



医用聚氨酯合成所用有机催化剂及其生物毒性研究进展*

赵代国¹, 张明杰², 李震², 兰婉玲¹, 蒙明姜³, 谭鸿^{2Δ}

1. 四川省药品检验研究院(四川省医疗器械检测中心)(成都 611731); 2. 四川大学高分子科学与工程学院(成都 610065);

3. 重庆医疗器械质量检验中心(重庆 400015)

【摘要】 医用聚氨酯以其良好的生物相容性和优良的物理机械性能成为应用最广泛的生物医用材料之一。催化剂是医用聚氨酯合成过程必不可少的一种添加剂,其可以提高合成效率和材料性能。然而,催化剂可能会影响聚氨酯的生物相容性,对人体健康产生潜在危害。本文总结了近年来医用聚氨酯材料合成中所使用的常见有机催化剂及其生物毒性相关研究的进展。首先,将回顾医用聚氨酯材料合成中常用催化剂类型及其特点;随后,将重点关注这些催化剂可能存在的生物毒性;最后,对未来医用聚氨酯材料合成中催化剂选择提出建议。通过深入了解合成医用聚氨酯材料中催化剂的性质和生物毒性,分析当前存在的问题与面临的挑战,这将有助于更好地指导医用聚氨酯材料设计和探讨未来的发展方向,从而提高医用聚氨酯材料的生物相容性和安全性,推动其在临床应用中的进一步发展与应用。

【关键词】 聚氨酯 催化剂 有机锡 有机铋 生物毒性 研究进展

Research Progress in Organocatalysts Used in the Synthesis of Medical Polyurethanes and Their Biototoxicity ZHAO Daiguo¹, ZHANG Mingjie², LI Zhen², LAN Wanling¹, MENG Mingjiang³, TAN Hong^{2Δ}. 1. Sichuan Provincial Institute for Drug Control (Sichuan Medical Device Testing Center), Chengdu 611731, China; 2. College of Polymer Science and Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China; 3. Chongqing Medical Device Quality Inspection Center, Chongqing 400015, China

Δ Corresponding author, E-mail: hongtan@scu.edu.cn

【Abstract】 Medical polyurethanes have emerged as a leading choice for biomedical applications owing to their exceptional biocompatibility and good physical and mechanical properties. Catalysts play a crucial role as additives in the synthesis of medical polyurethanes, enhancing synthesis efficiency and material properties. However, the catalysts used may affect the biocompatibility of polyurethanes and pose potential harm to human health. This review encapsulates the latest findings regarding the catalysts employed in the synthesis of medical polyurethane materials and their biotoxicity. Initially, we reviewed the prevalent types of catalysts used in the synthesis of medical polyurethane materials and described their distinctive characteristics. Subsequently, our focus shifted to exploring the potential biotoxicity associated with these catalysts. Finally, we provided a forward-looking perspective and recommendations for the future trajectory of catalyst selection in the synthesis of medical polyurethane materials. By acquiring a more profound understanding of the properties and biotoxicity of catalysts used in the synthesis of medical polyurethane materials, and by uncovering existing issues and challenges, we can better guide the design of medical polyurethane materials. This, in turn, enables us to chart the course for future development and ultimately enhance the biocompatibility and safety profiles of medical polyurethane materials. Such advancements will promote the continued development and application of medical polyurethane materials in clinical settings.

【Key words】 Polyurethane Catalyst Organotin Organic bismuth Biototoxicity Research progress

聚氨酯是一种由硬段和软段组成的多嵌段聚合物,因其硬段与软段热力学不相容而引起的微相分离结构赋予了聚氨酯优良的力学性能。聚氨酯作为一种理想的生物材料,因其化学结构设计灵活,能赋予不同的功能,良好的生物相容性以及易于制备等优点,已在组织工程支架、植入体、水凝胶、药物载体等生物医学领域得到广泛研究。20世纪50年代聚氨酯首次应用于骨折修复^[1],此后

科研人员对聚氨酯在医学上的应用开展了大量研究。目前,医用聚氨酯制造的医疗器械在临床中得到了广泛应用^[2]。

在聚氨酯合成中,常加入催化剂以加快聚合反应速度,改善材料性能。尽管催化剂的量较少,但有助于缩短聚合的时间,提高聚氨酯性能。自聚氨酯材料诞生以来,研究人员便持续探索各种催化剂,从二月桂酸二丁基锡和三亚乙基二胺,到其他酸碱类催化剂。目前,聚氨酯聚合所使用催化剂主要分为有机胺催化剂和金属有机盐催化剂(包括有机锡和有机铋)两种。不同催化剂各有优缺点,甚至存在不同程度的生物毒性(表1),其可能影响医用聚氨酯的临床应用。因此,选择合适的催化剂对医用

* 国家重点研发计划项目(No. 2020YFC1107000)和四川省科技计划重点研发项目(No. 2023YFS0017)资助

Δ 通信作者, E-mail: hongtan@scu.edu.cn

出版日期: 2024-07-20

表 1 常见聚氨酯催化剂以及生物毒性
Table 1 Common polyurethane catalysts and their biological toxicity

Organocatalyst type	Formula	Specificity	Biological toxicity
Triethylenediamine	$C_6H_{12}N_2$	Catalyzing the reaction of isocyanates with water	Eye and skin irritant and visual impairment.
Dibutyltin dilaurate	$C_{32}H_{64}O_4Sn$	Catalyzing the reaction of isocyanates with alcohols	Damage to the right parietal cortex of rats ^[3] , inhibition of conception, and increase in abortions and fetal malformations in female rats. ^[4-5] , causing testicular lesions in male rats and reducing sperm count and quality ^[6] , and causing high levels of DNA damage in rat hepatocytes and lesions in liver tissue ^[7] .
Stannous octoate	$C_{16}H_{30}O_4Sn$	Catalyzing the reaction of isocyanates with alcohols	Inhibition of human astrocyte activity ^[8] , causing abnormal locomotor behavior in rats ^[8] , and inhibition of the growth of mouse fibroblasts and human endothelial cells ^[9] .
Bismuth	$C_{30}H_{57}BiO_6$	Catalyzing the reaction of isocyanates with alcohols	No obvious biological toxicity ^[10-11]
Bismuth octoate	$C_8H_{16}Bi_2$	Catalyzing the reaction of isocyanates with alcohols	No obvious biological toxicity ^[10]

聚氨酯的生物相容性至关重要。本文综述了目前国内外常见的医用聚氨酯催化剂及生物毒性,旨在推动环保健康聚氨酯催化剂的研究,促进医用聚氨酯发展。

1 聚氨酯常用有机催化剂

1.1 有机胺类催化剂

有机胺催化剂是医用聚氨酯中常用的一类催化剂,主要以叔胺为主,可促进异氰酸酯与水的反应。根据化学结构可分为脂肪胺、脂环胺以及芳香胺三类。医用聚氨酯合成主要采用三亚乙基二胺、N-烷基吗啡玛啉、双(2-甲基氨基乙基)醚等有机胺催化剂。有机胺催化剂多用于医用聚氨酯泡沫材料聚氨酯的发泡反应,如生物黏合剂、敷料等。它们的催化活性受到自身碱性与位阻的影响^[12]。通常情况下,叔胺类不单独用作催化剂,常与金属类催化剂复合使用。由于胺类物质呈弱碱性,叔胺类化合物对人体具有较强的刺激性^[9],严重时可引起短暂的视力障碍^[13]。因此,在异氰酸酯与水反应的合成中,叔胺类催化剂的使用受到严格控制。

1.2 有机锡催化剂

有机锡是最常用的有机金属催化剂之一,主要用于聚氨酯的凝胶反应。在异氰酸酯与多元醇的反应中,有机锡显示出很高的选择性。常见的有机锡催化剂包括二月桂酸二丁基锡(dibutyltin dilaurate, DBTDL)和辛酸亚锡,均具有很强的催化活性,能发挥路易斯酸的作用,在与异氰酸酯基团发生相互作用后提升异氰酸酯碳原子的亲电活性,加快聚合反应速率^[14]。

DBTDL化学式为 $C_{32}H_{64}O_4Sn$,属于烷基取代的四价正锡化合物,是聚氨酯合成工业中常用的有机锡催化剂。DBTDL可提高聚氨酯产品的热稳定性和耐化学性,改善聚氨酯的加工性能。辛酸亚锡也是常用的有机锡催化剂,其化学式为 $C_{16}H_{30}O_4Sn$,属于二价的亚锡化合物。辛

酸亚锡广泛应用于聚氨酯泡沫工业中,它不溶于水,但可溶于大多数多元醇和有机溶剂,常与胺类催化剂协同使用以提高效果。

除了DBTDL和辛酸亚锡,还有其他种类的有机锡用于聚氨酯合成。这些有机锡催化剂的结构通式为 R_nSnX_{4-n} ,其中n值越大,毒性越大。如三苯基锡和三丁基锡具有较大的毒性。有机锡的毒性还受到取代烷基或者芳香基R和X基团性质的影响^[15]。目前,有机锡作为催化剂广泛应用于聚氨酯的生产,包括一些医用聚氨酯产品。

1.3 有机铋催化剂

有机铋在医用聚氨酯合成中逐渐受到关注^[16-18]。常见的有机铋催化剂包括新癸酸铋和异辛酸铋^[10, 18]。新癸酸铋,是一种高效的聚氨酯合成催化剂,具有优异的水解稳定性。作为一种强凝胶催化剂,反应初期分子间在反应水平较低的情况下,可延迟体系黏度增加,促进反应后期完成。因此,新癸酸铋广泛应用于医用聚氨酯领域。

异辛酸铋在常温下为固体粉末,具有较高的熔点和稳定性。作为环保催化剂,可以替代有机锡、有机汞等有毒重金属,在聚氨酯涂料、黏接剂、弹性体的生产中得到广泛应用。此外,它还可以作为聚氯乙烯制品添加剂,提升产品的热稳定性^[19]。其他用于催化聚氨酯合成的有机铋包括三羧酸铋、二月桂酸铋、二苯甲酸铋等。这些有机铋催化剂在不同领域的聚氨酯生产中发挥着重要作用。

2 聚氨酯常用有机催化剂生物毒性

2.1 有机锡催化剂生物毒性

从20世纪50年代开始,有机锡化合物(organic tin, OT)在船舶防污漆、工业催化剂和农业杀虫剂等方面得到广泛应用^[20]。三丁基锡(tributyltin, TBT)和三苯基锡(triphenyltin, TPT)等化合物可以有效保护船舶免受海洋生物附着^[21]。1970年,有机锡防污漆被首次发现可引起

牡蛎贝壳钙化,从而导致其繁殖能力下降。研究表明,0.02 mg/L TBT可影响软体动物的生育。随着有机锡化合物的广泛应用,人们开始更加重视其毒性效应研究^[20,22-23]。许多国家禁止有机锡用于防污漆,欧洲玩具安全指令(Toy Safety Directive, TSD)也对多种有机锡用于儿童玩具生产进行了限制^[24]。尽管有机锡能够通过多种途径降解,逐步转化为低毒性的无机锡,但其在环境以及生物体内的蓄积依然对生物体造成潜在的危害,包括神经毒性、免疫毒性以及生殖毒性等问题^[7]。

2.1.1 有机锡催化剂神经毒性

研究表明,有机锡能穿过血脑屏障,对生物体产生神经毒性^[25]。王春华等^[26]进行了一项针对接触DBDTL的职业工人与未接触该化合物的职业工人的研究。他们发现,接触组工人尿液中的含锡量远高于非接触组,接触组工人多出现记忆力衰退、头晕、多梦等症状。

研究显示,对大鼠使用不同浓度的DBDTL后,脑组织中过氧化歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性明显降低,丙二醛含量增加,导致大脑的氧化-抗氧化失衡,损害细胞膜,促进神经胶质细胞和神经元凋亡。此外,DBDTL中毒还会导致脑组织中一氧化氮(nitric oxide, NO)含量、丙二醛含量和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性增加,同时降低谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)以及超氧化物歧化酶的活性。这些变化最终会诱导细胞凋亡,从而损害中枢神经系统。高剂量的DBDTL还可以引起大鼠右顶叶皮层超微结构的变化^[3,27]。DBDTL中毒后会导致大鼠大脑中多个区域的多胺水平明显增加,这可能导致突触功能紊乱,对中枢神经系统的正常功能产生影响^[28]。此外,DBDTL还会影响大鼠的其他神经传递物质,如多巴胺和去甲肾上腺素,导致运动能力和学习能力的下降^[29]。研究发现,辛酸亚锡对大鼠神经传递和体外人星形胶质细胞具有毒性影响。随着辛酸亚锡浓度的增加,受毒星形胶质细胞的线粒体活性逐渐下降,10 μg/mL辛酸亚锡组细胞活性仅有正常细胞的16%。大鼠在注射辛酸亚锡30 d后出现明显的运动行为异常和多巴胺神经传递量增加的现象^[8]。

2.1.2 有机锡催化剂生殖毒性

研究表明,包括DBDTL在内的许多有机锡化合物都具有生殖毒性。雌性大鼠接触DBDTL后,血清中NO与NOS水平明显下降,碱性磷酸酶、谷丙转氨酶、γ-谷氨酰转肽酶含量增加。此外,DBDTL还能抑制雌二醇的分泌,损伤子宫,导致雌鼠交配率和受孕率下降,流产率、胎儿畸形率增加,且雌性胎鼠比雄性胎鼠对DBDTL更为敏

感,死亡率更高^[4-5]。在雄性大鼠中,DBDTL导致睾丸组织内的NO、NOS水平上升,而睾酮的水平下降,睾丸组织出现病变。高浓度的NO对生精细胞造成损害,睾酮含量不足难以抑制大鼠垂体诱导生殖细胞凋亡,进而降低精子数量及增加畸形率,对大鼠的生殖系统和生殖功能产生影响^[6]。研究发现,二正丁基锡化合物可导致胎儿畸形^[30]。

2.1.3 有机锡催化剂其他毒性

有机锡会影响生物体的免疫系统^[31-32]。研究发现,DBDTL对小鼠3T3-L1成纤维细胞和RAW264.7巨噬细胞炎症基因的表达具有抑制作用,影响其正常的免疫功能^[33]。雄性大鼠在DBDTL中毒后,肝细胞的DNA损伤率高达89.8%,细胞出现严重凋亡,其血清中的丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转肽酶等水平明显升高,肝脏组织出现病变,推测这可能是DBDTL导致的肝脏内氧化-抗氧化机制失衡,协同DNA受损、细胞凋亡导致肝脏受损^[7]。体外研究发现,DBDTL会抑制mTOR通路,导致人HL7702肝细胞内成脂基因的低表达和解脂基因的高表达,显著降低了细胞内的甘油三酯含量,抑制肝细胞的活性^[34]。

TANZI等^[9]研究了4种聚氨酯催化剂(四甲基乙二胺、三乙二胺、二月桂酸二丁基锡、辛酸亚锡)对小鼠成纤维细胞和人内皮细胞的生长的影响。结果显示,这4种催化剂对两种细胞都具有毒性,其中,锡类催化剂对细胞生长抑制作用更为显著。另外,有学者使用脯氨酸锌和辛酸亚锡为催化剂合成了丙交酯-乙交酯共聚物(PLGA),分别命名为PLGA1和PLGA2。细胞溶血实验结果显示,由辛酸亚锡合成的PLGA2具有更强的细胞毒性。研究还对小鼠成纤维细胞的增殖能力以及相关的生化指标(如天冬氨酸转氨酶、血尿素氮、尿素酶)进行了检测。结果表明,PLGA2对细胞增殖有抑制作用,并对肝脏和肾脏造成毒性^[35]。

有机锡是聚氨酯合成中常用的催化剂,尽管使用量小,但考虑到其可能在环境中沉积和析出的影响^[20],极大地阻碍了聚氨酯材料在医疗器械领域的应用和发展^[21,36]。研究其毒性对于推动医用聚氨酯的发展具有重要意义。

2.2 有机铋催化剂生物毒性

2.2.1 有机铋催化剂生物毒性评价

PRETTI等^[11]使用新癸酸铋和二醋酸二丁基锡作为催化剂,合成了一种新型薄膜,并研究该薄膜对微生物的生物毒性。他们发现,使用新癸酸铋合成的薄膜对4种微生物都无明显生物毒性,而利用二醋酸二丁基锡合成的薄膜至少对其中2种微生物显示出明显的生物毒性。其他研究同样发现,使用新癸酸铋催化剂作为催化剂合成的

聚氨酯产品未对细胞活性产生明显影响,甚至可以明显增强小鼠成纤维细胞的活性^[10,37]。

此外,除了有机铋催化剂,其他有机铋化合物也表现出低毒性。如高浓度Bi-PEG(500 mg/mL)未明显引起大鼠溶血^[38]。以新癸酸铋为原料合成Bi₂S₃纳米点CT造影剂未明显影响体外细胞活性,大鼠连续1个月注射Bi₂S₃造影剂后,其心脏、脾脏、肝脏和肾脏均未发生明显病变。这表明Bi₂S₃能被有效地排除,减少在体内的蓄积^[39]。

2.2.2 铋化合物的医学应用

铋化合物在药物领域中被广泛应用,许多铋化合物具有生物活性和药用活性,甚至一些天然药用植物和矿物药中也含有铋元素。由于其被认为是一种毒性极低的重金属,铋在治疗肠胃疾病方面发挥着重要作用,如次水杨酸铋和胶体亚柠檬酸铋被用于治疗胃和十二指肠溃疡,并根除幽门螺杆菌;胶体亚柠檬酸铋也用于治疗 and 预防溃疡等。目前,越来越多的铋化合物应用于医学领域。

在一项铋化合物毒性临床案例中,患者长期摄入次水杨酸铋(每天8 oz),导致肌肉痉挛、癫痫等症状。然而,在停止服用次水杨酸铋12周后,患者完全康复,这表明人体能清除体内蓄积的铋化合物,从而减少铋的生物毒性^[40]。另外,ZHANG等^[41]对Bi₂Se₃纳米材料作为造影剂在大鼠体内的分布及毒性进行了研究。结果显示,Bi₂Se₃主要分布在大鼠的肝脏和脾脏,且90 d后几乎被完全清除。注射Bi₂Se₃大鼠的体质量和胸腺指数与对照组没有明显差异。

以上研究表明,铋化合物广泛应用于疾病治疗并未引起明显的生物毒性。因此,有机铋是合成生物相容性良好的聚合物的理想催化剂。异辛酸铋和新癸酸铋作为常见聚氨酯合成的有机铋催化剂,其催化机理类似于有机锡^[17,42]。尽管其催化活性不及有机锡,但仍然可作为低毒、无毒的绿色催化剂的理想替代品。此外,铋化合物易于获取,成本较低,具有广泛的应用前景^[43]。

3 总结与展望

聚氨酯是一种具有优良物理化学性质的高分子材料,在医疗器械领域具有巨大的应用价值,但目前工业上聚氨酯(包括医用聚氨酯)的合成大都采用有机锡作为催化剂。然而,有机锡潜在的生物毒性受到广泛关注,阻碍了医用聚氨酯的发展。而铋及其衍生物因其低毒、无毒的特点而备受认可,被认为是可以替代有机锡的绿色催化剂。尽管有机铋化合物可能在高浓度下对生物体有潜在危害,但大量研究显示有机铋催化剂与合成的聚合物具有良好的生物相容性。最新的研究报道了关于无催化

剂合成聚氨酯的方案,这些研究成果无疑将更加有助于提高医用聚氨酯材料的生物相容性,从根源上解决催化剂所带来的潜在问题。但对于在医用聚氨酯领域有巨大应用的低反应性二环己基甲烷二异氰酸酯等异氰酸酯而言,缺少催化剂会大大降低生产效率。同时,催化剂在调节聚氨酯性能、增加反应的选择性、减少副产物也有非常重要的作用^[12]。因此,在医用聚氨酯合成中,选择适当的催化剂至关重要,既要提高生产效率,同时更加需关注其生物相容性。

* * *

作者贡献声明 赵代国负责论文构思和调查研究,张明杰负责论文构思和初稿写作,李震负责监督指导,兰婉玲负责研究方法,蒙明姜负责正式分析,谭鸿负责论文构思和监督指导。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author contribution ZHAO Daiguo is responsible for conceptualization and investigation. ZHANG Mingjie is responsible for conceptualization and writing--original draft. LI Zhen is responsible for supervision. LAN Wanling is responsible for methodology. MENG Mingjiang is responsible for formal analysis. TAN Hong is responsible for conceptualization and supervision. 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 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of conflicting interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] EKANAYAKE C, GAMAGE J C P H, MENDIS P, *et al.* Revolution in orthopedic immobilization materials: a comprehensive review. *Heliyon*, 2023, 9(3): e13640. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13640.
- [2] 邵树仁, 吴和成, 唐林, 等. 医用聚氨酯材料的研究及应用进展. *聚氨酯工业*, 2022, 37(2): 1-6. doi: 10.3969/j.issn.1005-1902.2022.02.001.
- SHAO S R, WU H C, TANG L, *et al.* Progress in research and applications of medical polyurethane. *Polyurethane Industry*, 2022, 37(2): 1-6. doi: 10.3969/j.issn.1005-1902.2022.02.001.
- [3] JIN M, SONG P, LI N, *et al.* A plastic stabilizer dibutyltin dilaurate induces subchronic neurotoxicity in rats. *Neural Regen Res*, 2012, 7(28): 2213-2220. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.028.007.
- [4] 朱健. 二月桂酸二丁基锡对雌性大鼠生殖毒性研究. 长春: 吉林大学, 2005.
- ZHU J. Study on reproductive toxicity of dibutyltin dilaurate in female mice. Changchun: Jilin University, 2005.
- [5] 朱健, 宋祥福, 刘基芳, 等. 二月桂酸二丁基锡对大鼠妊娠及对子代毒性作用. *中国比较医学杂志*, 2008(11): 30-32. doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2008.11.007.
- ZHU J, SONG X F, LIU J F, *et al.* Toxic effects of DBTD on pregnancy rat and its fetuses. *Chin J Comp Med*, 2008(11): 30-32. doi: 10.3969/j.issn.

- 1671-7856.2008.11.007.
- [6] 邓立权. 二月桂酸二丁基锡对雄性大鼠生殖系统的影响. 长春: 吉林大学, 2005.
- DENG L Q. The effects of dibutyltin dilaurate on the content of procreation in male rats. Changchun: Jilin University, 2005.
- [7] 李兆辉. 二月桂酸二丁基锡对雄性大鼠肝脏毒性的研究. 长春: 吉林大学, 2007.
- LI Z H. Study on hepatotoxicity of dibutyltin dilaurate in male rats. Changchun: Jilin University, 2007.
- [8] YAMADA T, JUNG D Y, SAWADA R, *et al.* Intracerebral microinjection of stannous 2-ethylhexanoate affects dopamine turnover in cerebral cortex and locomotor activity in rats. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2008, 87B(2): 381-386. doi: 10.1002/jbm.b.31115.
- [9] TANZI M C, VERDERIO P, LAMPUGNANI M G, *et al.* Cytotoxicity of some catalysts commonly used in the synthesis of copolymers for biomedical use. *J Mater Sci Mater Med*, 1994, 5(6): 393-396. doi: 10.1007/BF00058971.
- [10] NIEDZWIEDZ M J, DEMIRCI G, KANTOR-MALUJDY N, *et al.* Fatty-acid-derived ester-urethane macromonomers synthesized using bismuth and zinc catalysts. *Eur Polym J*, 2022, 170: 5. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2022.11116.
- [11] PRETTI C, OLIVA M, MENNILLO E, *et al.* An ecotoxicological study on tin- and bismuth-catalysed PDMS based coatings containing a surface-active polymer. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2013, 98: 250-256. doi: 10.1016/j.ecoenv.2013.07.023.
- [12] SILVA A L, BORDADO J C. Recent developments in polyurethane catalysis: catalytic mechanisms review. *Catalysis Reviews*, 2004, 46(1): 31-51. doi: 10.1081/CR-120027049.
- [13] ALBRECHT W N, STEPHENSON R L. Health hazards of tertiary amine catalysts. *Scand J Work Environ Health*, 1988, 14(4): 209-219. doi: 10.5271/sjweh.1930.
- [14] GAO Y, DONG H, LIU L, *et al.* Tin-containing crystalline copolymers as latent catalysts for polyurethanes. *ACS Appl Polym Mater*, 2020, 2(11): 4531-4540. doi: 10.1021/acsapm.0c00627.
- [15] 王珊珊. 有机锡化合物的生物毒性效应及其预测方法研究. 北京: 北京化工大学, 2005.
- WANG S S. The Research on toxicity effect and its predicting method for organotin compounds. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2005.
- [16] OCHIAI B, KOBAYASHI Y. Non-isocyanate synthesis of aliphatic polyurethane by BiCl₃-catalyzed transesterification polycondensation. *Polymers*, 2024, 16(8): 1136. doi: 10.3390/POLYM16081136.
- [17] EL KHEZRAJI S, THAKUR S, RAIHANE M, *et al.* Use of novel non-toxic bismuth catalyst for the preparation of flexible polyurethane foam. *Polymers*, 2021, 13(24):4460. doi: 10.3390/polym13244460.
- [18] LEVENT E, SALA O, WILM L F B, *et al.* Heterobimetallic complexes composed of bismuth and lithium carboxylates as polyurethane catalysts--alternatives to organotin compounds. *Green Chem*, 2021, 23(7): 2747-2755. doi: 10.1039/D1GC00446H.
- [19] 刘洪亮, 蒋平平, 董玉明, 等. 异辛酸铋液体热稳定剂对PVC的热稳定作用与机制. *塑料*, 2017, 46(2): 67-69.
- LIU H L, JIANG P P, DONG Y M, *et al.* Thermal stability and mechanism of isoocooate bimuth as a liquid thermal stabilizer for PVC. *Plastic*, 2017, 46(2): 67-69.
- [20] ZHANG S, LI P, LI Z H. Toxicity of organotin compounds and the ecological risk of organic tin with co-existing contaminants in aquatic organisms. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2021, 246: 109054. doi:10.1016/j.cbpc.2021.109054.
- [21] 朱凌娇, 李倩, 吴玲玲. 有机锡化合物对生物毒性效应的研究进展. *四川环境*, 2017, 36(2): 161-166. doi: 10.14034/j.cnki.schj.2017.02.029.
- ZHU L J, LI Q, WU L L. A review of research on the toxicology of organotin compounds. *Sichuan Envir*, 2017, 36(2): 161-166. doi: 10.14034/j.cnki.schj.2017.02.029.
- [22] GRACELI J B, SENA G C, LOPES P F I, *et al.* Organotins: a review of their reproductive toxicity, biochemistry, and environmental fate. *Reprod Toxicol*, 2013, 36: 40-52. doi: 10.1016/j.reprotox.2012.11.008.
- [23] SOUSA A C A, PASTORINHO M R, TAKAHASHI S, *et al.* History on organotin compounds, from snails to humans. *Environ Chem Lett*, 2014, 12(1): 117-137. doi: 10.1007/s10311-013-0449-8.
- [24] HUANG L, LI H, LI Y, *et al.* Experimental and theoretical study on the false positive of monomethyltin determination in toys based on gastric juice migration. *Int J Anal Chem*, 2020: 20201975471. doi: 10.1155/2020/1975471.
- [25] Da SILVA I F, FREITAS-LIMA L C, GRACELI J B, *et al.* Organotins in neuronal damage, brain function, and behavior: a short review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 8: 366. doi: 10.3389/fendo.2017.00366.
- [26] 王春华, 梁友信, 任道凤. 二月桂酸二丁基锡对职业接触工人健康的影响. *蚌埠医学院学报*, 1997(2): 52-53.
- WANG C H, LIANG Y X, RENG D F. Effects of dibutyltin dilaurate exposure on workers' health. *J Bengbu Med Univ*, 1997(2): 52-53.
- [27] HUGHES K J, CHAMBERS K T, MEARES G P, *et al.* Nitric oxides mediates a shift from early necrosis to late apoptosis in cytokine-treated β -cells that is associated with irreversible DNA damage. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297(5): e1187-e1196. doi: 10.1152/ajpendo.00214.2009.
- [28] KHALIQ M A, HUSAIN R, SETH P K, *et al.* Effect of dibutyltin dilaurate on regional brain polyamines in rats. *Toxicol Lett*, 1991, 55(2): 179-183. doi: 10.1016/0378-4274(91)90132-P.
- [29] ALAM M, HUSAIN R, SRIVASTAVA S, *et al.* Influence of di-butyltin dilaurate on brain neurotransmitter systems and behavior in rats. *Arch Toxicol*, 1988, 61: 373-377. doi: 10.1007/bf00334618.
- [30] TSUTOMU N, SHIGERU M, AKEMICHI B. Teratogenic effects of various di-n-butyltins with different anions and butyl(3-hydroxybutyl)tin dilaurate in rats. *Toxicology*, 1993, 85(2): 149-160. doi: 10.1016/0300-483X(93)90039-U.
- [31] 陈庆, 张振军. 三丁基氯化锡对小鼠免疫毒性及其作用机制. *毒理学杂志*, 2005, 19(A03): 1. doi: 10.3969/j.issn.1002-3127.2005.03.101.
- CHEN Q, ZHANG Z J. Immunotoxicity of tributyltin chloride in mice

- and its mechanism. *J Toxicol*, 2005, 19(A03): 1. doi: [10.3969/j.issn.1002-3127.2005.03.101](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-3127.2005.03.101).
- [32] 阿那尼, 多西米伊马那, 陈叙龙, 等. 几种有机锡化合物对小鼠外周血 T 和 B 淋巴细胞的影响. *南开大学学报(自然科学版)*, 2000, 33(3): 67–69. doi: [10.3969/j.issn.0465-7942.2000.03.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.0465-7942.2000.03.015).
- ANANIE, DUSHIMIYIMANA, CHEN X L, *et al.* The effects of different organotin compounds on peripheral blood t and b lymphocytes on mice. *Acta Sci Nat Univ Nankaiensis*, 2000, 33(3): 67–69. doi: [10.3969/j.issn.0465-7942.2000.03.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.0465-7942.2000.03.015).
- [33] MILTON F A, LACERDA M G, SINOTI S B P, *et al.* Dibutyltin compounds effects on PPAR γ /RXR α activity, adipogenesis, and inflammation in mammalians cells. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 507. doi: [10.3389/fphar.2017.00507](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00507).
- [34] QIAO X, LI Y, MAI J, *et al.* Effect of dibutyltin dilaurate on triglyceride metabolism through the inhibition of the mtor pathway in human HL7702 liver cells. *Molecules*, 2018, 23(7): 1654. doi: [10.3390/molecules23071654](https://doi.org/10.3390/molecules23071654).
- [35] GIRAM P S, GARNAIK B. Evaluation of biocompatibility of synthesized low molecular weight PLGA copolymers using zinc L-proline through green route for biomedical application. *Polym Adv Technol*, 2021, 32(11): 4502–4515. doi: [10.1002/pat.5452](https://doi.org/10.1002/pat.5452).
- [36] LIM J Y C, LIN Q, LIU C K, *et al.* Zinc diethyldithiocarbamate as a catalyst for synthesising biomedically-relevant thermogelling polyurethanes. *Mater Adv*, 2020, 1(9): 3221–3232. doi: [10.1039/d0ma00734j](https://doi.org/10.1039/d0ma00734j).
- [37] ARSLAN A, STEIGER W, ROOSE P, *et al.* Polymer architecture as key to unprecedented high-resolution 3D-printing performance: the case of biodegradable hexa-functional telechelic urethane-based poly-epsilon-caprolactone *Mater Today*, 2021, 44: 4425–4439. doi: [10.1016/j.mattod.2020.10.005](https://doi.org/10.1016/j.mattod.2020.10.005).
- [38] BI H, HE F, DONG Y, *et al.* Bismuth nanoparticles with “light” property served as a multifunctional probe for X-ray computed tomography and fluorescence imaging. *Chem Mater*, 2018, 30(10): 3301–3307. doi: [10.1021/acs.chemmater.8b00565](https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.8b00565).
- [39] AI K, LIU Y, LIU J, *et al.* Large-scale synthesis of Bi₂S₃ nanodots as a contrast agent for *in vivo* X-ray computed tomography imaging. *Adv Mater*, 2011, 23(42): 4886–4891. doi: [10.1002/adma.201103289](https://doi.org/10.1002/adma.201103289).
- [40] GORDON M F, ABRAMS R I, RUBIN D B, *et al.* Bismuth subsalicylate toxicity as a cause of prolonged encephalopathy with myoclonus. *Mov Disord*, 1995, 10(2): 220–222. doi: [10.1002/mds.870100215](https://doi.org/10.1002/mds.870100215).
- [41] ZHANG X D, CHEN J, MIN Y, *et al.* Metabolizable Bi₂Se₃ nanoplates: biodistribution, toxicity, and uses for cancer radiation therapy and imaging. *Adv Funct Mater*, 2014, 24(12): 1718–1729. doi: [10.1002/adfm.201302312](https://doi.org/10.1002/adfm.201302312).
- [42] KRICHELDORF H R. Syntheses of biodegradable and biocompatible polymers by means of bismuth catalysts. *Chem Rev*, 2009, 109(11): 5579–5594. doi: [10.1021/cr900029e](https://doi.org/10.1021/cr900029e).
- [43] LOPEZ E, THORP S C, MOHAN R S. Bismuth(III) compounds as catalysts in organic synthesis: a mini review. *Polyhedron*, 2022, 222: 115765. doi: [10.1016/j.poly.2022.115765](https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.115765).

(2024-05-18 收稿, 2024-06-05 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/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/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of Journal of Sichuan University (Medical Science)