

低温等离子体技术在生物医学上的应用*

戴秀娟¹ 江南^{2, †}

(1 澳大利亚科学院纺织纤维研究所)

(2 中国科学院物理研究所 北京 100080)

摘要 低温等离子体技术与生物医学似乎是两种风马牛不相及的事物,可是两者的结合却可以对现代科技发展产生重要的影响.许多人都认为21世纪是生物技术的世纪,可见人们对生物技术发展抱着怎样的期待.低温等离子体技术正在成为生物材料和生物医学器件的生产和研究的广阔的平台.文章简要介绍了一些用于材料表面改性的技术以及低温等离子体技术在生物医学方面的应用,并进而讨论了将低温等离子体技术与生物技术相结合的途径以及还需要解决的问题.文章还详细讨论了一种用于表面功能化的脉冲等离子体技术方法作为二者最佳结合的一个典范.文章最后指出,生物医学与等离子体技术的完美结合可能对21世纪科技发展产生革命性的影响;而为了实现这个目标,需要多学科专家的通力合作.

关键词 低温等离子体,生物医学材料与器件,脉冲放电等离子体,表面改性

Biomedical applications using low temperature plasma technology

DAI Xiu-Juan¹ JIANG Nan^{2, †}

(1 CSIRO, Division of Textile & Fibre Technology, Australia)

(2 Institute of Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract Low temperature plasma technology and biomedicine are two different subjects, but the combination of the two may play a critical role in modern science and technology. The 21st century is believed to be a biotechnology century. Plasma technology is becoming a widely used platform for the fabrication of biomaterials and biomedical devices. In this paper some of the technologies used for material surface modification are briefly introduced. Some biomedical applications using plasma technology are described, followed by suggestions as to how a bridge between plasma technology and biomedicine can be built. A pulsed plasma technique that is used for surface functionalization is discussed in detail as an example of this kind of bridge or combination. Finally, it is pointed out that the combination of biomedical and plasma technology will be an important development for revolutionary 21st century technologies that requires different experts from different fields to work together.

Keywords low temperature plasma, biomaterials and biomedical devices, pulsed discharge plasma, surface modification

1 引言

物理思想和方法支配着新材料的发现和材料的制备差不多占了20世纪的整整上半个世纪.自从20世纪50年代开始,分子生物学的思想和方法才被迅速地确认为新材料生长、发现和结晶方面的指导思想.由于大部分的生物反应都是发生在材料的

界面和表面上,生物学家将表面科学引入生物学,对推动生物医学材料的发展起到了决定性的作用.

生物医学材料和器件在解救人类生命方面的能力,以及巨大的商业价值强烈地刺激了许许多多的研究通道.低温等离子体技术在生长生物医学材料

* 国家自然科学基金(批准号:10275089)资助项目

2005-09-30收到初稿,2005-11-01修回

† 通讯联系人. Email: jiangnan@aphy.iphys.ac.cn

和制备生物医学器件方面具有独特的优点和潜力。因此,如果生物医学和低温等离子体技术有机地结合将有可能导致生物医学技术在 21 世纪发生革命性的发展。

所谓生物医学材料是指在生物医学研究中和医疗实践中所涉及的与生物体相兼容的材料,包括制造人造器官的材料、生物传感器材料、体内移植器件外表面材料、以及一些医疗器械所采用的材料,等等。生物体对材料表面的反应大部分是由材料的表面化学和分子结构控制的。这就要求生物医学材料不仅需要具有一定强度、弹性等体性质,而且要求具有生物兼容性的表面性质。一种新设计的材料同时具有所要求的体性质和表面特性是相当困难的。既然生物体对材料表面的反应主要取决于材料表面的化学特性和分子结构,则可以选用现有的具有所要求的体性质的材料加以表面改性,使其表面具有所要求的生物兼容性,就可以达到上述的目的。例如,有些大分子聚合物具有类似于人体器官的机械性能,但是不具备生物兼容性,因此需要进行表面改性,在表面固定特定功能团,达到与生命体兼容的目的。另外,我们可以对材料表面进行有选择的改性,使其具有特定的功能。这就要求改变和控制表面的功能团。

我们将这种对现有材料进行表面改性使其获得相应生物相容性的方法叫做界面设计。不同生物材料的界面设计有不同的挑战性,这个挑战性来源于不同的表面功能和所要辨别的生物体。要根据需求选取合适的功能团,又要选择合适的技术将这些功能团引入表面。对现有的许多材料而言,等离子体聚合和等离子体聚合与接枝相结合的技术,是非常有效的和经济的表面改性技术,并且得到生物技术和工程界越来越多的重视和兴趣。这个技术的特点是可以选择性地改变表面的功能团来改变表面性质,从而实现所要求的表面性质。

下面我们首先简要介绍材料表面改性方面的主要技术以及它们的优缺点,然后重点介绍等离子体表面改性技术及其面临的挑战,接着我们将讨论生物材料和等离子体技术之间的最佳结合点,最后是结论和对未来的展望。

2 材料表面改性技术简介

材料改性技术主要有两大类工艺方法:湿法工艺与干法工艺。湿法工艺主要是喷涂和电化学聚合。

这种方法相对比较简单,但是表面改性的程度很难控制,而且重复性比较差。特别是界面结合力较弱。干法工艺主要有物理气相沉积、化学气相沉积以及等离子体聚合。对于大部分材料来说,等离子体聚合方法是一种比较理想的方法。因为用等离子体聚合方法可以有效地控制选择性的表面处理。等离子体聚合膜的厚度约为纳米级范围。与传统的聚合材料不同,等离子体聚合膜呈三维交联结构,其与基片间为共价键结合,因此非常稳定,而且表面非常光滑,根据不同的需要可以在表面引入不同的功能团。

本文主要介绍采用等离子体聚合工艺的表面改性技术。等离子体聚合工艺主要有三种:

2.1 等离子体聚合

有机单体在等离子体中的相关粒子碰撞下会形成各种碎片或功能团,这些碎片或官能团在基片表面形成三维网状交联结构的新物质。由于这种物质是由很小的分子碎片甚至原子随机组成的,因此也有人将这种聚合反应称为“原子聚合”。由于通常形成三维交联网络结构,等离子体聚合产物通常非常稳定而坚固。它与基底材料表面之间是共价键结合,因此与基底之间的结合也非常稳定。根据在等离子体中产生的功能团的性质,可以获得各种特定的表面特性,这可能是等离子体聚合材料最让人感兴趣的地方。

2.2 等离子体诱导接枝

等离子体诱导接枝技术是利用非聚合性气体产生等离子体,在表面产生活性自由基,同时将功能团直接引入表面。通常的等离子体聚合物,其分子结构有随机性,其结果往往不可预测,由大量的工艺实验和经验来寻找所希望的表面特性。等离子体诱导表面接枝是将选定的功能团接枝到表面,因此结果是预知的。

2.3 等离子体共接枝与聚合

这种方法是将前两种方法结合起来使用。先采用非聚合性气体在材料表面引入特定的功能团,再用有机单体材料在表面上产生等离子体聚合薄膜,从而产生非常薄而光滑的表面;或先产生等离子体聚合薄膜,再用非聚合气体在表面引入特定的功能团。

在生物材料制备工艺中,常用的等离子体反应器主要有三类,如图 1 所示^[1]:

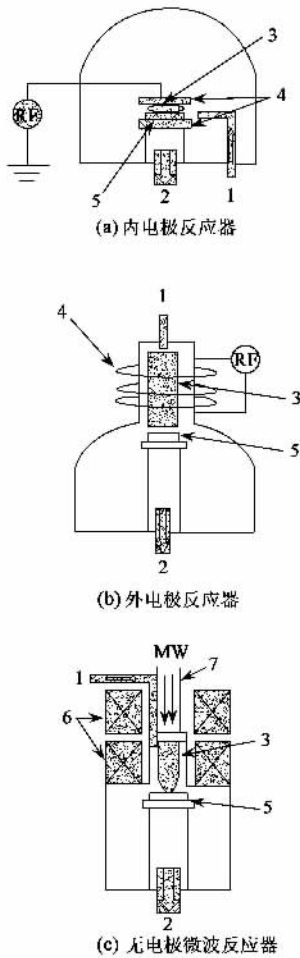


图1 在生物材料制备工艺中常用的三类等离子体反应器示意图 1-单体及载气输入口 2-真空系统 3-等离子体 4-电极 5-被处理样品 6-磁场线圈 7-波导

(1)内电极反应器

内电极反应器的电源可以是直流、交流或射频。等离子体在一对电极间通过放电产生。

(2)外电极反应器

外电极反应器的电源通常采用射频。射频功率通过玻璃或石英器壁馈入反应器内,产生辉光放电等离子体。

(3)无电极反应器

无电极反应器的电源通常采用微波,微波功率通过波导穿过介电材料器壁传入反应器,维持反应器中的等离子体。

每种反应器都有各自的优缺点,选用哪种反应器一方面根据实验室现有的条件,另一方面则需要根据所要制备的生物材料的种类和使用的方便程度。

3 低温等离子体表面改性技术在生物医学方面的应用

利用低温等离子体表面改性技术制备的生物医学材料有以下几个方面的特性(1)产生新的表面化学结构,增强材料的生物兼容性(2)产生一阻隔膜或渗透膜,可以控制药物的扩散速率(3)在表面形成反应基团,用以固定特定的生物分子或蛋白质。这些低温等离子体改性表面在生物医学方面有许多应用,下面是一些例子:

3.1 体内移植材料(如人造器官)

首先选择具有所要求的体性质的材料,经过表面处理,在表面引入特定的功能团,这样在植入体内后可以和人体的血液以及组织相容,不会引起排异现象。由于等离子体聚合膜与基底材料表面之间为共价键结合,非常稳定,使用寿命特别长。

3.2 生物传感器

有两种比较通用的生物传感器:

3.2.1 催化型生物传感器^[2]

这种生物传感器是用于测尿糖的。将有机单体在基片表面产生等离子体聚合薄膜,再用氨/氧等离子体在表面引入氨/羧基团。表面的氨/羧基团会与尿液中的葡萄糖氧化酶耦合,起到检测尿糖的功能。

这种用等离子体方法制备的尿糖传感器检测速度快,准确,而且寿命长。

3.2.2 亲和型生物传感器^[3]

这种生物传感器主要用于食物以及环境的检测,以及用于疾病的诊断。用一种乙烯基二氨(ethylenediamine)的单体制备等离子体聚合膜。这层膜非常薄而且均匀,同时还引进了氨基功能团。用这种方法制备的生物传感器具有非常快的响应时间(约1—2s),非常低的噪音和非常高的灵敏度,而且重复性很好。

图2是一种典型的生物传感器的结构示意图。从该图我们看到,等离子体工艺完成的是其中的界面设计部分。整个传感器还需要有其他部分。生物敏感材料被耦合在等离子体工艺制备的界面上;它能与待分析介质中的特定生物物种相互作用,产生可以被检测的成分。信号转换器将生物信号转换成电信号,再将电信号送到计算机等信号处理设备上去。

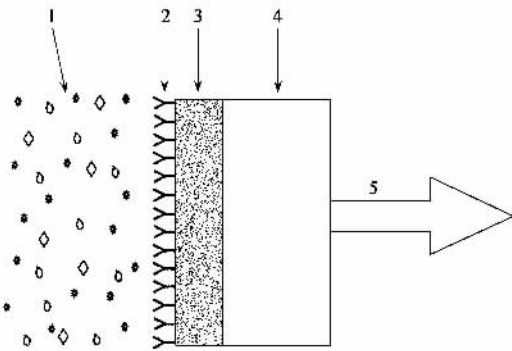


图2 典型生物传感器的示意图

1-包含有需要检测的生物分子的介质 2-生物敏感材料 3-界面结构 4-信号转换器件 5-电学信号传输

3.3 医疗器械方面的应用^[4]

利用等离子体辅助化学气相沉积方法制备的类金刚石薄膜具有一些非常独特的性能,如:非常好的机械、电学和光学特性,以及化学惰性;与生物组织和血液有很好的生物兼容性,因为它也是碳氢结构。类金刚石薄膜可以用于外科手术器械、人工关节等体内移植器官和器件。

4 生物医学技术和等离子体技术之间的沟通

为了在生物医学和等离子体技术之间建立起相互沟通的桥梁,首先要对复杂的等离子体工艺进行深入的了解,其中包括了解等离子体中各种活性粒子产生的速率和浓度,并对其进行控制,了解各种粒子与材料表面或界面反应的机制,新的表面功能团的形成,表面功能团与生物分子的作用机理,等等。

我们在第2节以及图1中介绍了各种等离子体反应器,在根据需要选择了等离子体反应器之后,还需要确定产生等离子体的外部参数,如电源的频率、功率,气体种类、压强,等等。这些外部参数决定了等离子体内的特征参数,如等离子体密度、电子能量分布等。而这些等离子体特征参数又决定了等离子体中的化学活性成分,正是这些化学活性成分导致了等离子体聚合、等离子体接枝或共接枝与聚合。

由于是等离子体特征参量导致了最终的结果,对这些特征参量的诊断就非常重要了。最常用的等离子体诊断仪器是Langmuir探针,它可以给出电子密度、电子温度、电子能量分布等特征参量。Langmuir探针的最大优点是比较简单,容易实现。但是由于探针必须放在等离子体中,因此对等离子体本

身是一种干扰。另外,等离子体中的一些活性物质会污染探针表面,也使得测量结果不准确。近来,有人采用Thomson散射诊断这些等离子体参量^[5],这是一种对等离子体没有干扰或干扰非常小的方法。但是,由于Thomson散射仪非常昂贵,只有少数实验室拥有该仪器。

对于等离子体聚合来说,实际上,人们最关心的是等离子体中原子、分子、以及自由基等活性粒子的浓度和分布。因此直接探测等离子体中的活性成分的种类和浓度对于等离子体聚合机理的理解是一个关键性的环节。在这方面,目前最常用的是光学发射光谱法。这是一种相对比较简单的方法,但是只能做一些定性的测量。由于发射机理不同,有时不能直接通过所获得的光谱确定某条谱线就一定是某个分子或原子所发射的。也有人采用真空紫外光谱、双光子激光诱导荧光光谱等方法进行定量分析,这些方法所采用的仪器非常昂贵,而且也都有一定的局限性。近年来,国际上一些人采用红外吸收光谱方法来测量等离子体中局部的化学基团特别是自由基的浓度分布。到目前为止,还没有一个令人满意的即简单、快速而又定量、可靠的等离子体诊断技术,这对等离子体工艺机理的研究是一个阻碍。在研究各种等离子体特性与界面反应机理之间的关系方面,人们还有很长的路要走。一方面我们需要等离子体物理学家改进等离子体诊断方法,另一方面我们也需要与化学家、材料科学家、生物学家一起工作,共同努力去更好地理解等离子体化学,等离子体对材料表面化学结构的影响,并使得这些成果在生物医学方面得到有效的应用。

为了真正理解生物器件的工作机理和界面反应机理,我们需要借助各种表面分析手段对生物材料的表面和界面进行深入的分析。常用于研究表面化学结构的分析仪器有:X射线光电子能谱仪(XPS)、飞行时间二次离子质谱仪(ToF-SIMS)以及傅里叶变换红外谱仪(FTIR)。等离子体聚合薄膜通常只有几纳米厚,XPS是一种非常合适的研究其化学结构的方法。由于任何一种分析方法都有其优点和局限,采用几种不同的方法从不同的侧面对材料进行研究可以得到比较全面的信息。对表面物理形貌进行观察的仪器,常用的有原子力显微镜(AFM)和扫描电子显微镜(SEM)。SEM要求高真空环境,而AFM可以在大气压条件下工作,因此更方便。除了表面形貌分析外,AFM还有一些其他的功能:例如,通过分析探针-表面距离与力的关系曲线,可以给出表面结合

力的分布,再如,在探针表面引入特定的功能团,可以探测与其匹配的特定分子的表面分布.当然,要实现这些功能还有许多工作要做.

总之,为了实现等离子体技术与生物医学的完美结合,要求等离子体物理学家、材料科学家、化学家、生物学家、临床医生以及生物工程师等的通力合作.

5 一个采用低温等离子体技术制备生物医学材料的例子:脉冲等离子体技术

这一节,我们介绍一种将等离子体物理与表面化学很好地结合起来的制备生物医学材料的例子^[6].通常的等离子体工艺采用连续波,我们这里采用一种脉冲等离子体技术.这种技术将放电等离子体物理与等离子体化学最佳地结合在一起.如图3所示,在等离子体处于“开”状态时,放电等离子体中有效地产生了各种化学活性粒子;利用“关”的时间段,表面化学反应可以得到控制.通过控制“开”和“关”的时间,能最有效地实现界面设计.这里需要等离子体物理学家与生物材料学家通力的合作,才能深刻地理解复杂的等离子体化学反应过程.生物材料学家需要了解等离子体过程,从而有效地设计实验过程,获得所需的界面.等离子体物理学家需要了解生物材料学家的要求,设法在等离子体中提供所需的活性物质,最有效地帮助他们实现选择性的界面设计.下面是利用脉冲等离子体技术的一个具体例子.

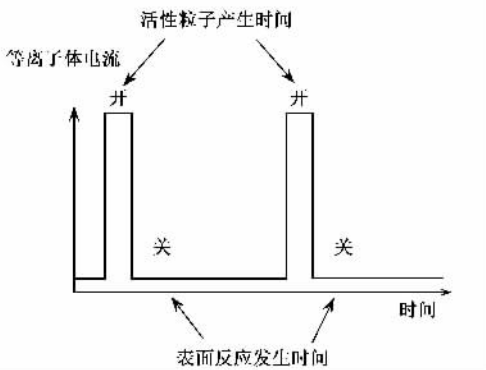
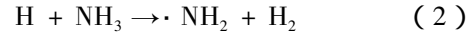
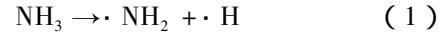


图3 脉冲等离子体时序图

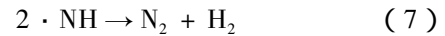
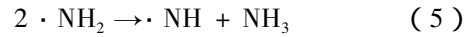
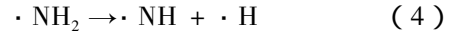
5.1 氮气在等离子体中的反应

我们用氮气等离子体处理表面来进一步说明脉冲等离子体的好处.在材料表面引入氨基团是生物

学应用的一个非常重要的步骤.在等离子体条件下,氮气可以产生如下的分解反应,形成自由氨基团:



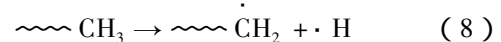
这些自由氨基团($\cdot \text{NH}_2$)是生物材料表面最希望得到的,它们可以用于将生物分子或蛋白质固定在表面上.但是这些氨基团在等离子体中会进一步反应:



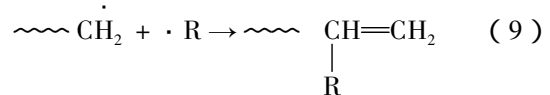
最终形成氮气和氢气.如果在上述的脉冲等离子体中(图3)适当地控制“开”和“关”的时间,则可以控制反应室中的气相成分,在“开”的时间段产生自由氨基团,在“关”的时间段使氨基团与表面反应,从而使得所产生的大部分自由氨基团与被处理材料的表面进行反应.

5.2 材料表面可能的反应

这里利用聚乙烯作为被处理材料的模型的表面,因为聚乙烯的化学结构比较简单,而且它与我们所研究的羊毛最外面的4—6nm层的结构比较类似.聚乙烯分子链的顶端是 CH_3 基团,该基团在等离子体中被打断一条氢键而形成悬挂键:



当等离子体处于“开”时,产生的自由氨基团[参考5.1节中的(1)式和(2)式]在“关”时与表面上的悬挂键反应,被固定在表面上,即



通过这种方法,我们可以将选定的功能团固定在材料的表面上.通过选择适当的等离子体参数,可以控制表面引进所需的功能团.

6 结论和展望

根据以上讨论,我们得到如下的结论和展望:

(1) 低温等离子体技术,特别是脉冲等离子体技术,在生物医学材料的应用上是一个很有希望的技术,它能选择性地表面引进功能团^[6].

(2) 改进等离子体诊断技术,更深入地理解等

离子体工艺机理,将有助于:(a)发展新的等离子体技术(b)产生新的生物医学材料(c)设计与生产更先进的生物医学器件。

(3)生物技术与等离子体技术的完美结合将可能使21世纪的技术获得突破性进展。

参 考 文 献

- [1] Hiratsuka A, Karude I. *Electroanalysis* 2000, 12(9):695
 [2] Hiratsuka A, Muguruma H, Sasaki S *et al.* *Electroanalysis*, 1999, 11(15):1098

- [3] Nakanishi K, Muguruma H, Karude I. *Anal. Chem.*, 1996, 68(10):1695
 [4] Cui F Z, Li D J. *Surface and Coatings Technology*, 2000, 131(1—3):481
 [5] Warner K, Hieftje G M, *Spectrochimica Acta part B*, 2002, 57(2) 201
 [6] Dai X J, Kviz L, Denning R J. *Surface Modification of Textiles by Pulsed Ammonia Plasma*. In: 17th International Symposium on Plasma Chemistry 2005, Proceeding (CD), Toronto, Canada, 2005

· 物理新闻和动态 ·

北太平洋上小须鲸的“啾嘤”声

人类的歌唱声是通过空气作为媒介来进行传播的,而鲸类的歌声是用水作为媒介传播到海洋的深处。但有一种特殊的声音,听起来像是“啾嘤(Boing)”,“啾嘤(Boing)”,它是一种颤动回波。根据美国海军潜水艇的记录,第一次听到这种声音是在1950年在北太平洋的海域内。当时这种声音困惑着科学家们,因为他们不知道这是从何处发出的声音。直到最近才揭开了这个谜,科学证实这个声音是由海洋中的动物连小须鲸所发出的。

位于美国加州 La Jolla 地方的海洋渔船服务公司的两位科学家 S. Rankin 和 J. Barlow 博士,他们收集了大量水声诊断器的数据,这些水声诊断器是安置在从墨西哥湾到夏威夷的海域内。将收集到的数据与在海洋中拍摄到的海洋哺乳动物的图像作对比后,他们不仅发现这些声音是来自于海洋生物小须鲸,而且还发现在不同的经度处所发出的声频是不相同的。在东部海域,这种“啾嘤”“啾嘤”的歌声的频率大约是 92 Hz,其平均持续时间是 3.6 s。而在西部海域,其发声频率是 135 Hz,持续时间约为 2.6 s。这些结果是通过调频与调幅两种方式进行追踪所获得的。

(云中客 摘自 Journal of the Acoustical Society of America, November 2005)

BSOE 北京晨辉日升光电技术有限公司

BEIJING SUNRISE OPTOELECTRONICS CO., LTD.
 ——专业激光及光电产品代理商

白俄罗斯 Solar Laser System 公司——脉冲激光器权威制造商

LQ529A/B/C 脉冲纳秒固体激光器 – 单振荡级, 波长 1064/532/355/266/213nm, 重复频率 5–50Hz, 基频脉冲能量 150mJ–500mJ, 二倍频脉冲能量 80 mJ–280mJ, 五倍频脉冲能量 4 mJ–25mJ。主要应用领域为非线性光学、光谱学、PIV、泵浦连续可调谐激光器或 OPO、材料加工、野外作业等。

LQ829/929 脉冲纳秒固体激光器 – 振荡级+放大级, 波长 1064/532/355/266/213nm, 重复频率 5–10Hz, 基频脉冲能量 1000mJ–1500mJ, 五倍频脉冲能量 30 mJ–50mJ。

LX 系列脉冲纳秒钛宝石激光器 – 基频调谐范围 690–1000nm, 脉冲能量 20–150mJ, 二倍频 350–500nm, 三倍频 235–330nm。

LP601/603/604 脉冲纳秒 OPO——波长调谐范围 (210–2200nm), 线宽 0.1–0.5nm, 脉冲宽度 4–12ns, 最高转换效率达 40%。

LZ221 激光喇曼频移器 – 适用于 Nd:YAG、红宝石、钛宝石、镁橄榄石激光器, 增益介质有 KGdWO₄, Ba(NO₃)₂ 晶体等。



欲了解我公司产品详细信息, 请参阅我公司网站: www.bjlaser.com

公司地址: 中国北京市朝阳区望京西园 222 号星源国际 B 座 1601 室 邮编: 100102
 电话: 010-84718151/8152 传真: 010-64740680 电子邮件: sales@bjlaser.com