四川大学学报（医学版） 2026，57（4）：1179－1186
J Sichuan Univ（Med Sci） DOI: 10.12182/20260760401

在线全文

可降解含氟聚氨酯胶束体外生物安全性评价*

王朝阳[1]，孙 璐[2]，邓 娅[3]，李洁华[3]，谭 鸿[3]，徐建国[1△]，梁锐超[1△]

1. 四川大学华西医院 神经外科（成都 610041）；2. 四川大学华西医院 肿瘤中心（成都 610041）；
3. 四川大学高分子科学与工程学院（成都 610041）

【摘要】 目的 基于国际标准化方法，系统评估含氟聚氨酯（fluorinated polyurethane，FPU）胶束的体外细胞毒性及血液相容性，为其临床应用提供安全性依据。**方法** 采用两步聚合法合成生物可降解FPU，采用动态光散射法测定胶束的水合粒径及Zeta电位，并通过透射电子显微镜观察胶束外观形貌。依据ISO 10993-5:2009、GB/T 16886.5-2017和GB/T 16886.4-2022，选取NIH/3T3细胞和SKOV3细胞，检测不同浓度FPU胶束处理24、48、72 h后对细胞增殖、膜通透性及细胞凋亡的影响。采用流式细胞术分析FPU胶束对NIH/3T3细胞和SKOV3细胞周期的影响。此外，采用体外溶血实验评估FPU胶束的血液相容性。**结果** FPU胶束的粒径约为132.5 nm，多分散指数（polydispersity index，PDI）为0.096，低于0.150，粒径均匀。FPU胶束的Zeta电位为－21.5 mV。不同浓度的FPU胶束处理后，NIH/3T3细胞和SKOV3细胞的增殖活跃，未表现出明显的毒性，且未显著影响细胞膜通透性，也未诱导明显细胞凋亡。细胞周期分析显示，72 h处理后G1期细胞比例增加，而S期和G2期细胞比例减少，提示可能存在G1期阻滞，但未观察到显著毒性。此外，血液相容性实验表明，FPU胶束未引发红细胞破裂或溶血现象，进一步证实其良好的生物相容性。**结论** FPU胶束在体外未表现出明显的细胞毒性和溶血现象，且细胞周期分析提示无显著毒性。FPU胶束具有良好的生物安全性。

【关键词】 含氟聚氨酯胶束 生物相容性 细胞毒性 细胞周期 血液相容性

In Vitro Biosafety Evaluation of Biodegradable Fluorinated Polyurethane Micelles

Wang Chaoyang[1], *Sun Lu*[2], *Deng Ya*[3], *Li Jiehua*[3], *Tan Hong*[3], *Xu Jianguo*[1△], *Liang Ruichao*[1△].

1. *Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*; 2. *Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*; 3. *College of Polymer Science and Engineering, Sichuan University, Chengdu 610041, China*

△ Corresponding author

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 52433015), Sichuan Science and Technology Program (No.2024YFFK0354, No. 2024YFFK0355).

[Abstract] Objective To systematically evaluate the *in vitro* cytotoxicity and hemocompatibility of fluorinated polyurethane (FPU) micelles using international standardized methods, thereby providing a safety basis for their clinical application. **Methods** Biodegradable FPU was synthesized using a two-step polymerization method. The hydrated particle size and the zeta potential of the micelles were measured by dynamic light scattering, and their morphology was observed by transmission electron microscopy. In accordance with the relevant standards for *in vitro* cytotoxicity testing specified in the biological evaluation guidelines for medical devices (ISO 10993-5:2009, GB/T 16886.5-2017, and GB/T 16886.4-2022) NIH/3T3 and SKOV3 cells were used to assess the effects of FPU micelles at various concentrations on cell proliferation, membrane permeability, and apoptosis after 24, 48, and 72 hours of treatment. Flow cytometry was used to analyze the effects of FPU micelles on the cell cycle of NIH/3T3 and SKOV3 cells. Additionally, an in vitro hemolysis assay was performed to evaluate the hemocompatibility of FPU micelles. **Results** The particle size of FPU micelles was approximately 132.5 nm, with a polydispersity index (PDI) of 0.096, which is below 0.150, indicating uniform particle size. The zeta potential of FPU micelles was －21.5 mV. After treatment with FPU micelles at various concentrations, the proliferation activity of NIH/3T3 and SKOV3 cells was not affected, and no significant toxicity was observed. Furthermore, cell membrane permeability was not significantly altered, and no significant apoptosis was induced. Cell cycle analysis showed that after 72 hours of treatment, the proportion of cells in the G1 phase increased, while the proportions of cells in the S and G2 phases decreased, suggesting potential G1 phase arrest. However, no significant toxicity was observed. Furthermore, hemocompatibility experiments demonstrated that FPU micelles did not cause erythrocyte rupture or hemolysis, further confirming their favorable biocompatibility. **Conclusion** FPU micelles did not

* 国家自然科学基金重点项目（No. 52433015）和四川省科技厅重点研发计划项目（No. 2024YFFK0354、No. 2024YFFK0355）资助

△ 通信作者

出版日期：2026-07-20

exhibit significant cytotoxicity or hemolysis *in vitro*, and cell cycle analysis indicated no notable toxicity, demonstrating good biosafety.

[Key words] Fluorinated polyurethane micelles Biocompatibility Cytotoxicity Cell cycle Hemocompatibility

随着材料科学与组织工程的发展,生物材料在组织修复及临床治疗中的应用日益广泛,其生物相容性与安全性问题亦愈发凸显[1-2]。传统非降解材料(如硅橡胶、聚甲基丙烯酸甲酯)尽管在临床应用中取得一定成效,但其长期存留体内可能诱发排斥反应、慢性炎症或感染,进而影响患者生活质量[3]。为此,可降解医用材料应运而生,其可在体内逐步降解为无害小分子并经代谢排出,从而降低远期并发症风险[4]。

在众多可降解材料中,聚氨酯(polyurethane, PU)因具备优良的力学性能、生物相容性及可调控的降解特性,已被广泛应用于药物控释载体、组织修复等领域[5-6]。作为聚氨酯的重要衍生物,含氟聚氨酯(fluorinated polyurethane, FPU)因氟元素的引入,赋予其低表面能、高生物稳定性、低吸水率及优异的抗蛋白吸附性能[7],在心血管植入物与支架涂层[8]、抗菌涂层[9]及组织工程[10]等方面表现出良好应用潜力。FPU凭借其两亲性分子结构,可在水相中自组装形成胶束体系。该类纳米胶束具备优良的载药能力、低临界胶束浓度(critical micelle concentration, CMC)及增强的细胞膜穿透性与靶向性能,在药物递送、靶向诊疗及组织修复等领域展现出新的应用前景[11-12]。然而,目前关于FPU胶束的毒理学研究仍不充分,尤其缺乏对其体内长期应用过程中降解产物所致细胞毒性及对细胞增殖、凋亡等生物学行为影响的系统性研究。因此,开展FPU胶束的体外细胞毒性评估,对揭示其生物安全性机制、推动其临床转化具有重要意义。

本研究选取具备良好临床应用潜力的可降解FPU材料,依据医疗器械生物学评价标准ISO 10993-5:2009、GB/T 16886.5-2017和GB/T 16886.4-2022中体外细胞毒性试验的相关标准[13-15],运用3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐[3-(4, 5-dimethyl-2-thiazolyl)-2, 5-diphenyl-2-H-tetrazolium bromide, MTT]法、乳酸脱氢酶释放检测、Hoechst/PI染色、流式细胞术及溶血试验等手段,系统评价FPU胶束对细胞增殖、细胞膜完整性、细胞凋亡、细胞周期以及血液相容性等生物学指标的影响。研究结果旨在为FPU的临床转化提供可靠的安全性评价依据。

1 材料与方法

1.1 细胞和实验动物

本研究选用小鼠胚胎成纤维细胞NIH/3T3、人卵巢癌细胞SKOV3分别作为正常细胞和肿瘤细胞模型;成年新西兰大白兔购自成都达硕实验动物有限公司〔SCXK(川)2024-0028〕。本研究严格遵守四川大学华西医院实验动物伦理委员会的要求(批准号:20240221049)。

1.2 主要试剂和仪器

L-赖氨酸二异氰酸酯(L-lysine diisocyanate, LDI)购自四川峨眉荣高生化,聚己内酯(poly-ε-caprolactone, PCL)购自日本大赛璐,聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)购自陶氏化学,1, 3-丙二醇(1,3-propanediol, 1,3-PDO)购自成都科龙化学,3-氟-1, 2-丙二醇(3-fluoro-1,2-propanediol, 3-FPD)和L-赖氨酸(L-lysine, lysine)、MTT均购自西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司;DMEM培养基、RPMI 1640培养基、0.25%胰蛋白酶均购自美国HyClone公司;胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自美国Gibco公司;细胞凋亡检测试剂盒、细胞周期检测试剂盒购自碧云天公司;乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)试剂盒购自Promega公司;FACSymphony流式细胞仪(BD);JEM2100 Plus透射电子显微镜(JEOL);酶联免疫检测仪(Thermo Fisher);Zetasizer Nano ZS90纳米粒度电位仪(Malvern);紫外可见近红外分光光度计(HORIBA)。

1.3 FPU胶束的合成

采用两步聚合法合成基于LDI(3.73 g/100 mL)、PCL(6.73 g/100 mL)、PEG(2.40 g/100 mL)、PDO(0.27 g/100 mL)、3-FPD(0.14 g/100 mL)和lysine(0.73 g/100 mL)合成生物可降解 FPU。第一步,在80 ℃的干燥氮气环境下,向搅拌的PCL和PEG中加入LDI和 0.1%的有机铋(催化剂)。1.5 h后,向熔化的反应混合物中加入扩链剂PDO和3-FPD,在65 ℃下反应2 h。第二步,将预聚物倒入lysine溶液中进行乳化;同时使用氢氧化钠溶液调节pH=8.0,持续3 h。FPU水乳液的固含量约为14 %。

1.4 动态光散射测定FPU胶束粒径和Zeta电位

将胶束溶液用超纯水稀释为原液的1/20,取适量加入相应比色皿内至对应刻度线,避免气泡干扰。采用动态光散射(dynamic light scattering, DLS)对其水合粒径及Zeta电位进行检测,检测温度25 ℃,扫描次数为11次,每个样品重复检测3次。

1.5 透射电子显微镜观察FPU胶束外观形貌

将待测样品分散在水中,使用毛细管将适量浓度溶

液滴加至铜网, 用1%磷钨酸负染50 s, 室温干燥制样后, 用透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)观察胶束的外观形貌。

1.6　FPU胶束对细胞增殖的影响

将对数生长期的NIH/3T3小鼠胚胎成纤维细胞和人卵巢癌细胞SKOV3接种于96孔板中, 密度为1×10^{5}个/mL, 每孔100 μL, 培养24 h使其贴壁。随后加入含不同浓度FPU胶束(0.248、0.62、1.24 mg/mL)溶液的完全培养基, 确保胶束与细胞层直接接触, 并继续培养24、48、72 h。对照组加入等体积无胶束的培养基。每孔加入20 μL MTT, 继续培养4 h弃上清, 加入150 μL二甲亚砜振荡溶解甲臜, 在酶联免疫酶标仪490 nm处测量光密度(optical density, OD)。细胞存活率根据(试验组OD值-空白OD值)/(阴性对照组OD值-空白OD值)计算。

1.7　FPU胶束对细胞膜完整性的影响

取对数生长期小鼠胚胎成纤维细胞NIH/3T3、人卵巢癌细胞SKOV3, 以1×10^{4}个/孔接种于96孔板中。培养24 h后, 弃培养液, 加入0、0.248、0.62、1.24 mg/mL的胶束溶液100 μL, 培养24、48、72 h后, 用多孔板离心机以2000 r/min离心5 min, 弃上清, 加入LDH释放试剂, 混匀, 继续孵育1 h后, 2000 r/min离心5 min。取各孔上清液120 μL转移至新的96孔板中并2000 r/min离心5 min。在酶联免疫酶标仪490 nm处测量各孔吸光值。计算细胞毒性或死亡率采用(实验组OD值-对照组OD值)/对照组OD值×100%计算。

1.8　FPU胶束对细胞凋亡的影响

取对数生长期小鼠胚胎成纤维细胞NIH/3T3、人卵巢癌细胞SKOV3作为受试细胞, 以1×10^5/mL浓度接种至6孔板内的盖玻片上, 培养24 h后, 弃培养液, 加入浓度分别为0、0.248、0.62、1.24 mg/mL的FPU胶束溶液, 继续培养48、72 h。吸除培养液, PBS洗2次, 加入细胞染色缓冲液、Hoechst/PI染色液冰浴或4 ℃染色30 min。染色完成后, 用PBS漂洗3次, 随后用10%甘油封片, 并在荧光显微镜下观察分析。细胞状态判定依据如下: 正常细胞呈现微弱红色和微弱蓝色荧光, 凋亡细胞呈现弱红色和强蓝色荧光, 而坏死细胞则呈现强红色和强蓝色荧光。

1.9　FPU胶束对细胞周期的影响

取对数生长期小鼠胚胎成纤维细胞NIH/3T3、人卵巢癌细胞SKOV3作为受试细胞, 以1×10^5/mL浓度接种至培养瓶, 培养24 h后, 加入浓度分别为0、0.248、0.62、1.24 mg/mL的FPU胶束, 继续培养48、72 h。无血清培养液冲洗2次, 用0.25%胰蛋白酶消化收集细胞并调整细胞浓度为1×10^6/mL, 用预冷PBS洗2次, 将细胞重悬于0.5 mL预冷的75%乙醇中(PBS配制), 4 ℃固定过夜。1000 r/min离心5 min, 弃上清; 用预冷PBS洗2次, 1000 r/min, 离心5 min, 弃上清; 加150 μL Rnase(浓度为250 ~ 500 μg/mL, PBS稀释)重悬细胞, 37 ℃水浴30 min; 加PI染液150 μL, 避光45 min, 用流式细胞仪检测。

1.10　FPU胶束细胞溶血实验

取新西兰大白兔全血于抗凝管中, 4 ℃, 3000 r/min, 离心5 min, 弃血浆, 用PBS制备红细胞悬浮液。取0.2 mL稀释的红细胞悬浮液分别加入0.248、0.62、1.24 mg/mL浓度的FPU胶束溶液中。阳性对照组和阴性对照组取0.2 mL稀释的红细胞悬浮液分别加入0.8 mL去离子水和PBS。室温静置1 h, 4 ℃, 3000 r/min, 离心5 min。取上清, 在紫外分光光度计541 nm处测量吸光度。溶血率计算的采用(试验组OD值-阴性对照OD值)/(阳性对照OD值-阴性对照OD)×100%计算。

1.11　统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行统计学分析。所有实验重复至少重复3次, 数据符合正态分布, 定量数据以$\bar{x} \pm s$表示。两组数据比较采用独立样本t检验, 方差齐性通过F检验评估, 方差不齐时采用Welch校正t检验。多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 将实验组分别与对照组比较两样本比较, 采用Dunnett's事后检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　FPU胶束粒径、Zeta电位和形貌表征

DLS结果显示, FPU胶束的平均粒径为132.5 nm, 多分散指数(polydispersity index, PDI)为0.096, 低于0.150, 表明所制备胶束粒径均一、分散性良好(图1A)。Zeta电位为−21.5 mV(图1B), 说明胶束表面带负电荷, 具备一定胶体稳定性, 可在生理条件下维持悬浮状态, 降低聚集倾向。TEM观察进一步显示, 胶束呈规则球形, 其尺寸与DLS结果基本一致(图1C)。DLS测得的粒径略大于TEM结果, 可能归因于DLS测量时胶束表面亲水链段在水相中充分伸展, 而TEM观察处于干燥状态, 胶束结构因脱水发生轻微收缩。上述理化特性不仅反映了FPU胶束良好的成型性能与稳定性, 亦为其后续生物相容性与安全性评价提供了理论依据。

2.2　FPU胶束对细胞增殖的影响

结果见图2、图3。实验结果表明, 在0.248、0.62、1.24 mg/mL浓度下, FPU胶束处理24、48、72 h后, NIH/3T3细胞与SKOV3细胞的生长均未受到显著抑制。各组OD值随时间延长呈明显上升趋势, 与对照组相比, 不同浓度

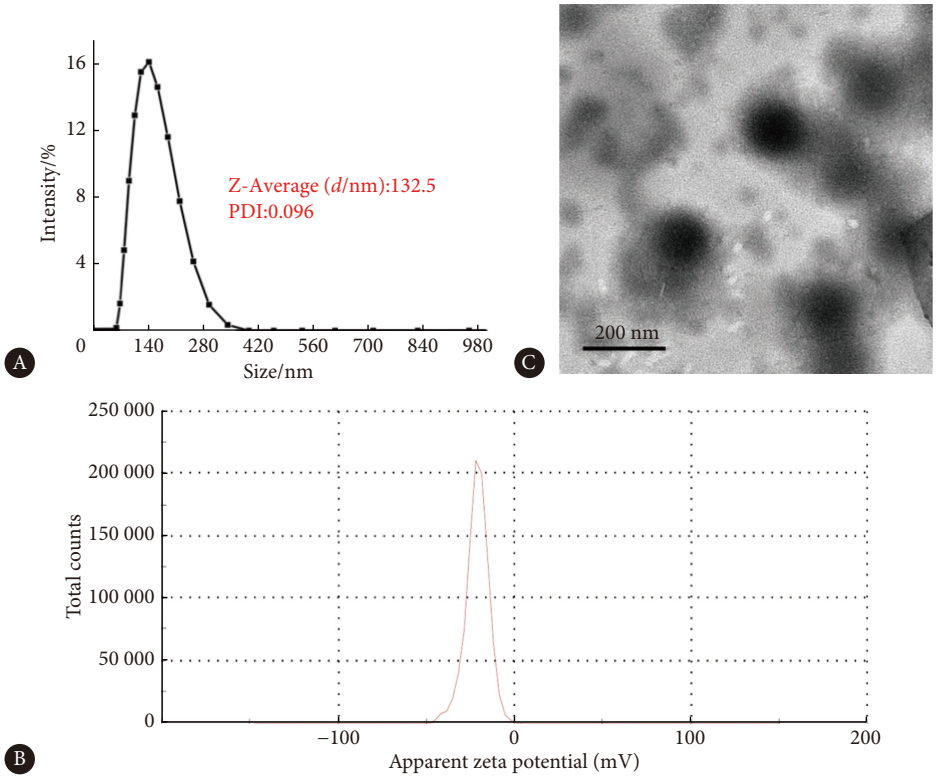


图 1 FPU胶束粒径（A）、Zeta电位（B）和形貌表征（C）

Fig 1 Characterization of particle size (A), zeta potential (B), and morphology (C) of FPU micelles

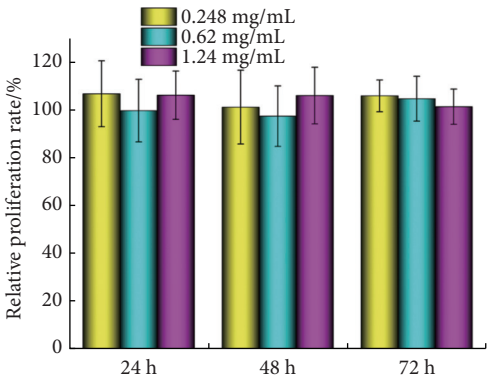


图 2 不同浓度FPU胶束对NIH/3T3细胞增殖的影响

Fig 2 Effects of FPU micelles at different concentrations on NIH/3T3 cell proliferation

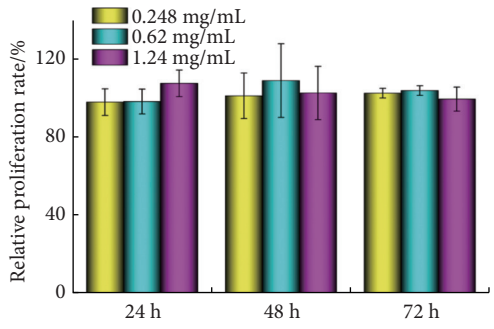


图 3 不同浓度FPU胶束对SKOV3细胞增殖的影响

Fig 3 Effects of FPU micelles at different concentrations on SKOV3 cell proliferation

FPU胶束组的OD值均无统计学意义。各组细胞的相对增殖率(以对照组为100%)未见统计学差异。

2.3 FPU胶束对细胞凋亡的影响

结果显示,不同剂量FPU胶束均未明显引起NIH/3T3细胞、SKOV3细胞的凋亡和死亡。细胞染色情况与对照组细胞基本一致。均未出现强红色荧光或强蓝色荧光的现象,细胞核呈弱蓝色荧光,大小基本一致,形态规则,着色均匀,细胞浆呈弱红色荧光,与对照组相比无明显差异(图4、图5)。

2.4 FPU胶束对细胞膜通透性的影响

不同剂量FPU胶束未能明显引起NIH/3T3细胞、

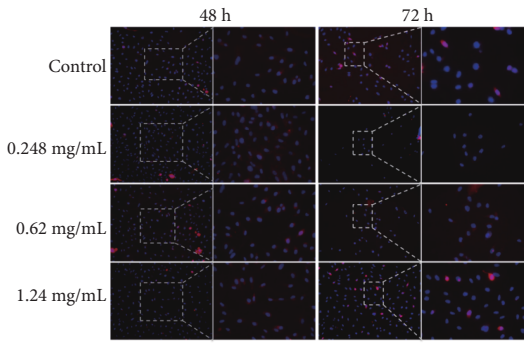


图 4 不同浓度FPU胶束处理48、72 h后对NIH/3T3凋亡的影响（200×）

Fig 4 Apoptosis of NIH/3T3 cells after 48 h and 72 h incubation with FPU micelles (original magnification × 200)

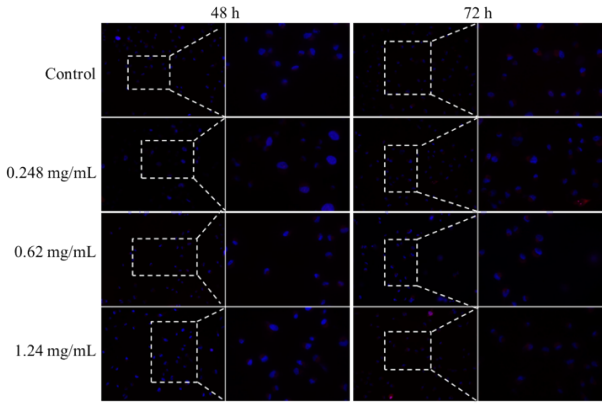


图 5 不同浓度FPU胶束处理48 h、72 h后对SKOV3凋亡的影响（×200）

Fig 5 Apoptosis of SKOV3 cells after 48 h and 72 h incubation with FPU micelles (original magnification × 200)

SKOV3细胞上清液中LDH的含量增加，与对照组比较，无统计学意义（$P>0.05$），各剂量组间亦无统计学意义（$P>0.05$）；不同时间点LDH含量无明显增加（$P>0.05$，图6）。

2.5 FPU胶束对细胞周期的影响

结果显示，不同浓度FPU胶束组NIH/3T3细胞、SKOV3细胞不同周期的百分率均无统计学意义（$P>0.05$）；与对照组相比较，均无统计学意义（$P>0.05$）。FPU胶束处理72 h后，NIH/3T3细胞、SKOV3细胞G1期细胞百分率均增加，但与48 h相比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；而S期和G2期的细胞均明显减少，与48 h相比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。这可能是因为72 h后细胞密度增大使得细胞生长已经开始受到抑制，从而阻止细胞从G1期过渡到S期（图7、图8）。

2.6 FPU胶束体外红细胞相容性考察

结果发现，PBS组和不同浓度FPU胶束均未引起明显的溶血现象，试管底部可见红细胞沉淀，上清液透明；而去离子水组出现显著溶血（图9），其在541 nm处的吸光度

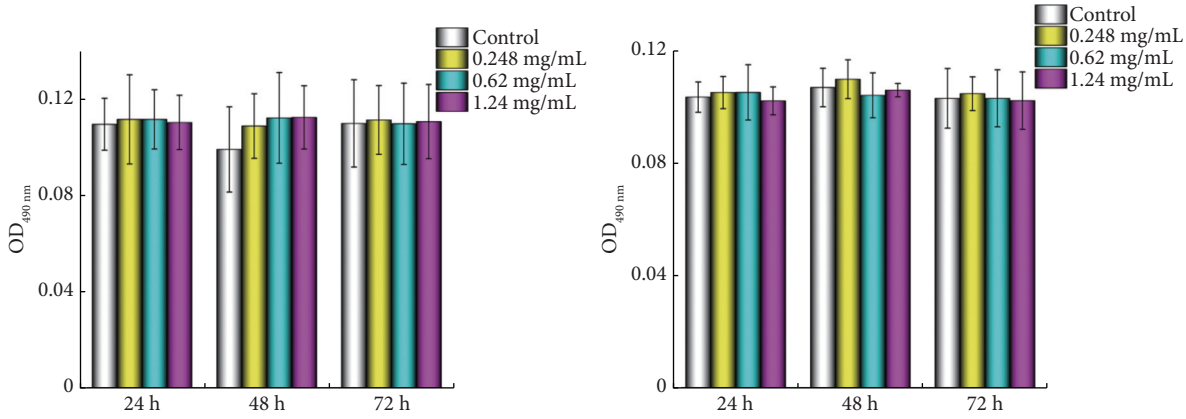


图 6 不同浓度的FPU胶束对NIH/3T3和SKOV3细胞LDH的释放的影响

Fig 6 Effects of FPU micelles at different concentrations on LDH release in NIH/3T3 and SKOV3 cells

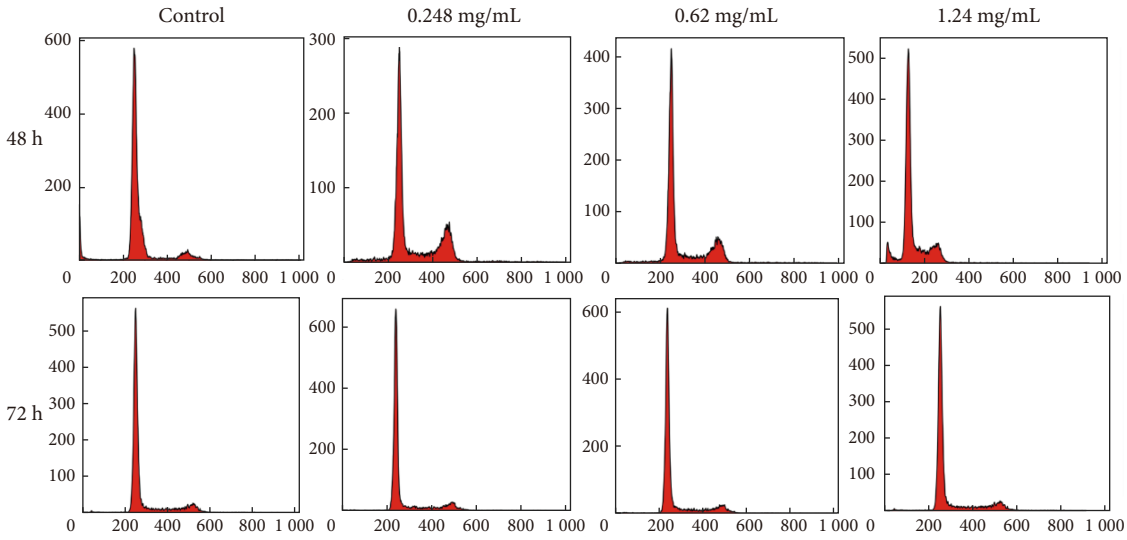


图 7 不同浓度FPU胶束对NIH/3T3细胞周期的影响

Fig 7 The change of cell cycle in NIH/3T3 cells after incubating with FPU micelles at concentrations of 0.248, 0.62, 1.24 mg/mL for 48, 72 h

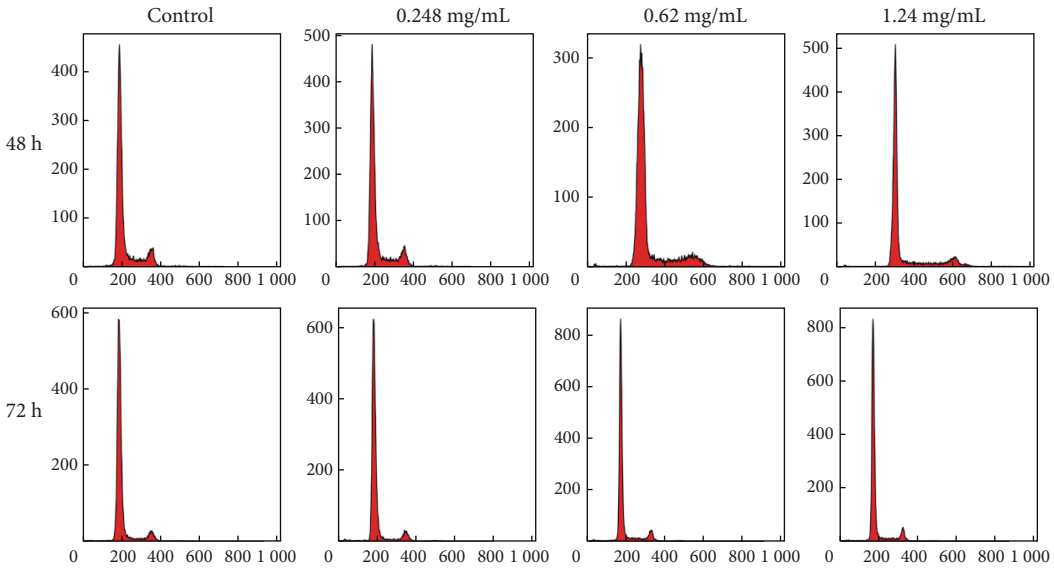


图 8 不同浓度FPU胶束对SKOV3细胞周期的影响

Fig 8 Effects of FPU micelles at different concentrations on the cell cyc1e of SKOV3 cells

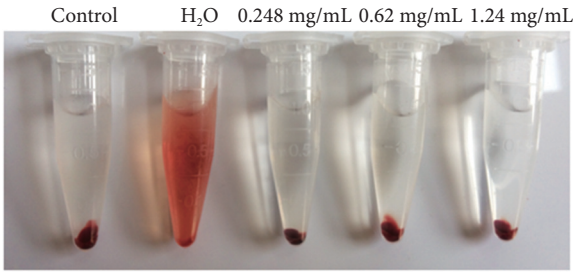


图 9 不同浓度FPU胶束体外红细胞相容性考察

Fig 9 Effects of different concentrations of FPU micelles on erythrocyte compatibility *in vitro*

显著高于其他各组(P<0.01, 图10A)。不同浓度FPU胶束组溶血率均低于1%(图10B)。溶血率部分为负值, 经过复核实验数据后确认为检测误差范围内的波动, 实际为低于对照组吸光值的微小变化, 不具有生物学意义。

3 讨论

聚合物纳米胶束的粒径范围通常在10 ~ 1 000 nm, 可形成纳米粒、纳米球和纳米囊等结构[16-18]。研究表明, 纳米颗粒的细胞毒性与其物理化学特性(如粒径、电荷、形状及化学组成等)密切相关[18]。其中粒径被认为是影响毒性的关键因素之一。在相同化学组成与质量浓度下, 纳米级颗粒较尺寸较大的颗粒可诱发更强烈的[19-20]。纳米粒径不仅影响细胞对纳米材料的摄取方式, 还决定其摄取效率[21]。通常情况下, 粒径越小, 细胞摄取量越高[22], 且更易进入细胞器并诱导细胞毒性[23]。

纳米材料的表面电荷是影响其毒性的另一关键因素, 可通过调控粒径分布、形貌、团聚行为及离子吸附能力, 进而改变其迁移特性[24]。细胞膜通常带负电荷, 在维

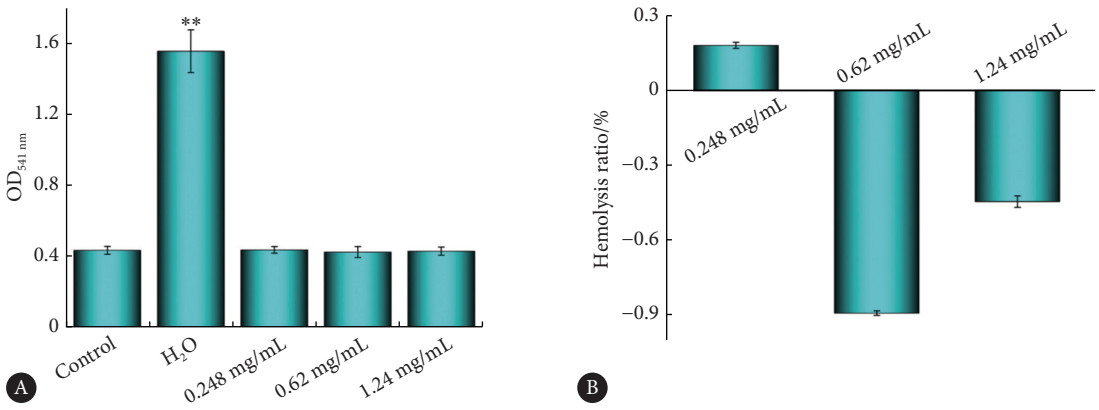


图 10 不同浓度的FPU胶束溶血率

Fig 10 Hemolysis ratio of erythrocytes after incubation with FPU micelles of different concentrations

A, absorbance; B, hemolysis ratio. **P < 0.01.

持生理屏障功能的同时, 也为纳米材料的细胞内进入提供了潜在通道。Goodman等[25]研究发现, 带正电荷(氨基修饰)的金纳米颗粒(AuNPs)对肾细胞系Cos-1、红细胞及大肠杆菌表现出中度毒性, 而带负电荷(羧基修饰)的AuNPs则无明显毒性。此外, 纳米颗粒的尺寸与表面修饰亦影响细胞凋亡过程, 如Berry等[26]观察到, 与包被的Fe_3O_4纳米颗粒(10 ~ 15 nm)相比较, 未包被的纳米颗粒(8 nm)更易被细胞摄取, 从而导致更高的凋亡率。

本研究依据ISO 10993-5:2009、GB/T 16886.5-2017和GB/T 16886.4-2022, 采用直接接触法对FPU胶束进行细胞毒性评估。FPU胶束为纳米级胶体颗粒, 可在水相中形成稳定且均匀分布的自组装结构, 与贴壁细胞表面具有较高的接触概率。相较于浸提液法或间接接触法, 直接接触法更能反映材料在实际应用场景下对细胞产生的即时效应。

研究结果显示, FPU胶束处理24、48、72 h, 均未明显影响NIH/3T3细胞、SKOV3细胞的增殖和细胞膜通透性, 未引起明显的细胞凋亡。这可能与FPU胶束适中的纳米粒径、适度的负表面电位有关。这些特性可减少胶束与细胞膜的非特异性结合, 从而降低非靶向毒性。

研究表明, 纳米颗粒可通过多种机制影响细胞周期进程。纳米银可诱导人恶性胶质瘤细胞发生G2/M期阻滞, 以促进DNA损伤修复[27]; 而Fe_2O_3纳米颗粒则可能通过破坏微管及微丝等细胞骨架成分, 干扰有丝分裂过程[28-29]。本研究发现, FPU胶束处理72 h后虽差异无统计学意义, 但可见G1期比例增加的趋势, 伴随S期与G2期比例降低, 提示可能存在G1期阻滞。该变化可能与高细胞密度(融合度>90%)所致的接触性生长受限有关, 而非直接毒性作用, 因为细胞增殖、凋亡及膜完整性等检测指标均未见异常。

医用生物材料及其降解产物进入血液循环后可能对血液成分产生影响, 尤其是纳米靶向药物载体经静脉给药后首先与红细胞接触, 因此对其红细胞相容性进行评估具有重要意义。本研究采用体外溶血实验评价FPU胶束的血液相容性, 结果显示各浓度FPU胶束均未引起红细胞破裂或溶血现象。在实验过程中, 受系统误差(如仪器测量偏差)的影响, 对照组可检测到一定的背景溶血值, 从而导致个别实验数据中出现溶血率为负值的情况。然而, 该现象并不影响评价结果。结果表明, FPU胶束具备良好的血液相容性, 为FPU胶束在医学领域的应用提供了重要的血液安全性依据。

综上所述, 本研究采用多维度实验体系系统评价了FPU胶束的生物安全性, 涵盖细胞毒性、细胞周期分析及血液相容性等关键指标。实验结果表明, 该材料在体外条件下展现出良好的生物相容性与血液安全性, 未引发明显细胞毒性或溶血反应。本研究为该类纳米材料的体外安全性评价提供了系统的实验依据, 为其后续临床转化奠定了可靠的安全性基础。

*　　*　　*

作者贡献声明　王朝阳负责论文构思、初稿写作、研究方法和调查研究, 孙璐负责正式分析、调查研究、研究方法和初稿写作, 李洁华、谭鸿、邓娅负责正式分析和监督指导, 徐建国、梁锐超负责经费获取、研究项目管理、提供资源、监督指导、论文构思和审读与编辑写作。所有作者已同意将文章提交至本刊, 并对将要发表的版本进行最终定稿, 且同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution　Wang Chaoyang is responsible for the conceptualization, writing--original draf, methodology, and investigation. Sun Lu is contributed to formal analysis, investigation, methodology, and writing--original draf. Li Jiehua, Tan Hong, and Deng Ya are responsible for formal analysis and supervision. Xu Jianguo and Liang Ruichao are responsible for funding acquisition, project administration, resources, supervision, conceptualization, and writing--review & editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突　本文作者徐建国是本刊编委会编委。该文在编辑评审过程中所有流程严格按照期刊政策进行, 且未经其本人经手处理。除此之外, 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests　Xu Jianguo is a member of the Editorial Board of the journal. All processes involved in the editing and reviewing of this article were carried out in strict compliance with the journal's policies and there was no inappropriate personal involvement by the author. Other than this, all authors declare no competing interests.

参　考　文　献

[1] Raut H K, Das R, Liu Z, *et al*. Biocompatibility of biomaterials for tissue regeneration or replacement[J/OL]. Biotechnol J, 2020, 15(12): e2000160. https://doi.org/10.1002/biot.202000160.

[2] Patel H. Blood biocompatibility enhancement of biomaterials by heparin immobilization: a review[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2021, 32(4): 237. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001011.

[3] Usui A, Oshima H, Akita T, *et al*. Polydioxane (PDS) cord has insufficient reliability to securely close the sternum[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 131(5): 1174. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.12.043.

[4] Vert M. Degradable polymers in medicine: updating strategies and terminology[J]. Int J Artif Organs, 2011, 34(2): 76. DOI: 10.5301/IJAO.2011.6400.

[5] Li G, Li P, Qiu H, *et al*. Synthesis, characterizations and biocompatibility of alternating block polyurethanes based on P3/4HB and PPG-PEG-PPG[J]. J Biomed Mater Res A, 2011, 98A(1): 88. DOI: 10.1002/jbm.a.33100.

[6] 田晨旭, 罗锋, 李洁华, 等. 一种聚氨酯微孔薄膜医用补片表层材料的制备及其性能研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(4): 853. DOI: 10.12182/20240760202.
Tian C X, Luo F, Li J H, *et al*. Preparation and performance of a novel polyurethane microporous film on polypropylene medical mesh surface[J]. J Sichuan Univ (Med Sci), 2024, 55(4): 853. DOI: 10.12182/20240760202.

[7] Li D, Yu L, Lu Z, *et al*. Synthesis, structure, properties, and applications of

fluorinated polyurethane[J/OL]. Polymers, 2024, 16(7): 959. https://doi.org/10.3390/polym16070959.
[8] Venkatraman S, Boey F, Lao L. Implanted cardiovascular polymers: Natural, synthetic and bio-inspired[J]. Prog Polym Sci, 2008, 33(9): 853. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2008.07.001.
[9] Han Y, Jiang Y, Tan P, *et al*. Waterborne fluorinated polyurethane containing guanidine for antibacterial and anti-inorganic fouling coatings with improved mechanical properties[J/OL]. Prog Org Coat, 2022, 173: 107219. https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2022.107219.
[10] Chattopadhyay D, Raju K. Structural engineering of polyurethane coatings for high performance applications[J]. Prog Polym Sci, 2007, 32(3): 352. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2006.05.003.
[11] Astafyeva K, Somaglino L, Desgranges S, *et al*. Perfluorocarbon nanodroplets stabilized by fluorinated surfactants: characterization and potentiality as theranostic agents[J]. J Mat Chem B, 2015, 3(14): 2892. DOI: 10.1039/c4tb01578a.
[12] Seifu D, Isimjan T, Mequanint K. Tissue engineering scaffolds containing embedded fluorinated-zeolite oxygen vectors[J]. Acta Biomater, 2011, 7(10): 3670. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.06.010.
[13] ISO 10993-5: 2009 International Organization for Standardization. Biological evaluation of medical devices-Part 5: Tests for in vitro[S].
[14] GB/T 16886.5-2017 医疗器械生物学评价 第5部分: 体外细胞毒性试验[S].
GB/T 16886.5-2017 Biological evaluation of medical devices-Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity[S].
[15] GB/T 16886.4-2022 医疗器械生物学评价 第4部分: 与血液相互作用试验选择[S].
GB/T 16886.4-2022 Biological evaluation of medical devices-Part 4: Selection of tests for interactions with blood[S].
[16] Liu T, Hu S, Liu D, *et al*. Biomedical nanoparticle carriers with combined thermal and magnetic responses[J]. Nano Today, 2009, 4(1): 52. DOI: 10.1016/j.nantod.2008.10.011.
[17] Minchin R, Martin D. Minireview: nanoparticles for molecular imaging-an overview[J]. Endocrinology, 2010, 151(2): 474. DOI: 10.1210/en.2009-1012.
[18] Wu W, Jiang C, Roy V. Designed synthesis and surface engineering strategies of magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications[J]. Nanoscale, 2016, 8(47): 19421. DOI: 10.1039/c6nr07542h.
[19] Aillon K, Xie Y, El-Gendy N, *et al*. Effects of nanomaterial physicochemical properties on in vivo toxicity[J]. Adv Drug Del Rev, 2009, 61(6): 457. DOI: 10.1016/j.addr.2009.03.010.
[20] Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J, *et al*. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles[J]. Environ Health Perspect, 2005, 113(7): 823. DOI: 10.1289/ehp.7339.
[21] Powers K, Palazuelos M, Moudgil B, *et al*. Characterization of the size, shape, and state of dispersion of nanoparticles for toxicological studies[J]. Nanotoxicology, 2007, 1(1): 42. DOI: 10.1080/17435390701314902.
[22] He C, Hu Y, Yin L, *et al*. Effects of particle size and surface charge on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles[J]. Biomaterials, 2010, 31(13): 3657. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.065.
[23] Boyoglu C, He Q, Willing G, *et al*. Microscopic studies of various sizes of gold nanoparticles and their cellular localizations[J/OL]. Isrn Nanotechnology, 2013: 123838. https://doi.org/10.1155/2013/123838.
[24] Hoshino A, Fujioka K, Oku T, *et al*. Physicochemical properties and cellular toxicity of nanocrystal quantum dots depend on their surface modification[J]. Nano Lett, 2004, 4(11): 2163. DOI: 10.1021/nl048715d.
[25] Goodman C, McCusker C, Yilmaz T, *et al*. Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains[J]. Bioconjug Chem, 2004, 15(4): 897. DOI: 10.1021/bc049951i.
[26] Berry C, Wells S, Charles S, *et al*. Cell response to dextran-derivatised iron oxide nanoparticles post internalisation[J]. Biomaterials, 2004, 25(23): 5405. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.12.046.
[27] Asharani P, Mun G, Hande M, *et al*. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells[J]. ACS Nano, 2009, 3(2): 279. DOI: 10.1021/nn800596w.
[28] Auffan M, Decome L, Rose J, *et al*. In vitro interactions between DMSA-coated maghemite nanoparticles and human fibroblasts: a physicochemical and cyto-genotoxical study[J]. Environ Sci Technol, 2006, 40(14): 4367. DOI: 10.1021/es060691k.
[29] Berry C, Wells S, Charles S, *et al*. Dextran and albumin derivatised iron oxide nanoparticles: influence on fibroblasts in vitro[J]. Biomaterials, 2003, 24(25): 4551. DOI: 10.1016/S0142-9612(03)00237-0.

（2025 – 04 – 23收稿, 2025 – 09 – 04修回）
编辑 何学令

开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议（CC BY-NC 4.0），详细信息请访问https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

© 2026《四川大学学报(医学版)》编辑部
Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*