

天然胶乳生物医学新用途

吕明哲¹, 刘贵昂², 李普旺^{1,2}, 李永振¹, 杨子明¹, 陶金龙^{1,2}, 李志锋^{1*}

(1. 中国热带农业科学院农产品加工研究所 农业农村部热带作物产品加工重点实验室, 广东 湛江 524001; 2. 岭南师范学院 物理科学与技术学院, 广东 湛江 524048)

摘要:从抗癌活性、人体组织和器官再生和修复、药物剂型改善以及缓释和靶向作用、假体制作等方面综述了近年来天然胶乳在生物医学领域的研究和应用进展, 为我国拓宽天然胶乳应用领域、延长天然胶乳价值链、实现天然胶乳高值化利用提供借鉴。

关键词:天然胶乳; 抗癌活性; 组织再生; 器官修复; 药物缓释; 假体

中图分类号: TQ331.2; TQ336.6

文献标志码: A

文章编号: 1000-890X(2020)03-0230-09

DOI: 10.12136/j.issn.1000-890X.2020.03.0230



OSID开放科学标识码
(扫码与作者交流)

目前工业用天然胶乳主要源自巴西三叶橡胶树, 以顺式1,4-聚异戊二烯为主体, 含有质量分数为0.06~0.08的蛋白质、类脂物、糖类、无机盐等非胶组分。天然胶乳具有良好的力学性能(如拉伸强度、弹性和柔韧性等), 易于浸渍或流延成型, 可用于薄膜、胶管等制品的生产, 在医学上传统用于医用手套、避孕套、呼吸气囊、注射器胶塞和血压袖圈等医疗用体外辅助产品^[1-3]。

科学技术的进步和人们对健康需求的提升, 极大地推动了生物医学材料的发展。生物医学材料已经可以部分或完全替代人体有机组织, 并逐渐转向利用生物技术实现人体组织和器官的修复与再生, 也出现了药物治疗中与人体直接和持续接触的药用高分子材料, 能够实现药物剂型改善、缓释和靶向作用以及新药物开发。

生物医学材料要适应人体内复杂的环境, 必须具备无毒、无致敏性、生物相容性好、化学稳定性强、相当的物理性能、易于加工成型、性价比适宜等基本特征, 天然胶乳很好地满足了上述要求。本文介绍近年来国外天然胶乳在生物医学领域的研究进展, 为国内天然胶乳行业拓宽产品应

用领域、延长产品价值链、实现产品高值化加工和利用提供一些借鉴。

1 天然胶乳(主要非胶组分)的抗癌活性

植物汁液含有生物活性化合物, 植物作为传统复杂的体系在民间医学中使用历史悠久, 尤以中药为代表。由于天然胶乳中蛋白过敏原(hevb 1和hevb 3)会与人体免疫球蛋白(IgE)通过介导引起过敏反应^[4], 天然胶乳纳米粒子的药理活性一直没有引起人们的关注。

国外学者^[5]对天然胶乳与体外培养的人体肺癌细胞(A549)的相容性进行了首次研究, 以求证天然胶乳颗粒的抗肿瘤作用。结果表明, 天然胶乳中非胶组分是细胞毒性的主要影响因素, 对A549增殖有明显的抑制作用。进一步研究^[6]表明了天然胶乳各组分对A549、卵巢癌细胞(A2780)和乳腺癌细胞(MDA-MB-231)的杀伤作用。利用超速离心法分离天然胶乳, 得到中间组分(质量分数为0.058)和沉淀物(质量分数为0.002), 中间组分对A549 24 h的半数最大抑制质量浓度为 $1.05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 比对A2780 24 h的半数最大抑制质量浓度($0.24 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)和对MDA-MB-231 24 h的半数最大抑制质量浓度($0.36 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)大1个数量级。非胶组分对A2780和MDA-MB-231的周期阻滞和诱导凋亡都有显著影响, 尤其对后者更为有效。MDA-MB-231的有效凋亡诱导曲线更为明显, 其凋亡质量分数为0.06~0.08。

基金项目: 中国热带农业科学院基本科研业务费专项基金(1630122019010, 1630122017009, 1630122017010)

作者简介: 吕明哲(1979—), 男, 广西北流人, 中国热带农业科学院农产品加工研究所副研究员, 硕士, 主要从事天然橡胶基础研究。

*通信联系人(lizhifeng1207@163.com)

2 天然胶乳对受损人体组织和器官的再生和修复

为了应对骨骼、软组织、心脏、血管、皮肤等重要人体器官和组织的缺失、损伤或疾病所造成的缺损,研究人员长期以来一直致力于寻找一种能够满足生物相容性、无害性、易操作性和低成本的理想材料,硅胶和聚丙烯等材料已经得到开发利用。目前,我国人体组织生物医学材料用量保持20%左右的年增长率,2016年市场规模为1 730亿元,成为世界第二大生物医学材料市场。在植入性医疗器械中骨科领域约占38%,心血管领域约占36%,伤口护理和整形外科领域分别约占8%。而人工重建骨骼占据了超过31%的骨科医疗器械市场份额^[7]。

近年来,利用天然胶乳产品替代再生组织的研究已经取得了很好的效果,特别是在伤口愈合、耳膜置换、骨再生和牙槽替换等中天然胶乳产品替代再生组织为修复或替换失败的器官或组织提供了一种独特的方法。天然胶乳材料能够刺激血管生成、细胞粘附和细胞外基质的形成,从而促进人体组织的替换和再生。

早在1994年天然胶乳膜作为生物膜偶然被发现并在巴西圣保罗大学进行研究^[8]。这种用天然胶乳制成的无菌薄膜结实耐用,富有弹性,不会老化变硬,即使手术后发生感染也不必取出。由于天然胶乳膜具有强烈的血管生成活性和伤口愈合活性,已在世界60多个国家商业化应用。

有研究^[9]以硫化胶膜作为新型生物膜植入动物皮下组织进行细胞反应评价试验,组织反应和愈合过程分别如图1和2所示。

由图1可见:硫化胶膜植入动物体内第1周出现中等数量的炎症细胞;从第2周开始,胶原纤维就以一种有组织的方式出现;第4周炎症细胞完全消失。

由图2可见:硫化胶膜植入动物体内第1天生生物膜组中新生血管边缘没有出现收缩;第7天开始生物膜组胶原纤维出现,上皮化几乎完成,对照组从受损组织边缘到中心可见胶原纤维组织;第15天胶原纤维以一种有组织的方式出现,而在对照组中,胶原纤维的数量较少。

天然胶乳生物膜植入的异物反应试验很难观察到郎格罕细胞(作为病毒侵入的主要点,过多会

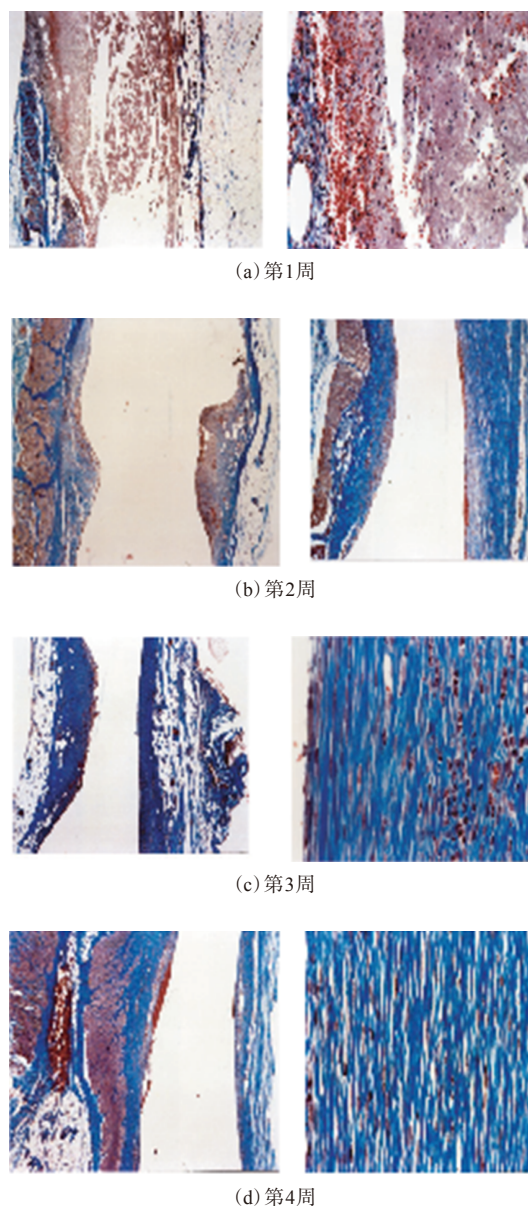


图1 硫化胶膜植入动物皮下组织后的组织反应
(右边为细节图)

导致皮肤和其他器官的损伤)的存在,胶原纤维呈有序性逐渐增加,细胞不断附着在生物膜上。用天然胶乳生物膜对兔耳软骨溃烂进行治疗,证实了其能促进血管的再生、上皮化和纤维化。

血管通透性和血管生成性的增强是创伤修复和缺血组织血管重建的重要部分。血管通透性的增强允许多种细胞因子和生长因子到达受损的组织。有专家^[10]提出巴西橡胶树天然胶乳具有创伤愈合特性和血管生成活性。从天然胶乳中分离出一种血管生物成分——乳清,它具有明显的血管生

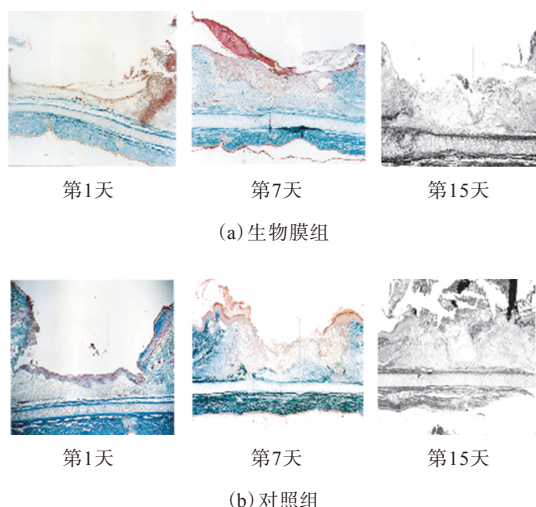


图2 硫化胶膜植入动物皮下组织的愈合过程
成作用,对血管通透性有增强作用。有研究^[11]证明了巴西橡胶树天然胶乳的创伤愈合特性和血管生成活性。

2.1 以天然胶乳为基质的生物膜

以往天然胶乳的工业化应用技术主要为浸渍或浇铸成型,而作为生物材料的应用技术却是以纳米胶体制备纳米薄膜。现在可采用逐层(Layer-by-Layer, LbL)技术^[12],即以天然胶乳颗粒的负电荷特性和促进组织再生能力,基于对正负极材料交替层的吸附并结合导电高分子材料而制作出新型天然橡胶(NR)复合材料。LbL薄膜用于控制生长因子的释放,并可诱导细胞增殖和血管生成。例如,未离心天然胶乳中加入氨水保存,稀释后与聚醚酰亚胺(PEI)或多环芳烃(PAH)的阳离子层在石英或金基片上交替附着制备LbL薄膜。研究发现,PEI/NR或PAH/NR多层膜能诱导纤维细胞增殖(典型的成纤维细胞生长),而NR浇铸膜上没有细胞生长,再次证明了LbL方法在生物相关应用中的优势,它能实现分子和膜结构上细胞增长的精确控制。LbL薄膜微观结构的扫描电镜照片见图3。

但逐层沉积或浸渍的天然胶乳膜细胞间的相互作用较小,限制了天然胶乳作为植入物的应用,且该方法费时费力,阻碍了工业化的发展。采用喷雾逐层沉积法制备天然胶乳薄膜(称为秒内沉积层)^[13],比浸渍法快10倍。当溶液被喷涂在基片上时,形成一层薄薄的湿层,将粒子限制在接近表面的地方,增强了与基体的相互作用,可在较短时间内获得较大的沉积量。正常人成纤维细胞在铸

膜上培养14 d的光学显微镜图像见图4。

有研究^[14]进一步证实了无性系橡胶树的天然胶乳制备的天然胶乳膜具有良好的生物相容性,不具遗传毒性,且具有较高的孔隙度,适合细胞生长,以RRIM600和LAN873品系橡胶树天然胶乳制备的天然胶乳膜最佳。研究还发现,在天然胶乳加工过程中添加化学物质可能会影响天然胶乳膜的体内生物相容性。添加氨的天然胶乳膜在培养物中表现出细胞毒性和遗传毒性效应,离种植体较近的组织出现坏死,增加了组织中的炎症细胞。因此,在不使用防腐剂的情况下提取天然胶

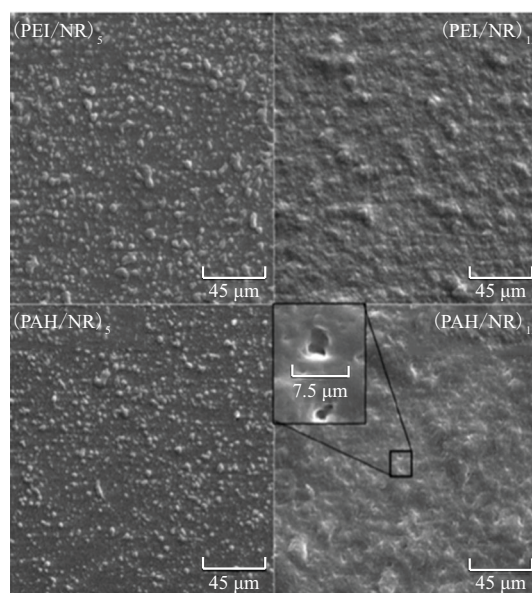


图3 LbL薄膜微观结构的扫描电镜照片

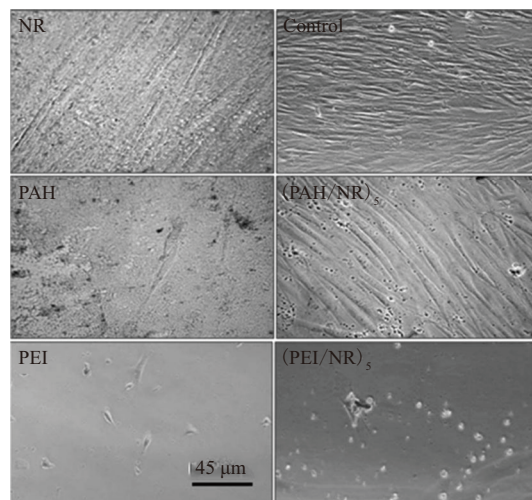


图4 正常人成纤维细胞在铸膜上培养14 d的光学显微镜图像

乳是生产生物医学材料最合适的方法。但也有相反的研究^[2]结论,他们发现氨的存在对非胶组分对A549和小鼠成骨样细胞(MC3T3-E1)的活力不会产生影响。

T. A. M. Andrade等^[15]通过比较生物膜愈合与自然愈合过程的生化和免疫组织学分析得出,天然胶乳生物膜具有促进愈合的作用。在植入天然胶乳生物膜的第2天,引起中性粒细胞(组织损伤后细胞识别和吞噬细菌、坏死组织)在损伤部位的聚集,总蛋白水平明显高于其他对照组,炎症细胞快速增殖(但第7天后减少),诱导细胞内IL-1 β 生成增多,炎症细胞浸润表现出与细胞内IL-1 β 相同的诱导作用,并通过增加髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)和过氧化氢来刺激氧化应激,促进血管生成和纤维增生而利于伤口愈合。当天然胶乳变性(即经硫化成型后成为类似手套的薄膜)后由于没有蛋白质,没有干预血管生成和纤维增生阶段,明显延迟炎症刺激,表明了天然胶乳的天然蛋白在愈合过程中的重要作用。

2.2 弱视治疗

弱视是一种常见的眼睛疾病,主要表现为儿童时期发展不正常所导致的视力下降。目前用于治疗弱视的产品是传统的封堵器,直接用胶带固定在儿童的眼睛区域。这些产品因给儿童造成审美损害,给治疗带来了相当大的问题。此外,视网膜毛细血管阻塞导致视网膜缺血和血管生成因子的释放是视网膜新血管形成的原因。激光诱导静脉血栓形成、血管内皮生长因子(VEGF)在玻璃体内持续释放、成纤维细胞玻璃体内注射等均可刺激成年动物视网膜新血管形成,这些方法大多需要昂贵的设备、动物或技术。

通过向玻璃体腔内注射含天然胶乳衍生血管生成组分的微球,可建立视网膜新生血管的试验模型,将含天然胶乳衍生血管生成组分的30或50 μg 微球注入玻璃体腔内,可诱导兔视网膜新血管生成。2015年,英国伦敦克莱蒙特诊所率先开展了塑胶晶状体移植手术,不仅能治疗远视眼或近视眼,还可恢复患有白内障和散光患者的视力。有学者^[16]就天然胶乳材料在弱视患者中的适用性提出了一种新的建议,即以天然胶乳为原料,采用Van Gogh技术制备隐形眼镜,以完全和逐渐遮住

眼睛。胶乳分泌这一天然功能从本质来说可促进树木受伤组织的自然愈合。采用Van Gogh技术多次浸渍天然胶乳得到符合规定厚度的透镜膜,天然胶乳膜的物理和化学特性在用作封堵器时与眼睛属性一致,使用这种透镜膜将有助于更好地调节弱视眼睛(角膜)与直接接触的封堵器晶状体之间的配合。同时进一步对天然胶乳膜进行表征^[17],以评价其作为一种改变光程和刺激弱视眼睛的封堵器膜的可行性。天然胶乳膜在光交叉分析中分别表现为部分闭塞和完全闭塞,表明天然胶乳膜在弱视治疗中具有良好的应用前景。

2.3 骨修复再生

医用生物陶瓷(包括磷酸钙、磷灰石和羟基磷灰石等)具有与骨矿物质相似的化学、生物和物理性能,并具有与宿主组织结合的能力。有专家^[18]研究了天然胶乳与磷酸钙基(CaP)生物活性陶瓷微粒的复合涂层的形态、结构和涂层在生物相关介质(即模拟体液)中的包封能力和稳定性。天然胶乳粒子表面负电荷层(-57 mV)与Ca²⁺之间存在静电相互作用,诱导钙基盐的成核,尤其是Ca²⁺与PO₄³⁻的成核,伴随着钙和磷离子的消耗,磷灰石自然生长。进一步分析,一方面一些离子(如Ca²⁺, CaOH⁺, PO₄³⁻, HPO₄²⁻, CaH₂PO₄)能使蛋白质和某些化学物质在人体内的吸附能力增强,另一方面,形成在硅基体上的天然胶乳/CaP复合涂层在不同程度上(随时间的变化)表现出生物相容性、稳定性和生物降解性。

通过模拟体液对羟基磷灰石(HA)的生物矿化作用^[19],可对纳米天然胶乳粒子进行表面改性,以使其获得更好的细胞相容性;为与成骨培养中受控制细胞粘附和矿化特性相适应,天然胶乳纳米粒包被HA层的MC3T3-E1被用于研究成熟成骨细胞的成骨分化及多种蛋白和特征基因的表达,观察到其较稳定的基因表达和钙沉积。

大骨折可能意味着重大的骨重建问题,有时需要特殊的再生治疗。这种再生依赖于血凝块的稳定性、局部血管化、缺损大小以及对竞争性非成骨组织的保护^[20-21]。引导骨再生(GBR)是一种促进骨修复的技术,封闭膜为成骨细胞进行骨重建提供了更好的条件^[22]。骨再生引导膜是用于骨缺损修复过程中防止成纤维细胞、软组织过早地长

入骨缺损部位而影响骨再生的一种生物膜。不同类型的骨再生引导膜的使用已经过测试,目前临床上用的比较多的是聚四氟乙烯膜,但这种膜不降解,存在需术后切除等问题,因此可降解吸收膜是最佳的选择^[23]。已将天然胶乳膜作为兔颅骨大缺损GBR的闭塞屏障。天然胶乳膜成功地促进了治疗组动物的骨再生,作为一种被动的屏障膜可阻止上皮和结缔组织的迁移,促进再生骨细胞向创面的增殖和迁移。用于GBR和牙槽骨缺损的天然胶乳膜均未引起异物炎症反应^[24]。

另一种促进骨再生和重建的方法是将骨形成蛋白(BMPS,骨生长刺激药)与天然胶乳膜结合。BMPS会导致骨重塑,许多研究都试图开发一种BMPS传递系统,该系统可以维持BMPS的逐渐释放,用于牙科和骨科^[25-28]。用牛血清白蛋白(BSA)代替BMPS在不同温度下制备的BSA/天然胶乳膜能18 d持续释放BSA^[29],加速骨愈合,展示了天然胶乳生物膜作为活性闭塞膜在GBR中有很好的应用前景。

E. G. Machado等^[30]在前人研究的基础上从天然胶乳中分离出一种蛋白与纤维蛋白封闭剂复合用于修复大鼠胫骨缺损,并将其与具有良好骨诱导能力的商业用人蛋白进行了比较,结果表明成骨细胞存在相应区域,显示了该复合物较高的成骨和骨传导能力。

在进行天然胶乳与人体细胞相容性研究时,证实了天然胶乳与MC3T3-E1较高的相容性^[2]。MC3T3-E1对天然胶乳浓度敏感,天然胶乳质量浓度小于 $10.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时MC3T3-E1代谢和脱氢酶活性较高;而当天然胶乳质量浓度达到 $1\ 000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,天然胶乳纳米粒子的活力明显下降。经成骨补充剂培养20 d后,天然胶乳纳米粒子培养的MC3T3-E1基因表达和钙沉积均较稳定,从而成功地制备了由天然胶乳和骨组织组成的生物复合材料。

有研究^[31]以天然胶乳为基质,与玉米淀粉/含氟聚合物共混制成一系列复合材料,发现天然胶乳不仅提高了复合材料的加工性能和力学强度,而且改善了生物相容性。复合材料经体外检测无毒性,植入生物体内后随着时间的推移,封装组织仅出现正常的微小炎症反应;复合材料中的淀粉可被组织

吸收,多孔结构可以促进骨的再生。因此,该复合材料有望作为新型促进骨再生的生物材料。

天然胶乳粒子与人体成骨细胞有很好的相容性,无论天然胶乳粒子还是天然胶乳生物膜都表现出较高的成骨和骨传导能力或能持续释放骨生长刺激剂,均可促进骨愈合,具有良好的应用前景。

2.4 耳腔炎症治疗

在中耳炎治疗过程中,开放式鼓室鼓膜切除术常用抗生素浸渍的棉包(棉带、脐带、纱布)填充。该方法已使用多年,但移除棉包时通常会给病人带来出血和不适。有学者^[32]研究了天然胶乳生物膜作为骨科表面与包块界面的性能,分析天然胶乳生物膜在腔上皮化中的作用。天然胶乳生物膜的结构非常类似于细胞膜,具有良好的生物相容性,在开放性骨创伤与空腔堵塞棉组织之间具有良好的生物相容性和愈合能力。临床应用表明采用天然胶乳生物膜是一种覆盖乳突腔的有效方法,在大多数使用生物膜的病例中,堵塞更容易去除,94.5%的病人没有出血或疼痛,而且还表现出早期的腔上皮化,促进新腔愈合过程。此外,使用含有聚赖氨酸的天然胶乳生物膜作为临时植入物^[33],用于关闭鼓室生物膜,其在鼓膜成形术中可改善残余鼓室生物膜的血管化。

2.5 牙齿修复

早在1851年就有使用硫化NR制成人工牙托的记录。有学者^[34]研究了天然胶乳种植体植入大鼠缺损牙槽骨后的生物相容性。拔牙窝区域组织学检查显示正常修复模式,与其他材料相似;定量数据证实骨形成加速(有5%统计学意义),同时种植体周围结缔组织减少,即长期而言天然胶乳种植体不会引起异物反应,也不会持续炎症反应;第7天对种植体附近区域的组织学评估显示,随着纤维包膜厚度的减小,骨形成逐渐加快;42 d后,天然胶乳种植体在许多部位与骨发生密切接触。该结果表明了天然胶乳种植体的生物相容性,其可逐渐融入到牙槽骨中,同时促进骨的形成,在伤口愈合过程中起着重要的作用。C. Ereno等^[24]将天然胶乳膜用于治疗牙槽骨缺损,并未引起异物炎症反应。

2.6 腭部缺损修复

腭咽成形术是一种矫正手术,以恢复口腔与

鼻腔之间的隔离,避免吸入食物。修复腭部缺损的方法很多,其中最常用的是粘骨膜瓣。以含质量分数0.001聚赖氨酸的天然胶乳生物膜对犬的上颌进行修复,发现腭裂愈合速度快于对照组,表明天然胶乳生物膜是瘢痕形成的加速因子,有改善和加速瘢痕形成、刺激新生血管和组织生长等功效^[35]。

2.7 新阴道形成

有研究^[36]利用天然胶乳制作的阴道模型对经典McIndoe和Bannister新阴道成形术进行改进,并应用于梅耶尔综合征患者(Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, 阴道发育不全患者)的治疗,使患者的新阴道(深度4~8 cm)在形态和功能上与正常阴道相似,具有性交能力,患者满意度达到66.7%。

3 天然胶乳对药物剂型改善、缓释和靶向作用

3.1 药物剂型改善

寄生虫利什曼原虫具有标准传染性和高度免疫特异性,威胁着大约3.5亿人的生命,其感染最致命的是对肝脏和脾脏造成组织损害,但更为广泛和难以治愈的是溃疡性皮损。对其许多类型的感染治疗以五价锑制剂为基础,其副作用症状往往比实际疾病症状更为严重。中国和埃及等国家自古以来就有以银、铜、金和汞等治疗传染病的传统,目前纳米金粒子(GnPs)在疾病诊断和药物释放研究中已经显示出巨大的医学潜力^[37-38]。然而GnPs在体内毒性的复杂性使得其使用(皮下注射或静脉注射)面临着挑战。有研究^[39]将天然胶乳膜与GnPs复合,对巴西利什曼原虫的生理行为进行评价。结果表明,含有GnPs的天然胶乳膜减小了种群增长率,随着GnPs在天然胶乳膜表面沉积量的增大,活原生质体(附着在天然胶乳膜表面)指数降低。以此技术开发的灵活绷带用于治疗退行性感染的皮肤损伤,可抑制病变中寄生虫数量的增长。

3.2 药物缓释

药物缓释技术是指在药物表面包裹医用高分子材料以形成保护层,使得药物进入人体的过程不被吸收,而是在流动到治疗区域后再溶解到血液中,以最大限度地发挥药物的作用。

天然胶乳有良好的基质形成能力,可以作为药物控制释放载体。R. D. Herculano等^[40]研究了以天然胶乳作为甲硝唑(一种消炎药)的惰性控制释放载体。结果表明,在-100℃凝聚的薄膜可在310 h内使基质内的甲硝唑释放77.1%。在另一项研究^[41]中,甲硝唑(灭滴灵,一种抗滴虫药)被加入到天然胶乳膜中,发现天然胶乳膜的释药时间从口服片或注射剂的典型6~8 h延长到100 h。结果表明,该生物膜适用于药物的渗透和透皮贴剂。

E. J. Guidelli等^[42]在天然胶乳薄膜中加入纳米银形成纳米银药物传送系统。试验结果表明,纳米银药物传送系统能够缓慢释放药物,天然胶乳薄膜与纳米银药物相结合可以促进伤口的愈合。

有研究^[43]将化学改性天然胶乳与两种亲水性药物聚合物羟丙基甲基纤维素(HPMC)和钠羧甲基纤维素(SCMC)共混制成高效释药膜,释药膜亲水性增强,抗菌性能较好。用小鼠成纤维细胞(L-929)对改性天然胶乳和细胞混合物的细胞活力进行检测,结果表明经过适当的物理化学改性后,天然胶乳的生物相容性显著提高,而薄膜的细胞毒性明显降低。M. C. R. Miranda等^[44]以天然胶乳生物薄膜为多肽的载体,该薄膜用于组织修复,同样起到了避免感染的作用。

尼古丁(NCT)是从烟草中提取的吡啶生物碱,是控制烟瘾最有效的物质之一。口服NCT因需肝脏第1次代谢而导致生物利用度较低。有研究^[45-46]以脱蛋白天然胶乳作为NCT透皮贴片剂的主要载体聚合物,与羧甲基纤维素钠(SCMC)和甲基纤维素(MC)或聚乙烯醇(PVA)等配合提高贴片剂的性能。结果表明脱蛋白天然胶乳/PVA共混物膜的释药速率小于商品Nicotinell TTS-20。Nicotinell TTS-20可能添加了一些促进剂或其他成分以增强其渗透性。而新开发的脱蛋白天然胶乳/PVA共混物贴片剂仅有主要成分,不含任何附加成分,4℃环境温度下保存3个月后,贴片剂中NCT含量保持在90%以上,稳定性得到很大提高。

越来越多的研究^[47-50]表明,天然胶乳是一种良好的固体基质分子传递载体,可通过包覆药物达到长久缓释、提高药效的目的。

3.3 药物靶向

一氧化氮(NO)是一种可扩散的细胞信号分

子,具有高度反应性的自由基,在体内经NO合酶催化,从L-精氨酸的产生和介导环磷鸟苷(cGMP)的生成,在心脑血管舒张、神经传导、血小板聚集和免疫调节等多种生理过程中起着重要的作用。有专家^[51]利用脱蛋白天然胶乳包覆自旋陷阱铁(II)-二乙基二硫代氨基甲酸酯(FeDETC),实现了NO在体内持续定点、稳定输送。

4 天然胶乳制作器官假体

在创伤性损伤中,耳鼻喉、肌肉、手指缺失等极为常见。由于良好的生物相容性,天然胶乳制作的人工假体早在1930年已有报道^[52],在切除鳞状细胞上皮瘤后鼻部大部分脱落的患者和因外伤导致耳朵缺失的患者,选择用预硫化天然胶乳为基体制成人工鼻和耳假体。值得一提的是,人工耳廓除了使患者的外形恢复正常外,还有助于患者听力的恢复。用天然胶乳制造低成本的人工假体^[53],为患者提供了一种廉价实用的治疗方案。

选择天然胶乳制作血管假体植入人体则于1964年报道^[54],而后天然胶乳假体逐渐应用于各类治疗,比如肥胖治疗。众所周知,在治疗肥胖的技术中,以外科技技术最为有效,通过减小胃体积以减少食物摄入、使用胃-肠旁路术来抑制营养吸收而达到减肥的目的。有研究者^[55]开发了一种具有生物相容性和柔性的机械装置,即以天然胶乳浸渍成型制得长度为8 cm的圆柱形气囊,其可通过直径约为1 cm的阀门系统充气。以狗为试验对象,通过放置在食道上方1/3处中的该机械系统来控制食物的摄入量,控制食物消耗速度和体重减小,狗在7 d内减重3.63%~9.35%,同时未改变消化道或引起生理和营养改变。这是一种源自天然、成本低廉的减肥方法,但还需要不断改进,以获得更好的将其应用于人类的效果。

5 结语

近年来,随着高分子科学的进步,大量新材料被研发并应用于医疗领域。国务院《中国制造2025》明确指出,大力发展生物医药及高性能医疗器械,重点发展全降解血管支架等高值医用耗材。天然胶乳作为高分子材料中极其重要的组成

部分,具有作为生物医学材料的基本特征,而且来源丰富,具有明显的价格优势。我们应加强天然胶乳在生物医学领域的基础研究,加快天然胶乳医用产品的临床应用并尽快投入生产,以利于这种天然材料的医用产品惠及全人类。

参考文献:

- [1] 吕明哲,李志锋,潘俊任,等.我国天然胶乳制品行业面临的挑战[J]. 橡胶工业,2019,66(2):155-159.
- [2] 王丽丽,吴明生.天然胶乳最佳成膜工艺条件的研究[J]. 橡胶工业,2019,66(10):767-771.
- [3] 李志锋,吕明哲,杨子明,等.天然胶乳气囊尿管凝固剂体系改进研究[J]. 橡胶工业,2019,66(5):366-371.
- [4] Michael J Doenhoff, Marwa El-Faham, Susan Liddell, et al. Cross-reactivity between Schistosoma Mansonii Antigens and the Latex Allergen Hev b 7: Putative Implication of Cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCDs) [J]. Plos One, 2016, 11(7): e0159542.
- [5] Mitsuru Furuya, Naoki Shimono, Kazuyuki Yamazaki, et al. Evaluation on Cytotoxicity of Natural Rubber Latex Nanoparticles and Application in Bone Tissue Engineering [J]. E-Journal of Soft Materials, 2017, 12: 1-10.
- [6] Mitsuru Furuya, Naoki Shimono, Kazuyuki Yamazaki, et al. Cytotoxicity and Anticancer Activity of Natural Rubber Latex Particles for Cancer Cells [J]. Materials Today Chemistry, 2017, 5(9): 63-71.
- [7] 梁慧刚,黄可.生物医用高分子材料的发展现状和趋势[J]. 新材料产业, 2016(2): 12-15.
- [8] 新浪科技时代.巴西研制出新型人造血管材料[EB/OL]. <https://tech.sina.com.cn/oi/2001-09-24/85793.shtml>, 2001-09-24.
- [9] Fatima Mrue, Joaquim Coutinho Netto, Reginaldo Ceneviva, et al. Evaluation of the Biocompatibility of a New Biomembrane [J]. Materials Research, 2004, 7(2): 277-283.
- [10] Ricardo José Mendonça, Vanessa Beatriz Mauricio, Larissa de Bortolli Teixeira, et al. Increased Vascular Permeability, Angiogenesis and Wound Healing Induced by the Serum of Natural Latex of the Rubber Tree Hevea Brasiliensis [J]. Phytotherapy Research, 2010, 24(5): 764-768.
- [11] Rodney Marcelo do Nascimento, Stella M M Ramos, Ivan Helmuth Bechtold, et al. Wettability Study on Natural Rubber Surfaces for Applications as Biomembranes [J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2018, 4(8): 2784-2793.
- [12] Christiane Pinto Davi, Luiz F M D Galdino, Primavera Borelli, et al. Natural Rubber Latex LbL Film: Characterization and Growth of Fibroblasts [J]. Journal of Applied Polymer Science, 2012, 125(3): 2137-2147.
- [13] Christiane Pinto Davi, Christiane Bertachini Lombello, Mariselma Ferreira. Higher Cellular Interaction and Faster Production of

- Natural Rubber Latex LbL Films by Spraying Method[J]. The International Journal of Advanced Manufacturing Technology, 2019, 100 (1-4): 999-1005.
- [14] Juliana Ferreira Floriano, Lígia Souza Lima Silveira da Mota, Edson Luiz Furtado, et al. Biocompatibility Studies of Natural Rubber Latex from Different Tree Clones and Collection Methods[J]. Journal of Materials Science. Materials in Medicine, 2014, 25 (2): 461-470.
- [15] Andrade T A M, Iyer A, Das P K, et al. The Inflammatory Stimulus of a Natural Latex Biomembrane Improves Healing in Mice[J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2011, 44 (10): 1036-1047.
- [16] Jaqueline Alves Ribeiro, Suelia Rodrigues Fleury Rosa, Danilo S Oliveira. Biomaterial Latex Manufactured Occlusion Contact Lens: Proposal for Amblyopia Treatment[J]. International Journal of Advanced Engineering Research and Science, 2015, 2 (9): 65-69.
- [17] Jaqueline Alves Ribeiro, Suelia Rodrigues Fleury Rosa, Cicilia Raquel Maia Leite, et al. Development Assessment of Natural Latex Membranes: A New Proposal for the Treatment of Amblyopia[J]. Materials Research, 2017, 20 (3): 653-660.
- [18] Rodney Marcelo do Nascimento, Amauri Jardim de Paula, Naiara Cipriano Oliveira, et al. Towards the Production of Natural Rubber-Calcium Phosphate Hybrid for Applications as Bioactive Coatings[J]. Materials Science & Engineering, 2019, 94 (1): 417-425.
- [19] Mitsuru Furuya, Naoki Shimono, Masami Okamoto. Fabrication of Biocomposites Composed of Natural Rubber Latex and Bone Tissue Derived from MC3T3-E1 Mouse Preosteoblastic Cells[J]. Nanocomposites, 2017, 3 (2): 76-83.
- [20] Melcher A H, Dreyer C J. Protection of the Blood Clot in Healing Circumscribed Bone Defects[J]. Journal of Bone and Joint Surgery, 1962, 44-B (2): 424-430.
- [21] Schenk R K, Buser D, Dahlin C. Bone Regeneration Biologic Basis[M]. Chicago: Guided Bone Regenerations in Implant Dentistry. Quintessence, 1994: 49-100.
- [22] Linde A, Alberius P, Dahlin C, et al. Osteopromotion: A Soft-tissue Exclusion Principle Using a Membrane for Bone Healing and Bone Neogenesis[J]. Journal of Periodontology, 1993, 64: 1116-1128.
- [23] Barber D, Lignelli J, Smith B M, et al. Using a Dense PTFE Membrane without Primary Closure to Achieve Bone and Tissue Regeneration[J]. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2007, 65: 748-752.
- [24] Ereno C, Guimarães S A C, Pasetto S, et al. Latex Use as an Occlusive Membrane for Guided Bone Regeneration[J]. Journal of Biomedical Materials Research, Part A, 2010, 95A: 932-939.
- [25] Jung R E, Glauser R, Schärer P, et al. Effect of rhBMP-2 on Guided Bone Regeneration in Humans: A Randomized, Controlled Clinical and Histomorphometric Study[J]. Clinical Oral Implants Research, 2003, 14: 556-568.
- [26] Müller F, Roher H, Vogel-Höpker A. Bone Morphogenetic Proteins Specify the Retinal Pigment Epithelium in the Chick Embryo[J]. Development, 2007, 134: 3483-3493.
- [27] Oshin A O, Stewart M C. The Role of Bone Morphogenetic Proteins in Articular Cartilage Development, Homeostasis and Repair[J]. Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology, 2007, 20: 151-158.
- [28] Woo B H, Fink B F, Page R, et al. Enhancement of Bone Growth by Sustained Delivery of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 in a Polymeric Matrix[J]. Pharmaceutical Research, 2001, 18: 1747-1753.
- [29] Herculano R D, Pereira Silva C, Ereno C, et al. Natural Rubber Latex used as Drug Delivery System in Guided Bone Regeneration (GBR)[J]. Materials Research, 2009, 12 (2): 253-256.
- [30] Machado E G, Issa J P M, Figueiredo F A T, et al. A New Heterologous Fibrin Sealant as Scaffold to Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) and Natural Latex Proteins for the Repair of Tibial Bone Defects[J]. Acta Histochemica, 2015, 117 (3): 288-296.
- [31] Leonardo Marques, Leandro A Holgado, Rebeca D Simões, et al. Subcutaneous Tissue Reaction and Cytotoxicity of Polyvinylidene Fluoride and Polyvinylidene Fluoride-Trifluoroethylene Blends Associated with Natural Polymers[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2013, 101 (7): 1284-1293.
- [32] Luiz Carlos Alves de Sousa, Marcelo Ribeiro de Toledo Piza, Joaquim Coutinho-Netto Danielle. Latex Biomembrane: A New Method to Coat the Open Cavity in Tympanomastoidectomies[J]. Rev Bras Otorrinolaringol, 2007, 73 (3): 331-336.
- [33] De Oliveira J A A, Hyppolito M A, Netto J C, et al. Miringoplastia Com a Utilização de um Novo Material Biossintético[J]. Rev Bras Otorrinolaringol, 2003, 69 (5): 649-655.
- [34] Cláudia A C A Balabanian, Joaquim Coutinho-Netto, Teresa L Lamano-Carvalho, et al. Biocompatibility of Natural Latex Implanted into Dental Alveolus of Rats[J]. Journal of Oral Science, 2006, 48 (4): 201-205.
- [35] Elisângela Barboza Silva, Cintia Lucia Maniscalco. Palatoplasty with Latex Biomembrane with Polylisine 0.1% in Canine Experimental Palatal Defect[J]. Semina: Ciências Agrárias (Londrina), 2013, 34 (2): 785-792.
- [36] Bruno Ramalho de Carvalho, Rosana Maria dos Reis, Joaquim Coutinho Netto, et al. Natural Latex (Hevea brasiliensis) Mold for Neovaginoplasty[J]. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2008, 30 (1): 31-35.
- [37] Ping Hu, Shengjian Zhang, Tong Wu, et al. Fe-Au Nanoparticle-Coupling for Ultrasensitive Detections of Circulating Tumor DNA[J]. Advanced Materials, 2018, 30 (31): 1801690.
- [38] Kalishwaralal Kalimuthu, Bat-Chen Lubin, Andrii Bazylevich, et al. Gold Nanoparticles Stabilize Peptide-drug-conjugates for Sustained Targeted Drug Delivery to Cancer Cells[J]. Journal of

- Nanobiotechnology, 2018, 16(1):34.
- [39] Carlos G Barboza-Filho, Flávio C Cabrera, Renivaldo J Dos Santos, et al. The Influence of Natural Rubber/Au Nanoparticle Membranes on the Physiology of Leishmania Brasiliensis[J]. Experimental Parasitology, 2013, 130(2):152–158.
- [40] Herculano R D, Guimaraes S A C, Belmonte G C, et al. Metronidazole Release Using Natural Rubber Latex as Matrix[J]. Materials Research, 2010, 13(1):57–61.
- [41] Herculano R D, Alencar de Queiroz A A, Kinoshita A, et al. Optimization of Novel Drug Delivery System Using Natural Rubber Latex as Matrix: Use of the Metronidazole as Drug Model[J]. Materials Science and Engineering, 2011, C31:272–275.
- [42] Guidelli E J, Kinoshita A, Ramos A P, et al. Silver Nanoparticles Delivery System Based on Natural Rubber Latex Membranes[J]. Journal of Nanoparticle Research, 2013, 15(4):1–9.
- [43] Janisha Jayadevan, Unnikrishnan G. Novel Membranes from Physico-Chemically Modified Deproteinized Natural Rubber Latex: Development, Characterisation and Drug Permeation[J]. New Journal of Chemistry, 2018, 42(17):14179–14187.
- [44] Miranda M C R, Borges F A, Barros N R, et al. Evaluation of Peptides Release Using a Natural Rubber Latex Biomembrane as a Carrier[J]. Amino Acids, 2018, 50(5):503–511.
- [45] Wiwat Pichayakorn, Jirapornchai Suksaeree, Prapaporn Boonme, et al. Nicotine Transdermal Patches Using Polymeric Natural Rubber as the Matrix Controlling System: Effect of Polymer and Plasticizer Blends[J]. Journal of Membrane Science, 2012, 411–412:81–90.
- [46] Wiwat Pichayakorn, Jirapornchai Suksaeree, Prapaporn Boonme, et al. Deproteinized Natural Rubber Film Forming Polymeric Solutions for Nicotine Transdermal Delivery[J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2013, 18(5):1111–1121.
- [47] Dias Murbach H, Jaques Ogawa G, Azevedo Borges F, et al. Ciprofloxacin Release Using Natural Rubber Latex Membranes as Carrier[J/OL]. International Journal of Biomaterials, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/157952>.
- [48] Azevedo Borges F, Cesar Bolognesi L F, Trecco A, et al. Natural Rubber Latex: Study of a Novel Carrier for Casearia Sylvestris Swartz Delivery[J]. ISRN Polymer Science, 2014:1–5.
- [49] Suksaeree J, Boonme P, Taweepreda W, et al. Characterization, in Vitro Release and Permeation Studies of Nicotine Transdermal Patches Prepared from Deproteinized Natural Rubber Latex Blends[J]. Chemical Engineering Research and Design, 2012, 90(7):906–914.
- [50] Natan Roberto de Barros, Matheus Carlos Romeiro Miranda, Felipe Azevedo Borges, et al. Oxytocin Sustained Release Using Natural Rubber Latex Membranes[J]. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 2016, 22(4):435–444.
- [51] Rondinelli Donizetti Herculano, Lee Chen Tzu, Cecilia Pereira Silva, et al. Nitric Oxide Release Using Natural Rubber Latex as Matrix[J]. Materials Research, 2011, 14(3):355–359.
- [52] Arthur H Bulbulian. Prosthetic Reconstruction of Nose and Ear with a Latex Compound[J]. Journal of the American Medical Association, 1941, 116(14):1504–1506.
- [53] Manivannan G, Karthikeyan G, Premal Das, et al. Cost Effective Cosmetic Prosthesis for Lost Digits[J]. Leprosy Review, 2015, 86:117–123.
- [54] Sharp W V, Finelli A F, Falor W H, et al. Latex Vascular Prostheses: Patency Rate and Neointimalization Related to Prosthesis Lining and Electrical Conductivity[J]. Circulation, 1964, 29:165–170.
- [55] Suéila de S Rodrigues Fleury Rosa, Adson Ferreira da Rocha, José Conceição Carvalho. Prosthesis for Flow Control in the Esophagus as a New Technique for the Treatment of Obesity[A]. Practical Applications in Biomedical Engineering, Edition: 2ed. London: InTech Publishing, 2015:169–186.

收稿日期: 2019-12-30

New Biomedical Application of Natural Latex

LYU Mingzhe¹, LIU Guiang², LI Puwang^{1,2}, LI Yongzhen¹, YANG Ziming¹, TAO Jinlong^{1,2}, LI Zhifeng¹

(1. Agricultural Product Processing Research Institute of Chinese Academy of Tropical Agricultural Sciences, Zhanjiang 524001, China; 2. Lingnan Normal University, Zhanjiang 524048, China)

Abstract: This article gave an overview on the recent research and application progress of natural latex in the field of biomedicine in terms of anticancer activity, regenerating and healing of human tissues and organs, medicine improvement, controlled release and targeting effect of the drug, and prosthesis production. It could provide some reference for broadening application fields, extending the value chain of natural latex and boosting high value utilization of natural latex.

Key words: natural latex; anticancer activity; tissue regeneration; organ healing; controlled drug release; prosthesis