石油工业为基础的塑料材料生产进行直接的竞争。为了扶植这个新兴工业的发展，政府应当大力鼓励使用以可再生资源为原料的材料，增加开发自主知识产权的科研投入。在产业化方面，可以通过整合国内研发和产业化力量，加快一至两种有自主知识产权的新材料的产业化努力。

唯有实现可再生资源的利用，我国经济才能实现可持续性的发展。在石油供应成为瓶颈和制约因素之前，我国必须建立用可持续发展的方式获得材料的技术储备。

参考文献

1. Port F (2002) OPTN/SRTS annual report. Scientific Registry of Transplant Recipients and Organ Procurement Transplantation. Network, Washington, D.C.
2. Nguyen KT, West JL (2002) Photopolymerizable hydrogels for tissue engineering applications. *Biomaterials* 23 : 4307-4314
3. Peppas NA, Langer R (1994) New Challenges in Biomaterials. *Science* 263 : 1715-1720
4. Marchant RE, Wang I (1984) Physical and Chemical Aspects of Biomaterials used in Humans. In :

-
- Greco RS. *Implantation Biology*. Boca raton, FL : CRC Press, 13-53
5. Webb AR, Yang J and Ameer GA (2004) Biodegradable Polyester Elastomers in Tissue Engineering. *Expert Opin Biol Ther* 4 : 801-812
 6. **Chen GQ**, Wu Q, Xi JZ, Yu HP and Chan A (2000) . Microbial production of biopolyesters-polyhydroxyalkanoates. *Progress of Natural Sciences* 10 : 843-850
 7. 陈国强 (2002) 生物工程与材料科学. *中国生物工程杂志* 22 : 1-8
 8. Doi Y, Steinbüchel A (2002) *Biopolymers (Polyesters I and III)* . Wiley-VCH
 9. Yang XS, Zhao K, **Chen GQ** (2002) Effect of Surface Treatment on the Biocompatibility of Microbial Polyhydroxyalkanoates. *Biomaterials* 23 : 1391-1397
 10. Deng Y, Zhao K, Zhang XF, Hu P, **Chen GQ** (2002) Study on the three-dimensional proliferation of rabbit articular cartilage derived chondrocytes on polyhydroxyalkanoate scaffolds. *Biomaterials* 23 : 4049-4056
 11. Zhao K, Deng Y, Chen CJ, **Chen GQ** (2003) Polyhydroxyalkanoate (PHA) Scaffolds with Good Mechanical Properties and Biocompatibility. *Biomaterials*. 24 : 1041-1054
 12. Zheng Z, Deng Y, Lin XS, Zhang LX, **Chen GQ** (2003) Induced Production of Rabbit Articular Cartilage-Derived Chondrocytes Collagen II on Polyhydroxyalkanoates Blend. *J Biomater Sci. Polymer Edn* 14 : 615-624
 13. Wang YW, Wu Q and **Chen GQ** (2004) Poly (3-hydroxybutyrate-co-3- hydroxyhexanoate) Scaffolds with Good Biocompatibility for Osteoblast Proliferation and Differentiation. *Biomaterials* 25 : 669-675