

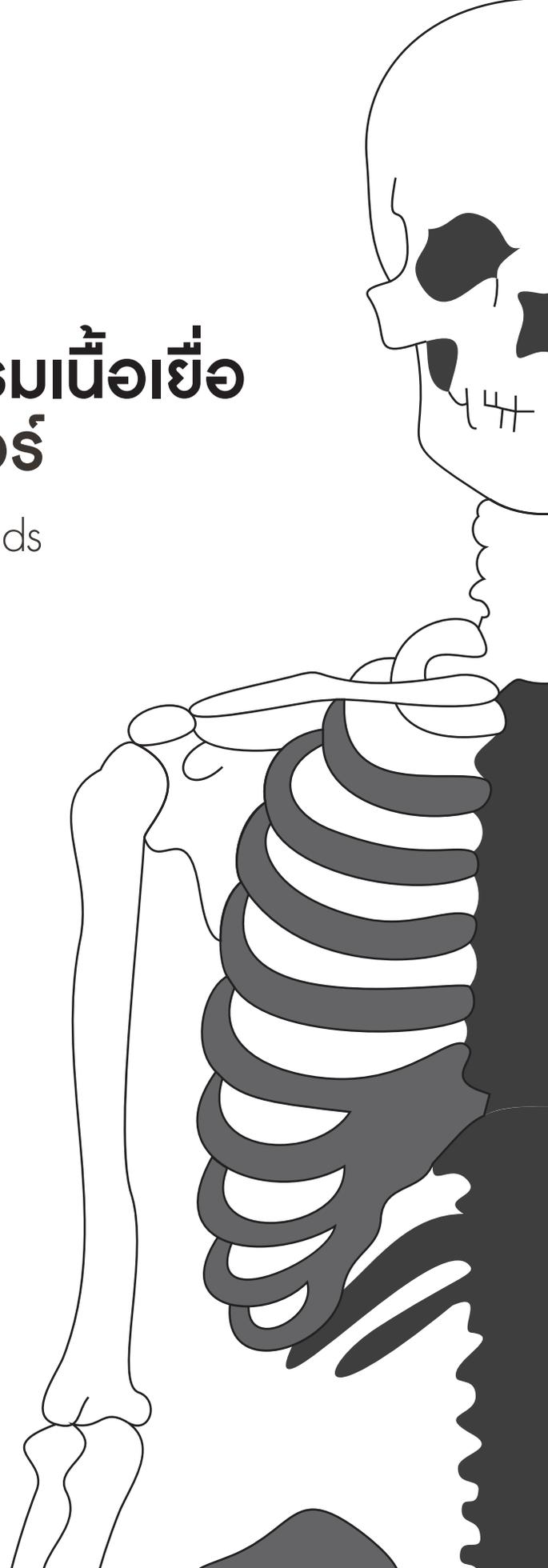
# โครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ จากวัสดุพอลิเมอร์

Tissue Engineering Scaffolds from Polymeric Materials

# โครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ จากวัสดุพอลิเมอร์

Tissue Engineering Scaffolds  
from Polymeric Materials

จิรัฐ มีเสน



# โครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อจากวัสดุพอลิเมอร์

## Tissue Engineering Scaffolds from Polymeric Materials

ข้อมูลทางบรรณานุกรม

ISBN (e-book) 978-616-598-117-0

242 หน้า

ผู้พิมพ์            จีรัฐ มีเสน

ปก/รูปเล่ม        รัตนา สุวรรณการ, สราวุฒิ เลิศล้ำไตรภพ  
ภาพประกอบ     จีรัฐ มีเสน

จัดทำโดย        รองศาสตราจารย์ ดร.จีรัฐ มีเสน  
สถาบันวิศวกรรมชีวการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์  
15 ถนนกาญจนวนิชย์ ตำบลคอหงส์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110  
โทรศัพท์ 0-7445-1743 โทรสาร 0-7445-1744  
เว็บไซต์ <http://www.bme.psu.ac.th/>

**ราคา 750 บาท**

(สงวนสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537)

# คำนำ

## Tissue Engineering Scaffolds from Polymeric Materials

หนังสือเล่มนี้จัดทำสำหรับผู้สนใจในโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อจากวัสดุพอลิเมอร์ โดยกล่าวถึง โครงสร้าง สมบัติ กระบวนการผลิต การดัดแปร และแนวทางการใช้งานทางคลินิกของโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อจากวัสดุพอลิเมอร์ โดยผู้แต่งได้รวบรวมตัวอย่างการผลิต การดัดแปร รวมทั้ง การสร้างโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อที่มีประสิทธิภาพ ผู้แต่งหวังว่าหนังสือดังกล่าวจะก่อให้เกิดประโยชน์กับผู้อ่าน และเกิดแนวคิดในการพัฒนาโครงร่างสำหรับวิศวกรรมเนื้อเยื่อต่อไป

จิรัฐ มีเสน

# กิตติกรรมประกาศ

Tissue Engineering Scaffolds from Polymeric Materials

ผู้แต่งขอขอบคุณเพื่อนร่วมงานในโครงการจัดตั้งสถาบันวิศวกรรมทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ ศูนย์ความเป็นเลิศนาโนเทคโนโลยีเพื่อพลังงาน คณะวิทยาศาสตร์ หน่วยวิจัยเซลล์ต้นกำเนิดและการฟื้นฟูเนื้อเยื่อ คณะทันตแพทยศาสตร์ คณะอุตสาหกรรมเกษตร และนักศึกษาทุกคนที่ช่วยสนับสนุนผู้แต่งในการจัดทำ และสุดท้ายขอขอบคุณครอบครัวของผู้แต่งสำหรับกำลังใจในการแต่งหนังสือเล่มนี้

จิรัฐ มีเสน

# ประวัติผู้นิพนธ์

## จิรัฐ มีเสน

ตำแหน่งวิชาการ รองศาสตราจารย์

### การศึกษา

ปริญญาตรี	2540	วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม) สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
ปริญญาโท	2543	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (พอลิเมอร์ประยุกต์และเทคโนโลยีสิ่งทอ) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปริญญาเอก	2552	Dr.-Ing. (Materials Science) Technical University of Dresden (TU Dresden), Germany

### การทำงาน

นักวิชาการ	2544	สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย กระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี
อาจารย์	2545	คณะอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
	2554	สถาบันวิศวกรรมชีวการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์	2556	สถาบันวิศวกรรมชีวการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
รองศาสตราจารย์	2559	สถาบันวิศวกรรมชีวการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์



# สารบัญ

## Tissue Engineering Scaffolds from Polymeric Materials

	หน้า
คำนำ	I
กิตติกรรมประกาศ	II
ประวัติผู้นิพนธ์	III
<b>บทที่ 1 บทนำ</b> .....	<b>1</b>
(Introduction)	
<b>บทที่ 2 การจำแนก โครงสร้าง และการจัดเรียงตัวของพอลิเมอร์</b> .....	<b>15</b>
(Classification, structure and organization of polymers)	
<b>บทที่ 3 สมบัติของพอลิเมอร์สำหรับโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ</b> .....	<b>45</b>
(Properties of polymers for tissue engineering scaffolds)	
<b>บทที่ 4 พอลิเมอร์ธรรมชาติสำหรับโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ</b> .....	<b>75</b>
(Natural polymers for tissue engineering scaffolds)	
<b>บทที่ 5 พอลิเมอร์สังเคราะห์สำหรับโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ</b> .....	<b>115</b>
(Synthetic polymers for tissue engineering scaffolds)	
<b>บทที่ 6 รูปแบบและกระบวนการขึ้นรูปโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ</b> .....	<b>135</b>
(Formation and process of tissue engineering scaffolds)	
<b>บทที่ 7 การดัดแปรโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ</b> .....	<b>167</b>
(Modification of tissue engineering scaffolds)	
<b>บทที่ 8 การประยุกต์ใช้โครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ</b> .....	<b>193</b>
(Application of tissue engineering scaffolds)	
<b>ดัชนี</b> .....	<b>239</b>
<b>Index</b> .....	<b>241</b>



**บทนำ**

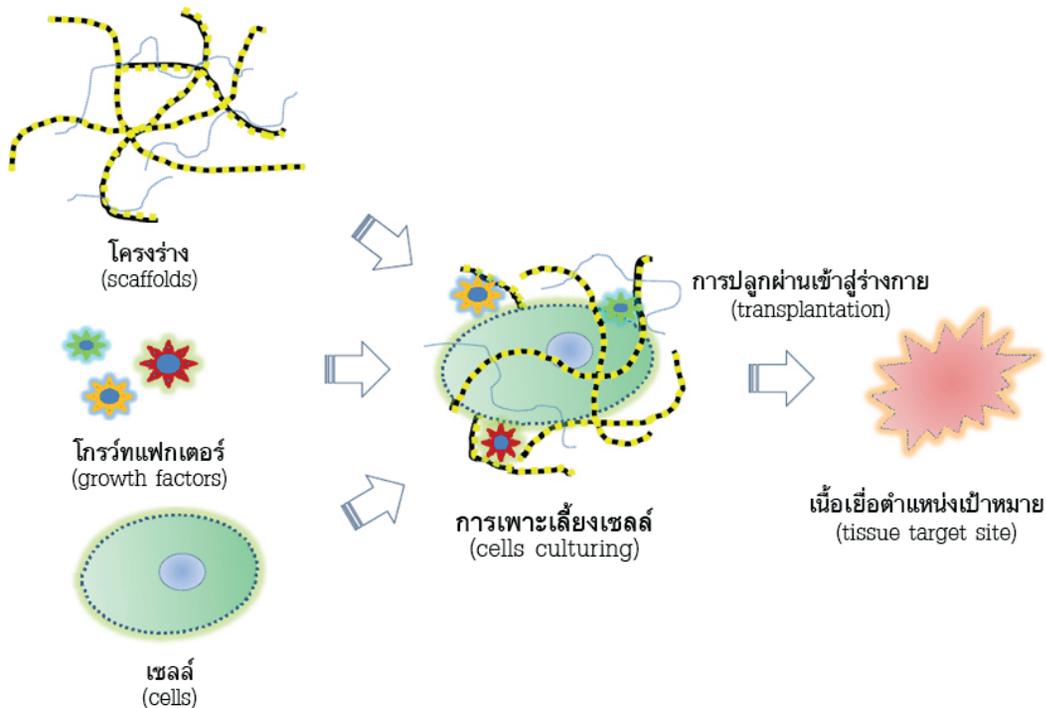
introduction

บทที่

**1**

## วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (tissue engineering)

ปัจจุบันมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ได้รับบาดเจ็บหรือมีอาการป่วยจากโรคบางชนิดส่งผลให้ต้องสูญเสียอวัยวะหรือเนื้อเยื่อบางส่วน โดยปกติในร่างกายของมนุษย์มีกระบวนการซ่อมแซมส่วนที่ได้รับบาดเจ็บ หากได้รับบาดเจ็บเพียงเล็กน้อยร่างกายสามารถซ่อมแซมในระยะเวลารวดเร็ว แต่หากได้รับบาดเจ็บรุนแรงจนเกิดบาดแผลขนาดใหญ่หรือต้องสูญเสียอวัยวะส่งผลให้ร่างกายใช้เวลาในการซ่อมแซมส่วนที่ได้รับบาดเจ็บดังกล่าว ดังนั้นจึงมีความพยายามในการรักษาผู้ป่วยดังกล่าว โดยการผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะแต่ปัญหาที่เกิดขึ้นคือ ในปัจจุบันความต้องการอวัยวะของผู้ป่วยมีมากกว่าอวัยวะของผู้บริจาค ดังนั้น จึงได้แก้ปัญหาดังกล่าวโดยการปลูกเนื้อเยื่อจากห้องปฏิบัติการ เพื่อนำไปใช้รักษาส่วนที่ได้รับบาดเจ็บหรือผิดปกติของอวัยวะเมื่อเนื้อเยื่อดังกล่าวถูกส่งผ่านไปยังส่วนที่ได้รับบาดเจ็บ<sup>1</sup> ร่างกายเกิดกระบวนการซ่อมแซมโดยใช้ระยะเวลาอันรวดเร็ว เนื้อเยื่อที่ปลูกจากห้องปฏิบัติการนี้เปรียบเสมือนโครงร่างให้เนื้อเยื่อใหม่ที่ผลิตจากร่างกายเกาะ ซึ่งจากกระบวนการดังกล่าวนี้ทำให้เกิดการศึกษาอย่างกว้างขวางขึ้นเป็นที่มาของวิศวกรรมเนื้อเยื่อสำหรับหลักการสำคัญของวิศวกรรมเนื้อเยื่อสามารถแบ่งได้ 3 องค์ประกอบหลัก (รูปที่ 1)



— รูปที่ 1.1 หลักการของวิศวกรรมเนื้อเยื่อ

1. เซลล์ (cells)
2. โกรว์ทแฟกเตอร์ (growth factors)
3. โครงสร้างภายนอกเซลล์ (extracellular matrix)

## เซลล์ (cells)

เซลล์ เป็นหน่วยเล็กของเนื้อเยื่อที่สำคัญมากในกระบวนการชีวภาพในร่างกาย ซึ่งในเซลล์แต่ละเซลล์มีองค์ประกอบที่สำคัญในการสังเคราะห์สารชีวภาพ ที่มีส่วนสำคัญในกระบวนการทางชีวภาพและเมื่อองค์ประกอบดังกล่าวทำงานผิดปกติก็จะทำให้เกิดโรคร้อน ภายในเนื้อเยื่อประกอบด้วยเซลล์จำนวนมากโดยแต่ละเซลล์มีการเชื่อมต่อกันและมีการส่งผ่านสารชีวภาพระหว่างเซลล์ มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของเซลล์และเนื้อเยื่อตามลำดับ การใช้เซลล์สำหรับวิศวกรรมเนื้อเยื่อสามารถใช้เซลล์ได้หลายชนิด โดยทำการเลี้ยงเซลล์ในห้องปฏิบัติการจนกลายเป็นเนื้อเยื่อก่อนส่งผ่านเข้าสู่ร่างกายในกระบวนการเลี้ยงเซลล์เพื่อให้เซลล์กลายเป็นเนื้อเยื่อที่ใกล้เคียงกับเนื้อเยื่อธรรมชาติของร่างกายมนุษย์สามารถเลี้ยงเซลล์ร่วมกัน เช่น การเลี้ยงเซลล์ออสติโอเบลาสต์ร่วมกับออสติโอคลาสต์เพื่อสร้างเนื้อเยื่อกระดูก<sup>2</sup> การเลี้ยงเซลล์ไฟโบรบลาสต์กับเคราติโนไซต์เพื่อสร้างเนื้อเยื่อผิวหนัง<sup>3</sup> เป็นต้น ตัวอย่างเซลล์ที่ใช้ในวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (ตารางที่ 1.1)

ตารางที่ 1.1 ตัวอย่างเซลล์และแหล่งที่พบ

ตัวอย่างเซลล์	ตัวอย่างแหล่งที่พบ
ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast)	ผิวหนัง
เคราติโนไซต์ (keratinocyte)	ผิวหนัง
อีพิเธเลียล (epithelial)	ผิวหนัง
เอนโดเธเลียล (endothelial)	หลอดเลือด
ออสติโอเบลาสต์ (osteoblast)	กระดูก
ออสติโอคลาสต์ (osteoclast)	กระดูก
ออสติโอไซต์ (osteocyte)	กระดูก
ไมโอไซต์ (myocyte)	กล้ามเนื้อ
คอนโดโรไซต์ (chondrocyte)	กระดูกอ่อน

## โกรว์ทแฟกเตอร์ (growth factors)

เป็นสารโปรตีนที่มีองค์ประกอบและโครงสร้างแตกต่างกันไป ในร่างกายนั้นมีโกรว์ทแฟกเตอร์หลายชนิดที่มีหน้าที่และบทบาทแตกต่างกันไป แต่หน้าที่หลักของโกรว์ทแฟกเตอร์คือ เป็นสัญญาณที่ส่งผ่านเซลล์ และกระตุ้นให้เซลล์เกิดการเจริญเติบโต และเปลี่ยนไปเป็นเนื้อเยื่ออย่างรวดเร็ว การใช้โกรว์ทแฟกเตอร์ในวิศวกรรมเนื้อเยื่อให้มีประสิทธิภาพสามารถใช้โกรว์ทแฟกเตอร์มากกว่าหนึ่งตัว เช่น การใช้ TGF $\beta$  ร่วมกับ BMP2 ในการสร้างเนื้อเยื่อกระดูก<sup>4</sup> การใช้ VEGF ร่วมกับ BMP2<sup>5</sup> เพื่อสร้างเนื้อเยื่อกระดูกให้มีหลอดเลือดในเนื้อเยื่อ การใช้ EGF ร่วมกับ TGF $\beta$  เพื่อช่วยส่งเสริมการสร้างเนื้อเยื่อ<sup>6</sup> เป็นต้น โกรว์ทแฟกเตอร์แต่ละชนิดมีบทบาทในการสร้างเนื้อเยื่อต่างกัน (ตารางที่ 1.2)

ตารางที่ 1.2 โกรว์ทแฟกเตอร์และตัวอย่างหน้าที่ของโกรว์ทแฟกเตอร์

โกรว์ทแฟกเตอร์	ตัวอย่างหน้าที่ของโกรว์ทแฟกเตอร์
Transforming growth factor b (TGF- $\beta$ )	เพิ่มกระบวนการ ดิพอลิต (deposit) ของโครงสร้างภายนอกเซลล์ <sup>7</sup>
Fibroblast growth factors (FGFs)	มีส่วนในกระบวนการช่วยกระตุ้นกระบวนการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) <sup>8</sup>
Platelet derived growth factor (PDGF)	ช่วยให้เซลล์เกิดการแบ่งตัว <sup>9</sup>
Insulin-like growth factors (IGFs)	มีบทบาทในกระบวนการของเซลล์มีโซเดอร์ (mesodermal cell) มีบทบาทในกระบวนการของระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) <sup>10,11</sup>
Bone morphogenetic proteins (BMPs)	ทำหน้าที่ในการกระตุ้นในการสร้างกระดูก <sup>12</sup>
Epidermal growth factor (EGFs)	มีบทบาทหน้าที่สำคัญในการกระตุ้นให้เซลล์เกิดการ การเคลื่อนที่ การเปลี่ยนรูปร่าง <sup>13</sup>
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	ทำหน้าที่ในการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือด และการสร้างเส้นเลือดใหม่ <sup>14</sup>

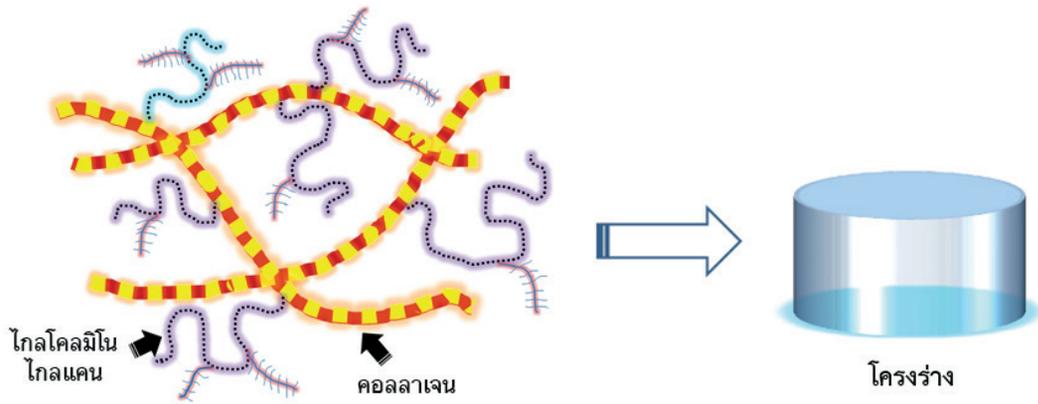
## โครงสร้างภายนอกเซลล์ (extracellular matrix)

ประกอบด้วยโปรตีน (protein) ที่มีองค์ประกอบและโครงสร้างที่ซับซ้อน และพอลิแซกคาไรด์ (polysaccharide) ต่อกันเป็นโครงสร้างโดยโปรตีนและพอลิแซกคาไรด์แต่ละชนิดในโครงสร้างภายนอกเซลล์มีองค์ประกอบและโครงสร้างในสัดส่วนที่ต่างกันขึ้นอยู่กับเนื้อเยื่อของอวัยวะแต่ละส่วน โครงสร้างภายนอกเซลล์นั้นถูกผลิตมาจากเซลล์และมีบทบาทและหน้าที่ที่สำคัญในการเป็นเสมือนโครงร่าง (scaffolds) ให้เซลล์ยึดเกาะ หากพิจารณาเปรียบเสมือนที่อยู่ของเซลล์<sup>15</sup> โดยที่อยู่ดังกล่าวมิได้ทำหน้าที่เพียงแคให้เซลล์ยึดเกาะอย่างเดียวแต่ยังเป็นตัวเชื่อมต่อและส่งสัญญาณระหว่างเซลล์กับสภาวะ

ภายนอก เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงสภาวะภายนอก เช่น เมื่อเนื้อเยื่อได้รับแรงกระทำจากภายนอก โครงสร้างภายนอกเซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลงและการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวส่งผ่านไปยังเซลล์ ต่อจากนั้นเซลล์เกิดกระบวนการตอบสนองภายในเซลล์และส่งผ่านการตอบสนองดังกล่าวออกมายังภายนอกอีกครั้งหนึ่ง ซึ่งการตอบสนองดังกล่าวเป็นการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์หรือการผลิตสารโปรตีนบางตัวออกจากเซลล์ ซึ่งโปรตีนดังกล่าวมีบทบาทในกระบวนการทางชีวภาพของร่างกาย<sup>15</sup> ในวิศวกรรมเนื้อเยื่อสามารถใช้โครงสร้างภายนอกเซลล์เป็นโครงร่างสำหรับเลี้ยงเนื้อเยื่อในห้องปฏิบัติการเพื่อให้ได้เนื้อเยื่อที่ต้องการ<sup>16</sup> โดยสามารถใช้อองค์ประกอบของโครงสร้างภายนอกเซลล์เพียงตัวเดียวหรือหลายตัวในการสร้างโครงร่างในรูปแบบของไฮโดรเจลหรือของแข็ง<sup>17</sup> (รูปที่ 1.2) องค์ประกอบของโครงร่างภายนอกเซลล์มีหน้าที่ต่างกันในการสร้างเนื้อเยื่อ (ตารางที่ 1.3)

**ตารางที่ 1.3** องค์ประกอบโครงสร้างภายนอกเซลล์และตัวอย่างหน้าที่

องค์ประกอบโครงสร้างภายนอกเซลล์	ตัวอย่างหน้าที่
คอลลาเจน (collagen)	ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างให้ความแข็งแรง โครงสร้างภายนอกเซลล์ <sup>18</sup>
อีลาสติน (elastin)	ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างให้ยืดหยุ่น โครงสร้างภายนอกเซลล์ <sup>19</sup>
ไกลโคสะมิโนไกลแคน (glycosaminoglycan)	ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างให้การทนแรงกด และเป็นเนื้อของโครงสร้างภายนอกเซลล์ <sup>20</sup>
โปรตีโอไกลแคน (proteoglycan)	ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างให้การทนแรงกด และเป็นเนื้อของโครงสร้างภายนอกเซลล์ <sup>21</sup>
แอกกรีแคน (aggrecan)	เป็นเสมือนตัวกลางในการเชื่อมต่อกับโมเลกุลอื่น <sup>22</sup>
เดโครริน (decorin)	ทำหน้าที่เชื่อมต่อกับองค์ประกอบอื่น มีบทบาทในเพิ่มการทำงานของโกรว์ทแฟกเตอร์ <sup>23,24</sup>
ไฟโบรเนกติน (fibronectin)	หน้าที่ในการเป็นตัวเชื่อมต่อกับองค์ประกอบอื่น <sup>25</sup>
ลามินิน (laminin)	หน้าที่สำคัญของ ลามินิน คือช่วยในกระบวนการเคลื่อนที่ (Migration) ของเซลล์ และกระบวนการ morphogenesis <sup>26,27</sup>
เพอร์เลแคน (perlecan)	หน้าที่สำคัญของ เพอร์เลแคน เป็นองค์ประกอบสำคัญของโครงสร้างภายนอกเซลล์ของหลอดเลือด ช่วยในการทำงานของ endothelial cell <sup>28</sup>
เทนาสซิน (tenascin)	ทำหน้าที่เหมือนยึดเกาะกับองค์ประกอบอื่น <sup>29</sup>



— รูปที่ 1.2 แนวทางการใช้โครงสร้างภายนอกเซลล์เป็นโครงสร้างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ

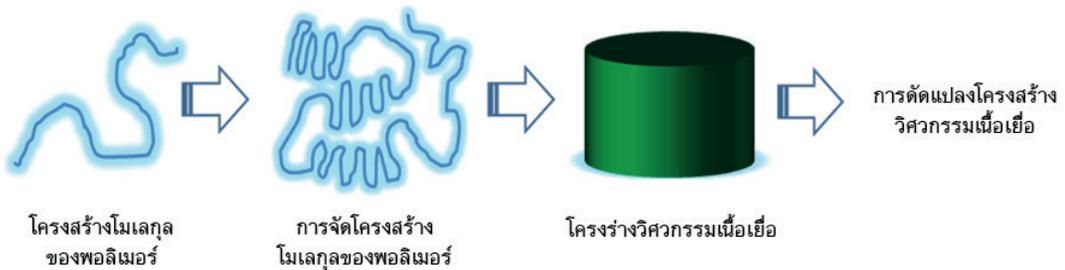
## การใช้พอลิเมอร์เป็นโครงสร้างสำหรับวิศวกรรมเนื้อเยื่อ

สำหรับวิศวกรรมเนื้อเยื่อนอกจากใช้โครงสร้างภายนอกเซลล์ เป็นโครงสร้างสำหรับให้เซลล์ยึดเกาะ และสามารถใส่วัสดุพอลิเมอร์เพื่อสร้างเป็นโครงสร้างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ โดยพอลิเมอร์ที่นำมาใช้งานต้องสามารถเข้ากันได้กับร่างกาย ไม่มีพิษต่อร่างกาย ช่วยส่งเสริมการสร้างเนื้อเยื่อให้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ มีการย่อยสลายที่เหมาะสมกับการสร้างเนื้อเยื่อใหม่<sup>30</sup> ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่ใช้ในวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (ตารางที่ 1.4)

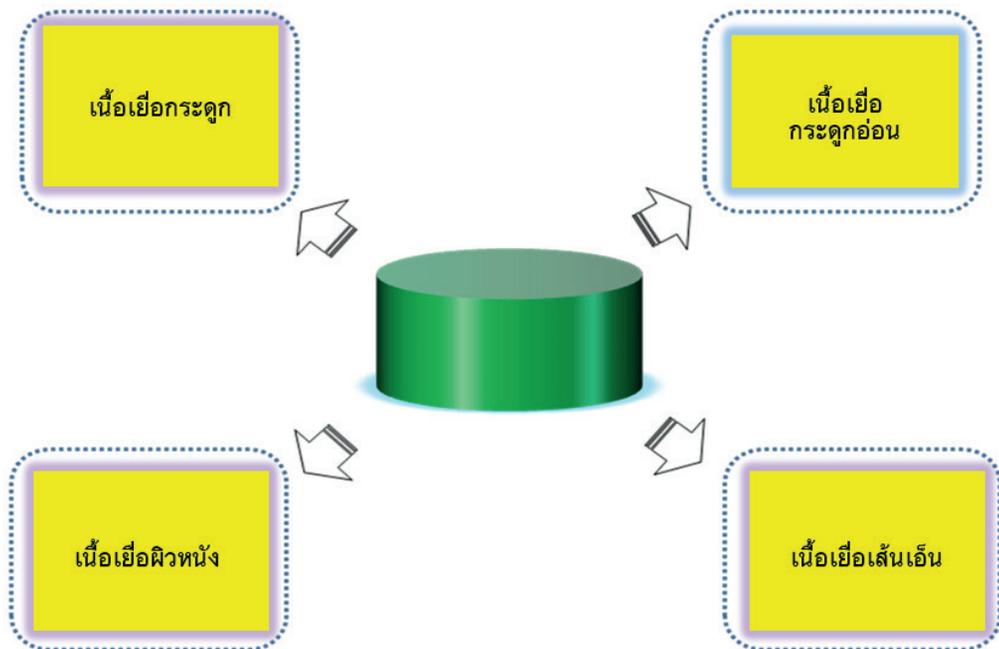
ตารางที่ 1.4 ตัวอย่างพอลิเมอร์และการใช้งานในวิศวกรรมเนื้อเยื่อ

ตัวอย่างพอลิเมอร์	ตัวอย่างการใช้งานในวิศวกรรมเนื้อเยื่อ
พอลิไกลโคลิกแอซิดและโคพอลิเมอร์ (polyglycolic acid, and copolymers)	เนื้อเยื่อกระดูก เนื้อเยื่อเอ็น กระดูกอ่อน <sup>31-34</sup>
พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (polyvinylalcohol, PVA)	เนื้อเยื่อหมอนรองกระดูก เนื้อเยื่อเย็บเนื้อเยื่อผิวหนัง เนื้อเยื่อกระดูก <sup>35-38</sup>
พอลิอะคริลิกแอซิดและโคพอลิเมอร์ (polyacrylic acid and its copolymer)	เนื้อเยื่อกระดูก <sup>39</sup>
พอลิเอทิลีนออกไซด์และโคพอลิเมอร์ (polyethyleneoxide its copolymers)	เนื้อเยื่อกระดูก เนื้อเยื่อกระดูกอ่อน เนื้อเยื่อตา เนื้อเยื่อระบบประสาท เนื้อเยื่อไขมัน เนื้อเยื่อตับ <sup>40-45</sup>
พอลิคาร์โปแลกโตน (polycarpolectone, PCL)	เนื้อเยื่อระบบประสาท เนื้อเยื่อกระดูก เนื้อเยื่อหลอดเลือด เนื้อเยื่อผิวหนัง เนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อเรียบ เนื้อเยื่อเย็บ <sup>46-51</sup>

สำหรับการใช้พอลิเมอร์เป็นวัสดุสำหรับเป็นโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ การเข้าใจโครงสร้างโมเลกุล การจัดเรียงตัวเป็นระเบียบ มีความจำเป็นในการเลือกใช้ และประเมินประสิทธิภาพที่เหมาะสมสำหรับโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ เมื่อเข้าใจลักษณะโครงสร้างโมเลกุล การจัดเรียงตัวเป็นระเบียบของโมเลกุล ดังกล่าว สามารถผลิตโครงร่างที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพในการสร้างเนื้อเยื่อแต่ละชนิดก่อนนำไปใช้งานในร่างกาย (รูปที่ 1.3 และ 1.4) โดยหนังสือเล่มนี้กล่าวถึงการใช้หลักการทางด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อร่วมกับวัสดุพอลิเมอร์ เพื่อช่วยในการสร้างโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อที่มีประสิทธิภาพเพื่อใช้ในการรักษาความบกพร่องของเนื้อเยื่อในร่างกาย



— รูปที่ 1.3 แนวทางการพิจารณาโครงสร้างและการจัดโครงสร้างโมเลกุลของพอลิเมอร์เป็นโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ



— รูปที่ 1.4 ตัวอย่างแนวทางการพิจารณาการใช้งานโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ

## เอกสารอ้างอิง

1. Langer R, Vacanti J, Tissue Engineering. Science 1993;260:920-926.
2. Hayden RS, Quinn KP, Alonzo CA, Georgakoudi I, Kaplan DL. Quantitative characterization of mineralized silk film remodeling during long-term osteoblast-osteoclast co-culture. Biomaterials. 2014;35:3794-802.
3. Nayak S, Dey S, Kundu SC. Skin equivalent tissue-engineered construct: co-cultured fibroblasts/keratinocytes on 3D matrices of sericin hope cocoons. PLoS One. 2013;8:1-17
4. Smith EL, Kanczler JM, Gothard D, Roberts CA, Wells JA, White LJ, Outachi O, Sawkins MJ, Peto H, Rashidi H, Rojo L, Stevens MM, El Haj AJ, Rose FR, Shakesheff KM, Oreffo RO. Evaluation of skeletal tissue repair, part 2: enhancement of skeletal tissue repair through dual-growth-factor-releasing hydrogels within an ex vivo chick femur defect model. Acta Biomater. 2014;10:4197-4205.
5. Zhang W, Zhu C, Wu Y, Ye D, Wang S, Zou D, Zhang X, Kaplan DL, Jiang X. VEGF and BMP-2 promote bone regeneration by facilitating bone marrow stem cell homing and differentiation. Eur Cell Mater. 2014;27:1-11.
6. Hennenberg M, Schreiber A, Ciotkowska A, Rutz B, Waidelich R, Strittmatter F, Stief CG, Gratzke C. Cooperative effects of EGF, FGF, and TGF- $\beta$ 1 in prostate stromal cells are different from responses to single growth factors. Life Sci. 2014;123:18-24.
7. Eickelberg O, Köhler E, Reichenberger F, Bertschin S, Woodtli T, Erne P, Perruchoud AP, Roth M. Extracellular matrix deposition by primary human lung fibroblasts in response to TGF-beta1 and TGF-beta3. Am J Physiol. 1999;276:814-824.
8. De Smet F, Tembuyser B, Lenard A, Claes F, Zhang J, Michielsens C, Van Schepdael A, Herbert JM, Bono F, Affolter M, Dewerchin M, Carmeliet P. Fibroblast growth factor signaling affects vascular outgrowth and is required for the maintenance of bloodvessel integrity. Chem Biol. 2014;21:1310-1317.
9. Shah P, Keppler L, Rutkowski J.A review of platelet derived growth factor playing pivotal role in bone regeneration. J Oral Implantol. 2014;40:330-340.
10. Agrogiannis GD, Sifakis S, Patsouris ES, Konstantinidou AE. Insulin-like growth factors in embryonic and fetal growth and skeletal development (Review). Mol Med Rep. 2014;10:579-584.

11. van Buul-Offers SC, Kooijman R. The role of growth hormone and insulin-like growth factors in the immune system. *Cell Mol Life Sci.* 1998;54:1083-94.
12. Rosen V. BMP2 signaling in bone development and repair. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20:475-480.
13. Kim D, Kim SY, Mun SK, Rhee S, Kim BJ. Epidermal growth factor improves the migration and contractility of aged fibroblasts cultured on 3D collagen matrices. *Int J Mol Med.* 2015;35:1017-1025.
14. Gianni-Barrera R, Bartolomeo M, Vollmar B, Djonov V, Banfi A. Split for the cure: VEGF, PDGF-BB and intussusception in therapeutic angiogenesis. *Biochem Soc Trans.* 2014;42:1637-1642.
15. Van den Bergh F, Eliason SL, Giudice GJ. Type XVII collagen (BP180) can function as a cell-matrix adhesion molecule via binding to laminin 332. *Matrix Biology* 2011;30:100-108.
16. Yaohong W, Baoshan X, Qiang Y, Xiulan L, Yang Z, Xinlong M, Qun X, Haiwei X, Chao Z, Yuanyuan Z. A novel natural ECM-derived biphasic scaffold for intervertebral disc tissue engineering. *Materials Letters* 2013;105:102-105.
17. Wu J, Ding Q, Dutta A, Wang Y, Huang YH, Weng H, Tang L, Hong Y. An injectable extracellular matrix derived hydrogel for meniscus repair and regeneration. *Acta Biomater.* 2015;16:49-59.
18. Chaubaroux C, Perrin-Schmitt F, Senger B, Vidal L, Voegel JC, Schaaf P, Haikel Y, Boulmedais F, Lavalle P, Hemmerlé J. Cell Alignment Driven by Mechanically Induced Collagen Fiber Alignment in Collagen/Alginate Coatings. *Tissue Eng Part C Methods.* 2015;17.
19. Tanaka Y, Tsunemi Y, Kawashima M, Tatewaki N, Nishida H. Treatment of skin laxity using multisource, phase-controlled radiofrequency in Asians: visualized 3-dimensional skin tightening results and increase in elastin density shown through histologic investigation. *Dermatol Surg.* 2014;40:756-62.
20. Ni Y, Tang Z, Cao W, Lin H, Fan Y, Guo L, Zhang X. Tough and elastic hydrogel of hyaluronic acid and chondroitin sulfate as potential cell scaffold materials. *Int J Biol Macromol.* 2014;74C:367-375.
21. Han EH, Chen SS, Klisch SM, Sah RL. Contribution of proteoglycan osmotic swelling pressure to the compressive properties of articular cartilage. *Biophys J.* 2011;101: 916-24.

22. Altgärde N, Nilebäck E, de Battice L, Pashkuleva I, Reis RL, Becher J, Möller S, Schnabelrauch M, Svedhem S. Probing the biofunctionality of biotinylated hyaluronan and chondroitin sulfate by hyaluronidase degradation and aggrecan interaction. *Acta Biomater.* 2013;9:8158-8166.
23. Neill T1, Schaefer L, Iozzo RV. Decorin: a guardian from the matrix. *Am J Pathol.* 2012;181:380-1387.
24. Lala N, Girish GV, Cloutier-Bosworth A, Lala PK. Mechanisms in decorin regulation of vascular endothelial growth factor-induced human trophoblast migration and acquisition of endothelial phenotype. *Biol Reprod.* 2012;87:59.
25. Tiouajni M, Durand D, Blondeau K, Graille M, Urvoas A, Valerio-Lepiniec M, Guellouz A, Aumont-Nicaise M, Minard P, van Tilbeurgh H. Structural and functional analysis of the fibronectin-binding protein FNE from *Streptococcus equi* spp. *equi.* *FEBS J.* 2014;281:5513-5531.
26. Ishikawa T, Wondimu Z, Oikawa Y, Gentilcore G, Kiessling R, Egyhazi Brage S, Hansson J, Patarroyo M. Laminins 411 and 421 differentially promote tumor cell migration via  $\alpha 6 \beta 1$  integrin and MCAM (CD146). *Matrix Biol.* 2014;38:69-83.
27. Buisson N, Sirour C, Moreau N, Denker E, Le Bouffant R, Goullancourt A, Darribère T, Bello V. An adhesome comprising laminin, dystroglycan and myosin IIA is required during notochord development in *Xenopus laevis*. *Development.* 2014;141:4569-79.
28. Qiang B, Lim SY, Lekas M, Kuliszewski MA, Wolff R, Osherov AB, Rudenko D, Leong-Poi H, Noyan H, Husain M, Tran K, Tryggvason K, Hedin U, Tran-Lundmark K, Strauss BH. Perlecan heparan sulfate proteoglycan is a critical determinant of angiogenesis in response to mouse hind-limb ischemia. *Can J Cardiol.* 2014;30:1444-51.
29. Li Y, Qiao H, Yan W, Zhang J, Xing C, Wang H, Zhang B, Tang J. Molecular recognition force spectroscopy study of the dynamic interaction between aptamer GBI-10 and extracellular matrix protein tenascin-C on human glioblastoma cell. *J Mol Recognit.* 2013;26:46-50.
30. María C. Araque-Monrós, Ana Vidaurre, Luis Gil-Santos, Sagrario Gironés Bernabé, Manuel Monleón-Pradas, Jorge Más-Estellés Study of the degradation of a new PLA braided biomaterial in buffer phosphate saline, basic and acid media, intended for the regeneration of tendons and ligaments. *Polymer Polymer Degradation and Stability* 2013;98:1563-1570.

31. Zong C, Qian X, Tang Z, Hu Q, Chen J, Gao C, Tang R, Tong X, Wang J. Biocompatibility and bone-repairing effects: comparison between porous poly-lactic-co-glycolic acid and nano-hydroxyapatite/poly(lactic acid) scaffolds. *J Biomed Nanotechnol.* 2014;10:1091-104.
32. Caminal M, Moll X, Codina D, Rabanal RM, Morist A, Barrachina J, Garcia F, Pla A, Vives J. Transitory improvement of articular cartilage characteristics after implantation of polylactide:polyglycolic acid (PLGA) scaffolds seeded with autologous mesenchymal stromal cells in a sheep model of critical-sized chondral defect. *Biotechnol Lett.* 2014;36:2143-53.
33. Kahn CJ, Ziani K, Zhang YM, Liu J, Tran N, Babin J, de Isla N, Six JL, Wang X. Mechanical properties evolution of a PLGA-PLCL composite scaffold for ligament tissue engineering under static and cyclic traction-torsion in vitro culture conditions. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2013;24:899-911.
34. Zong C, Qian X, Tang Z, Hu Q, Chen J, Gao C, Tang R, Tong X, Wang J. Biocompatibility and bone-repairing effects: comparison between porous poly-lactic-co-glycolic acid and nano-hydroxyapatite/poly(lactic acid) scaffolds. *J Biomed Nanotechnol.* 2014;10:1091-1104.
35. Bader RA1, Rochefort WE. Rheological characterization of photopolymerized poly (vinyl alcohol) hydrogels for potential use in nucleus pulposus replacement. *J Biomed Mater Res A.* 2008;86:494-501.
36. Liu Y, Vrana NE, Cahill PA, McGuinness GB. Physically crosslinked composite hydrogels of PVA with natural macromolecules: structure, mechanical properties, and endothelial cell compatibility. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009;90: 492-502.
37. Lin HY, Chen HH, Chang SH, Ni TS. Pectin-chitosan-PVA nanofibrous scaffold made by electrospinning and its potential use as a skin tissue scaffold. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2013;24:470-484.
38. Chang W, Mu X, Zhu X, Ma G, Li C, Xu F, Nie J. Biomimetic composite scaffolds based mineralization of hydroxyapatite on electrospun calcium-containing poly (vinyl alcohol) nanofibers. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2013;33:4369-76.
39. Verma D, Katti K, Katti D. Experimental investigation of interfaces in hydroxyapatite/polyacrylic acid/polycaprolactone composites using photoacoustic FTIR spectroscopy. *J Biomed Mater Res A.* 2006;77:59-66.

40. Jiang CP, Chen YY, Hsieh MF, Lee HM. Solid freeform fabrication and in-vitro response of osteoblast cells of mPEG-PCL-mPEG bone scaffolds. *Biomed Microdevices*. 2013;15:369-79.
41. Roberts JJ, Bryant SJ. Comparison of photopolymerizable thiol-ene PEG and acrylate-based PEG hydrogels for cartilage development. *Biomaterials*. 2013;34:9969-79.
42. Ozcelik B, Brown KD, Blencowe A, Daniell M, Stevens GW, Qiao GG. Ultrathin chitosan-poly(ethylene glycol) hydrogel films for corneal tissue engineering. *Acta Biomater*. 2013;9:6594-605.
43. Niu Y, Chen KC, He T, Yu W, Huang S, Xu K. Scaffolds from block polyurethanes based on poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) and poly(ethylene glycol) (PEG) for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*. 2014;35:4266-77.
44. Brandl FP, Seitz AK, Tessmar JK, Blunk T, Göpferich AM. Enzymatically degradable poly(ethylene glycol) based hydrogels for adipose tissue engineering. *Biomaterials*. 2010;31:3957-66.
45. Taguchi T, Rao Z, Ito M, Matsuda M. Induced albumin secretion from HepG2 spheroids prepared using poly(ethylene glycol) derivative with oleyl groups. *J Mater Sci Mater Med*. 2011;22:2357-2363.
46. Maturana LG, Pierucci A, Simões GF, Vidigal M, Duek EA, Vidal BC, Oliveira AL. Enhanced peripheral nerve regeneration by the combination of a polycaprolactone tubular prosthesis and a scaffold of collagen with supramolecular organization. *Brain Behav*. 2013;3:417-430.
47. Kim Y, Kim G. Highly roughened polycaprolactone surfaces using oxygen plasma-etching and in vitro mineralization for bone tissue regeneration: Fabrication, characterization, and cellular activities. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015;125:181-9.
48. Wang K, Zhu M, Li T, Zheng W, Li L, Xu M, Zhao Q, Kong D, Wang L. Improvement of cell infiltration in electrospun polycaprolactone scaffolds for the construction of vascular grafts. *J Biomed Nanotechnol*. 2014;10:1588-98.
49. Cai EZ, Teo EY, Jing L, Koh YP, Qian TS, Wen F, Lee JW, Hing EC, Yap YL, Lee H, Lee CN, Teoh SH, Lim J, Lim TC. Bio-conjugated polycaprolactone membranes: a novel wound dressing. *Arch Plast Surg*. 2014;41:638-46.

50. Shakhssalim N, Rasouli J, Moghadasali R, Aghdas FS, Naji M, Soleimani M. Bladder smooth muscle cells interaction and proliferation on PCL/PLLA electrospun nanofibrous scaffold. *Int J Artif Organs*. 2013;36:113-120.
51. Pfeiffer D, Stefanitsch C, Wankhammer K, Müller M, Dreyer L, Krolitzki B, Zernetsch H, Glasmacher B, Lindner C, Lass A, Schwarz M, Muckenauer W, Lang I. Endothelialization of electrospun polycaprolactone (PCL) small caliber vascular grafts spun from different polymer blends. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102:4500-4509.



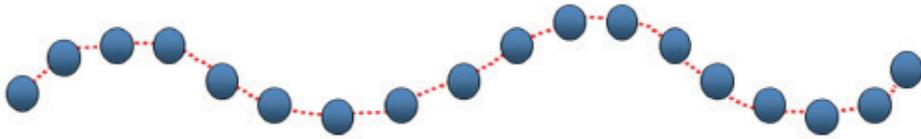
# การจำแนก โครงสร้าง และการจัดเรียงตัวของพอลิเมอร์

Classification, structure and organization of polymers

บทที่

2

พอลิเมอร์เป็นสารโมเลกุลขนาดใหญ่ที่เกิดจากหน่วยย่อยที่เรียกว่า “มอนอเมอร์” ต่อกันผ่านปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันเกิดเป็นสายโซ่โมเลกุลขนาดใหญ่ (รูปที่ 2.1) พอลิเมอร์มีข้อดีหลายประการ เช่น มีน้ำหนักเบา ขึ้นรูปได้ง่าย ทนต่อสภาพแวดล้อมที่ดี ทำให้พอลิเมอร์เป็นวัสดุที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้งานในหลายสาขา เช่น การใช้งานทางด้านวิศวกรรม เกษษกรรม และทางด้านการแพทย์ เป็นต้น สำหรับโครงร่างวิศวกรรมเนื้อเยื่อ พอลิเมอร์สามารถผลิตเป็นโครงร่างในหลายรูปแบบ ซึ่งจะกล่าวต่อไปในบทที่ 6 สำหรับบทนี้ กล่าวถึงการจำแนกชนิดของพอลิเมอร์ การจัดโครงสร้าง การจัดเรียงตัวของพอลิเมอร์ และความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างของพอลิเมอร์กับการใช้งาน



— รูปที่ 2.1 ลักษณะโครงสร้างของสายโซ่พอลิเมอร์

## การจำแนกพอลิเมอร์จากแหล่งกำเนิด

สามารถแบ่งพอลิเมอร์ตามแหล่งกำเนิดได้ 3 ชนิด

**1. พอลิเมอร์สังเคราะห์** เป็นพอลิเมอร์ที่เกิดจากการสังเคราะห์โดยใช้มอนอเมอร์เป็นสารตั้งต้นต่อกันผ่านปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชัน โดยพอลิเมอร์เกิดจากมอนอเมอร์ซึ่งเป็นหน่วยซ้ำกันต่อเป็นสายโซ่ยาว โดยการสังเคราะห์พอลิเมอร์สามารถเกิดเป็นสายโซ่ที่มีขนาดยาวเท่ากันเรียกว่า มอนอดิสเพอร์ส (monodispers) หรือมีขนาดของสายโซ่ที่มีความยาวต่างกันเรียกว่า พอลิดีสเพอร์ส (polydisperse) สายโซ่ที่มีความยาวต่างกันส่งผลต่อการจัดเรียงตัวเป็นระเบียบและสมบัติที่ต่างกัน ตัวอย่างพอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น พอลิเอทิลีน พอลิพรอพิลีน พอลิสไตรีน เป็นต้น

**2. พอลิเมอร์ธรรมชาติ** เป็นพอลิเมอร์ที่เกิดจากการสังเคราะห์ในธรรมชาติ โดยมอนอเมอร์ต่อกันเป็นสายโซ่พอลิเมอร์ เช่น โปรตีน พอลิแซ็กคาไรด์ ยางธรรมชาติ พอลินิวคลีโอไทด์ พอลิเมอร์ชีวภาพเกิดการสังเคราะห์ในกระบวนการของสิ่งมีชีวิตซึ่งมักเกิดในเซลล์ของสิ่งมีชีวิต พอลิเมอร์ดังกล่าวมีบทบาทสำคัญในการทำงานของร่างกาย หากร่างกายมีความผิดปกติทำให้เกิดการสังเคราะห์พอลิเมอร์บางตัวที่ทำให้ร่างกายเกิดโรคตามมา เช่น โปรตีนบางตัวก่อให้เกิดโรคและความผิดปกติของร่างกาย

**3. พอลิเมอร์กึ่งสังเคราะห์** เป็นพอลิเมอร์ที่เกิดจากพอลิเมอร์ชีวภาพที่ผ่านการดัดแปรโครงสร้างโมเลกุลเกิดเป็นโครงร่างที่ต่างกัน เช่น เซลลูโลสเมื่อผ่านการดัดแปรโดยการเติมหมู่ เอสเทอร์ อีเทอร์ หรืออะซิเตต เป็นต้น ลงไปในโครงสร้างทำให้เกิดพอลิเมอร์กึ่งสังเคราะห์ เช่น เซลลูโลสอะซิเตต เมทิลเซลลูโลส เอทิลเซลลูโลส เซลลูโลสไนเตรต เป็นต้น พอลิเมอร์ธรรมชาติที่ผ่านการดัดแปรเป็นพอลิเมอร์กึ่งสังเคราะห์ส่งผลให้มีสมบัติที่ต่างกัน เช่น ทำให้มีความสามารถในการละลายในน้ำที่ต่างกัน เป็นต้น