

# 세포적합성 고분자 표면에 관한 연구 I. 고분자 표면 개질과 ESCA 분석

이진호 · 강길선 · 박경희 · 이해방 · \*Joseph D. Andrade

## Polymer Surfaces for Cell Adhesion I. Surface Modification of Polymers and ESCA Analysis

Jin Ho Lee, Gil Son Khang, Kyung Hee Park,  
Hai Bang Lee, Joseph D. Andrade\*

- Abstract -

We modified polymer surfaces, polyethylene, polystyrene and polyester, to improve cell-compatibility. For surface modification of the polymers, we used various surface treatment methods: physicochemical oxidation methods such as plasma discharge, corona discharge, sulfuric acid and chloric acid treatments, and biological methods such as adsorption of plasma protein and fibronectin onto the polymer surfaces. The treated polymer surfaces were characterized by electron spectroscopy for chemical analysis (ESCA). The physicochemically treated polymers showed different surface chemical structures depending on the treated methods. The sulfuric acid-treated surfaces showed greater carboxyl groups than those of plasma- or corona-treated surfaces, while the chloric acid-treated one showed high density of hydroxyl group on the surface. By the biological treatments, the surfaces were uniformly coated with proteins. The fibronectin adsorbed on the surface seems to have unique properties for cell binding.

### 1. 서 론

의학 및 과학, 문명의 발달에 따라 수술이나 약리적 치료로 치유 불가능한 인체장기를 인공장기로 대체 이식하고자 하는 연구들이 세계적으로 널리 행해지고 있다. 특히 고분자 재료는 인공장기

를 만드는데 가장 중요한 소재로서, 인공심장, 인공신장, 인공혈관, 인공관절 등의 개발에 널리 이용되고 있다.

고분자를 이용한 인공장기 개발에 가장 큰 문제가 되는 것은 인공장기를 인체내에 이식시켰을때 혈액 및 생체적합성 문제이다. 즉 이물질이 인체내에 삽입되었을때, 이에 대한 생체내 거부반응으로 인해 주변의 조직세포에 변질이 생기고 이로 인해 인체내에 부작용이 생기거나, 인공장기 표면에 인체내의 여러가지 단백질이나 혈액 구성분들이 흡착됨으로서 인공장기의 기능이 시간이 경과함에 따라 저하하게 된다. 특히 인공혈관의 경우, 인체내 이식시 생체 거부현상이 없어야 함은 물론

<접수: 1989년 6월19일>

한국 화학 연구소, 고분자 제3연구실

Polymer Research Lab. 3, Korea Research Institute of Chemical Technology

\*Utah 대학교, 생체공학과

\*Dept. of Bioengineering, University of Utah, U.S.A.

이러니와 끊임없는 수축 팽창을 통해 혈관내를 상당한 압력을 받으며 흐르는 혈류에 견딜 수 있는 유연성과 기계적, 물리적 특성을 지녀야 하며, 혈관내 혈액 응고 현상등을 유발시키지 않아야 한다. 혈액은 매우 복잡한 화학적 조성을 지니고 있는데, 구성분의 반 정도가 적혈구(red blood cells or erythrocytes), 백혈구(white blood cells or leukocytes), 혈소판(platelets) 등의 세포로 구성되어 있고 나머지 반 정도가 액체 성분인 혈장(blood plasma)으로 되어 있다.<sup>1)</sup> 혈장은 약 90%가 물이고 약 10%의 고체 성분이 물속에 용해되어 있는데, 고체 성분중 약 70% 정도가 단백질(plasma proteins)이고 20% 정도가 유기물, 나머지 10% 정도가 무기염으로 구성되어 있다.<sup>2)</sup> 이와같이 복잡한 구조를 하고 있는 혈액이 인체내 삽입된 이물질과 접촉하게 되면 수분이내에 단백질이 이물질 표면에 흡착하게 되고, 그로인해 여러가지 혈액내 구성분들과의 상호작용이 촉진되어 “내인계 응혈현상(intrinsic blood coagulation system)”, “외인계 응혈현상(extrinsic blood coagulation system)”, “혈소판계 응집현상” 등과 같은 복잡한 과정을 통해 혈액이 이물질 표면에서 응고하게 된다.<sup>3, 4)</sup>

고분자 표면의 “항응혈성(anticoagulation)” 또는 “항혈전성(thromboresistance)”을 향상시켜 주기 위한 여러가지 시도가 지난 30 여년간 계속되어져 왔는데,<sup>5-12)</sup> 아직 인체내 혈관 “내피표면(endothelium or endothelial surface)”과 같은 완벽한 항혈전성을 지닌 재료가 개발되지 못하고 있는 실정이다. 내피표면은 “내피세포(endothelial cell)”라 불리는 얇은 다각형 세포들이 단일층 (약 1 micron 두께)으로 밀집되어 이루어진 표면이다. 고분자 표면의 항혈전성을 향상시켜주기 위한 하나의 방법으로 이와같은 내피세포를 고분자 표면에 균일하게 이식시켜 주면 인체내 혈관 내피표면과 유사한 항혈전성을 지닐수가 있게 되지만, 일반적으로 고분자 표면은 세포와의 적합성이 좋지 않아 쉽사리 세포가 고분자 표면에서 부착 성장할 수가 없다.

따라서 본 연구에서는 polyethylene, polystyrene

**Table 1.** Polymer surface modification methods used.

- |                    |                                 |
|--------------------|---------------------------------|
| I. Physicochemical |                                 |
| A.                 | O <sub>2</sub> plasma discharge |
| B.                 | Corona discharge                |
| C.                 | Sulfuric acid treatment         |
| D.                 | Chloric acid treatment          |
| II. Biological     |                                 |
| A.                 | Plasma protein adsorption       |
| B.                 | Fibronectin adsorption          |

과 같은 단순한 화학적 구조를 가지는 고분자와 인공혈관 재료로 널리 쓰이는 polyester의 표면을 세포적합성이 좋도록 여러가지 방법으로 개질하였다(표 1). 본 연구실에서 행한 연구 결과에 의하면,<sup>13)</sup> 세포는 소수성 표면보다는 어느정도 친수성을 가진 표면에서 더 잘 부착 성장하므로 고분자 시료의 친수성을 향상시키기 위해 플라즈마 방전, 코로나방전, sulfuric acid, chloric acid 처리등과 같은 물리화학적 방법으로 표면을 산화시켰다. 산화처리후 표면에서 나타나는 화학적 구조 변화를 electron spectroscopy for chemical analysis(ESCA)에 의해 분석하였다. 또한 생물학적인 표면처리 방법으로서 세포부착 및 성장촉진 단백질로 알려진 fibronectin이나<sup>14, 15)</sup> fibronectin이 함유된 plasma protein을 고분자 표면에 흡착시킨 후 역시 ESCA로 분석하였다. 이들 서로 다른 화학적 구조를 가진 고분자 표면이 세포적합성에 어떻게 영향을 미치는지는 본 논문의 후편(part II)에서 논의 될 것이다.

## 2. 실험

### 2-1 고분자 시료 및 시료의 전처리

사용한 고분자 시료는 첨가제가 전혀 함유되어 있지 않은 저밀도 polyethylene(LDPE, 한양화학) film, polystyrene(PS) plate(녹십자 의료공업(주)), polyethylene terephthalate(PET) film((주)선경)등이다. 이들 고분자 시료들을 적당한 크기로 잘라 ethanol에서 2회 30분간씩 ultrasonication 시킨후 ethanol로 여러번 세척하여 진공 건조후 진공 데시케이터에 사용시까지 보관하였다.

이들 시료 표면은 ESCA에 의한 관찰 결과 위와 같은 처리후 아무 오염이 되지 않은 깨끗한 상태임이 확인되었다.

## 2-2 표면개질 방법

### 1) 산소 플라즈마 방전 처리

본 연구실에서 자체 제작한 Bell-jar형 플라즈마 방전 장치를 사용하였다. 고분자 시료의 처리 과정 및 조건은 그림. 1과 같다.

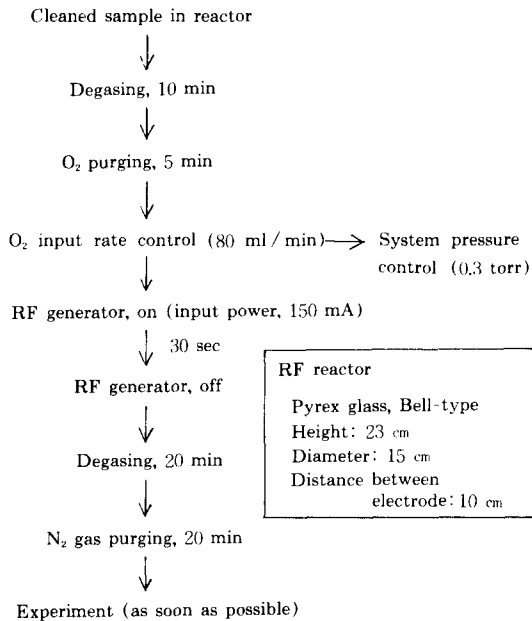


Fig 1. Plasma discharging process and operation condition

### 2) 코로나 방전 처리

역시 본 연구실에서 자체 제작한 코로나 방전 장치를 이용하여 대기중에서 고분자 시료를 60초 동안 처리하였다.

### 3) Sulfuric acid 처리

상온에서 고분자 시료를 진한 황산(98%)내에 10분동안 담갔다가 꺼낸후 초순수(MPI ultrapure water system)로 철저히 세척한 후 진공 건조시켰다.

### 4) Chloric acid 처리

상온에서 70% perchloric acid(HClO<sub>4</sub>)와 수용액내에서 포화된 potassium chlorate(KClO<sub>3</sub>)를 3:2로 혼합한 chloric acid mixture 용액에 고분자 시료를 10분간 담가 표면을 산화시킨후 꺼내어 초순수로 철저히 세척하고 진공 건조시켰다.

### 5) Plasma protein 흡착

백명 이상의 건강한 20-40대 남자들로부터 혈액을 채취하여 추출한 standard human plasma (lyophilized powder, Sigma)를 phosphate buffer saline(PBS, pH 7.2-7.3) 용액에 용해시킨 다음 1% 농도로 희석한후 상온에서 고분자 시료를 30분간 담갔다가 꺼내 PBS로 철저히 세척한후 다시 고분자 시료를 PBS에 30분간 담가 표면에 약하게 결합된 단백질을 탈착시키고 다시 PBS로 여러번 세척하고 초순수로 세척하여 진공 건조시켰다.

### 6) fibronectin 흡착

Bovine plasma로부터 추출된 fibronectin(lyophilized powder, Sigma)을 PBS(pH 7.2-7.3)에 용해시켜 50 µg/ml의 농도로 만들었다. 상온에서 고분자 시료를 fibronectin 용액에 1시간동안 담그어 fibronectin을 고분자 표면에 흡착시켰다. 고분자 시료를 PBS로 여러번 세척한 다음 다시 PBS에 30분동안 담갔다가 꺼내 PBS로 여러번 세척하고 초순수로 다시 세척하여 진공 건조시켰다.

## 2-3 사용한 기기

표면처리후 고분자 시료 표면에서 나타나는 화학적 구조 변화를 ESCA로 분석하였다. ESCA는 일명 X-ray photoelectron spectroscopy(XPS)라고도 불리며 V.G. Scientific사의 ESCALAB MK II model을 사용하였다(Radiation source, Mg K $\alpha$  at 1253.6 eV; power at anode, 300 W).

## 3. 결과 및 고찰

고분자 시료를 여러가지 물리화학적 방법으로 산화처리하였을때 시료 표면의 화학적 구조 변화를 확인하기 위해, 우선 고분자들 중에서는 가장 단순한 화학적 구조를 가진 polyethylene (LDPE)

film에 여러가지로 표면처리를 하여 ESCA로 분석하였다. ESCA(또는 XPS)는 고체 표면에 존재하는 수소와 헬륨을 제외한 모든 원소의 분석을 가능하게 해주며, 표면에 존재하는 원소들의 화학적 결합방식에 대한 정보도 제공해 준다. ESCA는 시료 분석시 표면에 아무 손상을 주지 않으며, 시료에 방사되는 photons (electromagnetic radiations)이 표면으로부터 수십 Å까지만 투과하므로 표면에 아주 민감하게 작용하는 분석기기이다<sup>16)</sup> (ATR-IR의 경우 표면으로부터 수백 Å까지 투과하므로 ESCA에 비해 표면에 덜 민감하게 작용한다). ESCA의 기본원리는 "photon electron effect" 즉 시료 표면에 photons가 방사될때 저에너지 전자들이 표면으로부터 방출되는 현상인데, ESCA는 표면으로부터 방출되는 이들 전자의 수를 측정하는 기기이다. 시료 표면에 방사된 photon energy( $h\nu$ )가 표면에 존재하는 원소내 전자들의 결합에너지( $E_b$ )보다 크면, 원소로부터 일정한 운

동에너지( $E_k$ )를 가진 전자가 방출하기 된다. ESCA에 적용되는 기본 방정식은,

$$E_b \approx h\nu - E_k$$

로서 모든 에너지는 electron volts(eV)로 표시된다. 방출되는 전자의 운동에너지를 측정하므로써 위 식에 의해 원소내에서 전자들의 결합에너지를 산출할수가 있다. 각 원소들은 그 종류에 따라서 또는 원소들의 결합 방식에 따라서 고유의 결합에너지를 가지므로, 산출된 결합에너지로부터 존재하는 원소들의 종류와 원소들의 화학적 결합구조를 알수있게 된다.<sup>16-18)</sup>

그림. 2는 표면처리를 하지않은 LDPE과 산소 플라즈마 방전처리한 LDPE 표면의 ESCA survey scan spectrum들을 보여주고 있다. 표면처리를 하지않은 경우(그림. 2(A)), LDPE이 탄소들로만 구성되어 있기 때문에 결합에너지 285 eV 부근에서 커다란 탄소 피크가 나타난다. 결합에너지 532 eV 부근에서 보이는 조그만 피크는 산소 피크인데, 고분자 시료의 공기중 산화에 의한 것으로 추정할 수 있다. 결합에너지 770 eV 부근과 990 eV 부근에 나타나는 피크들은 각각 산소와 탄소로부터 수반되는 Auger peak들이다.<sup>16, 19)</sup> 이와같은 LDPE 표면을 산소 플라즈마로 방전처리 하게되면, 표면산화에 의해 산소 피크가 크게 나타나는데(그림. 2(B)), 이들 두 피크의 면적비로부터 구해진 표면의 조성은 산소와 탄소가 22.4:77.6 atomic %로 나타났다.

표면처리에 의해 산화된 고분자 시료의 화학적 구조변화, 즉 표면에 부착된 산소의 관능기(functional group) 분포도는 탄소 피크 부분만을 따로 scanning한 C-1S core level spectrum을 분석함으로써 알수있다(그림. 3). 즉 표면처리를 하지않은 LDPE의 경우(그림. 3(A)), C-1S core level 피크가 결합에너지 285 eV(C-C bond)근처에서 나타나지만 표면의 탄소가 산화처리에 의해 산소와 결합하게 될때 결합된 화학적 구조에 따라 탄소의 결합에너지가 달라지게 된다. 즉 한개의 산소와 단일결합된 탄소(C-O)의 결합에너지는 286.6 eV 정도이며, 두개의 산소와 단일결합된 탄소

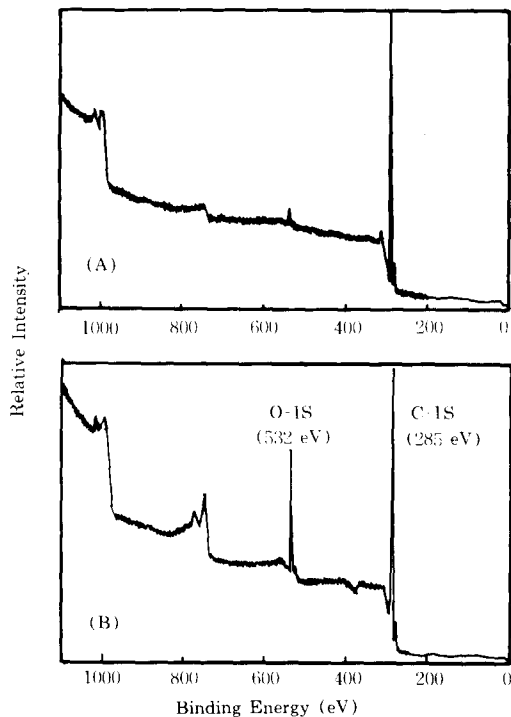


Fig 2. Survey scan spectra of LDPE  
(A) Untreated, (B) O<sub>2</sub> plasma-discharged

(O-C-O) 또는 한개의 산소와 이중결합된 탄소(C=O)의 결합에너지는 287.9 eV 정도이며, carboxylate  $C \begin{smallmatrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{smallmatrix}$  와 carbonate  $O-C \begin{smallmatrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{smallmatrix}$  탄소의 결합에너지는 각각 289.1 eV와 290.4 eV 정도로 나타난다.<sup>26)</sup> 즉 고분자 시료의 산화처리에 의해

C-1S spectrum 상에 나타날수 있는 결합에너지들은 다음과 같은 순서로 되어있다.

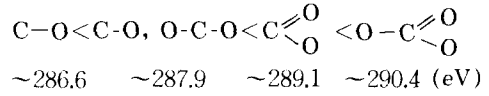


그림. 3((B)-(E))은 여러가지 방법으로 표면처리된 LDPE의 C-1S core level spectrum들을 보여주고 있다. 그림. 3(A)에서 보듯이 미처리된 LDPE은 alkyl carbon들로만 구성되어 있기 때문에 하나의 탄소 피크를 나타내는 반면, LDPE이 산소 플라즈마에 노출하게되면 표면산화 반응에 의해 탄소 피크가 복잡한 양상을 띠게 된다(그림. 3(B)). 각 피크들의 결합에너지들로부터 예측되는 표면의 탄소들은 alkyl carbon(C-C bond, ~285 eV), hydroxyl group이 결합된 carbon (C-OH bond, ~286.6 eV), carbonyl carbon(C=O bond,

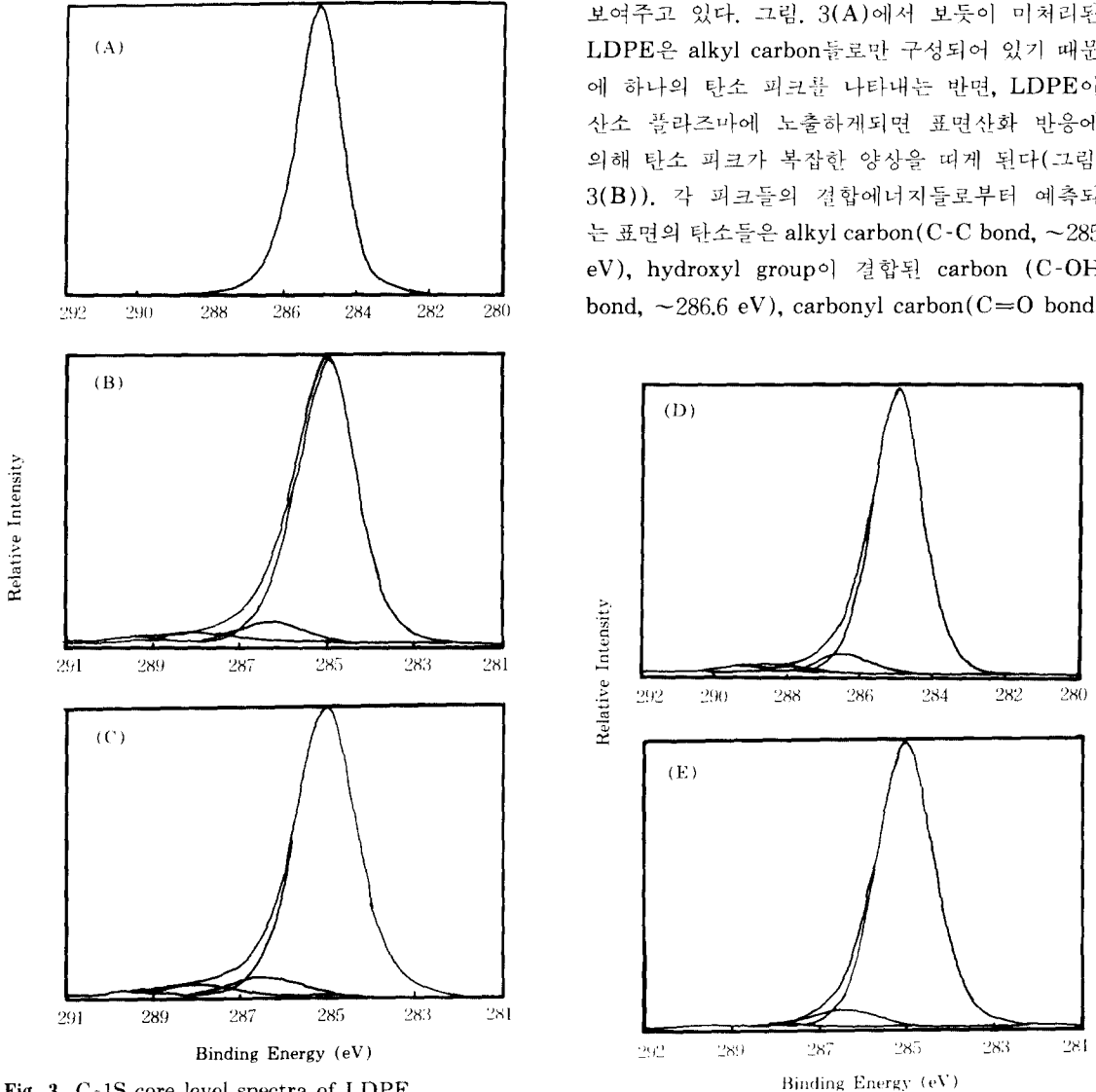


Fig 3. C-1S core level spectra of LDPE  
 (A) Untreated, (B) O<sub>2</sub> plasma-discharged, (C) Corona-discharged, (D) Sulfuric acid-treated, (E) Chloric acid-treated

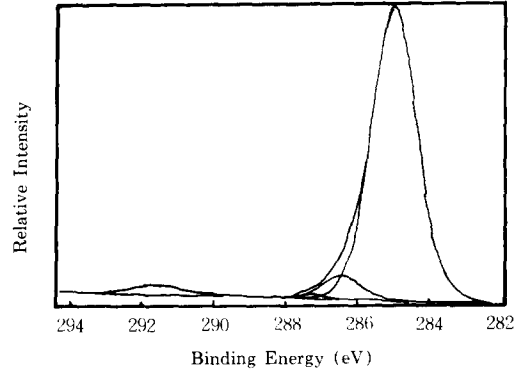
**Table 2.** Composition (%) of oxidized functional groups on the LDPE surfaces

Treatment method	C-OH (~286.6)	C=O (~287.9)	C=O $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ (~289.1)(eV)
O <sub>2</sub> plasma	59.5	27.9	12.1
Corona	58.2	30.9	10.9
Sulfuric acid	60.0	20.0	20.0
Chloric acid	86.4	12.1	1.5

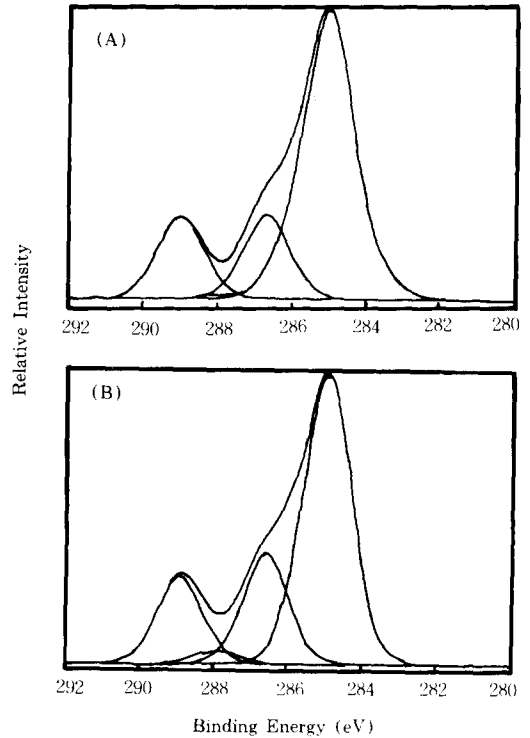
~287.9 eV), carboxyl carbon(C=O-OH bond, ~289.1 eV) 등이다. LDPE를 코로나 방전처리 했을때나 sulfuric acid로 처리했을때도 비슷한 양상을 띠고 있으나(그림. 3(C)와 (D)), chloric acid로 처리했을 경우에는 표면에서 형성되는 관능기가 주로 hydroxyl group으로 구성되어 있음을 알 수 있다(그림. 3(E)). 표 2에 서로 다른 표면처리 방법으로 LDPE를 산화한 표면에 나타나는 관능기들의 분포도를 각 C-1S 피크들의 면적비로부터 산출하여 비교해 놓았다. 표에서 보듯이 LDPE 표면을 산화처리했을때, 사용한 방법에 상관없이 표면에 hydroxyl group이 상당량 형성되고 있으며, sulfuric acid 처리를 하게되면 플라즈마나 코로나 처리보다는 carboxyl group이 많이 형성됨을 알 수 있었다. Chloric acid 처리를 하게되면 다른 방법에 비해 hydroxyl group의 분포가 상당히 많은 표면을 얻을 수 있다는 것도 알게 되었다.

PS 표면을 chloric acid로 산화처리했을 경우에도 그림. 4에서 보듯이 표면에서 형성되는 관능기가 거의 hydroxyl group임을 알 수 있었다(C-OH: C=O: C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$  = 88.7: 9.9: 1.4). PS의 경우 결합에너지 ~292 eV 부근에서 나타나는 피크는 표면산화에 의한 것이 아니고, 미처리된 PS의 spectrum 상에서도 동일한 지점에 나타나는 위성 피크(satellite peak)로서 PS내 benzene ring의  $\pi-\pi^*$  shake-up transition에 의한 것이다.<sup>20)</sup>

인공혈관용 재료로 사용되는 PET의 경우는 고분자 자체의 구조가 PE이나 PS보다는 복잡하여, 미처리된 PET의 C-1S spectrum을 보면(그림. 5(A)), PET 자체의 화학적 구조로부터 alkyl



**Fig 4.** C-1S core level spectrum of chloric acid-treated PS.



**Fig 5.** C-1S core level spectra of PET  
(A) Untreated, (B) Chloric acid-treated

carbon (C-C bond, ~285 eV), ether carbon(C-O-C bond, ~286.6 eV), ester carbon(C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O}- \end{smallmatrix}$  bond, ~289.1 eV) 등 세개의 피크가 대략 3:

1:1의 면적비로 나타난다. PET를 chloric acid로 산화처리 하게되면 PE이나 PS의 경우와 마찬가지로 표면에서 형성되는 hydroxyl group의 증가로 인해 미처리 시료보다 결합에너지  $\sim 286.6$  eV 부근의 피크가 증가하게 된다(그림. 5(B)). 그림. 5(B)에서 볼때, PET자체의 구조로부터의 ether carbon 피크와 산화처리에 의해 새로 형성된 hydroxyl group에 의한 피크의 결합에너지가 거의 동일해( $\sim 286.6$  eV) 하나의 피크로 나타나고, PET 자체의 ester carbon 피크와 산화에 의한 carboxyl group 피크 역시 동일한 지점에서 하나의 피크로 나타난다(결합에너지,  $\sim 289.1$  eV).

생물학적으로 표면을 개질하는 방법으로 LDPE 표면에 blood plasma protein과 fibronectin을 흡착시켰을때의 ESCA 분석 결과를 그림. 6과 7에 나타내었다. LDPE표면이 탄소 피크와 공기중 산화

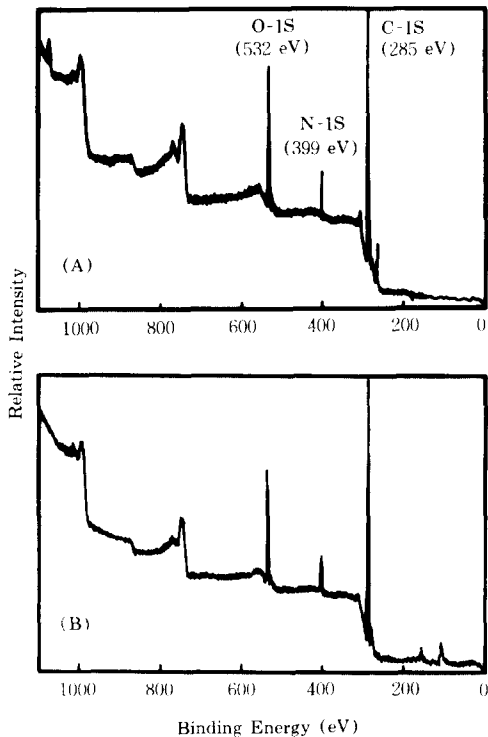


Fig 6. Survey scan spectra of protein-adsorbed LDPE (A) Plasma protein-adsorbed, (B) Fibronectin-adsorbed

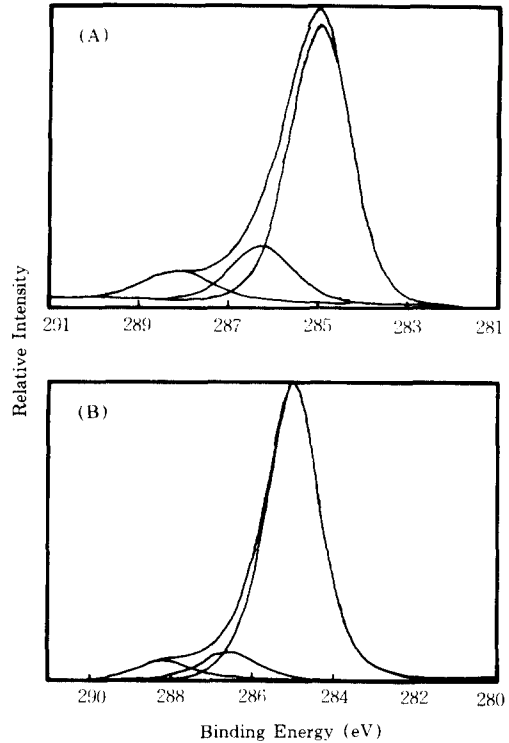


Fig 7. C-1S core level spectra of protein-adsorbed LDPE (A) Plasma protein-adsorbed, (B) Fibronectin-adsorbed

에 의한 아주 작은 산소 피크를 가진 단순한 survey scan spectrum을 보이는데 비해(그림. 1(A) 참조), 단백질들이 흡착된 LDPE 표면은 탄소, 질소, 산소를 포함하는 비교적 복잡한 양상의 spectrum을 보여주고 있다(그림. 6). Spectrum 상에 나타나는 질소와 산소 피크들은 단백질이 peptide bond (CO-NH)로 이루어졌기 때문에 단백질이 고분자 표면에 흡착되었을때 나타나는 전형적인 피크들로서, 특히 질소 피크는 흡착된 단백질의 양을 결정해주는 척도로서 이용되고 있다.<sup>21)</sup> Peptide bond에 의한 탄소 피크는 그림. 7의 C-1S spectrum에서 보듯이 결합에너지  $\sim 288.1$  eV 부근에서 나타나고 있다. 그림. 6과 7의 spectrum 상에 나타난 피크들의 면적비로부터 산출된 원소분석 결과를 표-3에 나타내었다.

**Table 3. Elemental composition of the protein-adsorbed LDPE surfaces**

Protein	Atomic %				
	C (~285 eV)	~286.6 eV	~288.1 eV)	N	O
Plasma protein	75.4(76.5)	15.3	8.2)	6.9	17.7
Fibronectin	78.9(88.0)	7.0	5.0)	5.7	15.4

\* S or other elements were not measured.

일반적으로 세포는 소수성 표면보다는 어느정도 친수성을 가진 표면에서 더 잘 증식될수 있으므로, 표면을 산화처리해서 친수성이 향상된 고분자 시료의 세포적합성이 미처리된 소수성 고분자 시료보다는 향상될 것으로 예측된다. 특히 표면처리 방법에 따라 표면에서 형성되는 관능기들의 분포도가 달라지므로, 이들 서로 다른 관능기들이 세포적합성에 미치는 영향도 달라질 것이다. 또한 세포는 고분자 표면 자체보다는 단백질이 흡착된 표면에 더 잘 부착할수 있는 것으로 알려져 있고<sup>22)</sup> 특히 단백질을 중에서는 fibronectin이 세포 부착을 촉진시켜 주는 단백질로 알려져 있다.<sup>14, 15)</sup> Fibronectin 은 blood plasma 내에 0.3 g/l 의 농도로 존재하는 단백질로서 세포와 결합할 수 있는 domain 구조를 가지고 있다.<sup>23)</sup> 따라서 fibronectin 이 고분자 표면에 흡착되면, 고분자 표면의 세포적합성이 향상될 것으로 기대할 수 있다.

#### 4. 결 론

본 연구를 통하여, 고분자 표면에 세포를 이식하여 항응혈성이 향상되도록 하기 위한 시도로서 다양한 방법으로 표면을 개질하였다. 개질된 고분자 시료는 처리방법에 따라 표면에서 형성되는 화학적 구조가 달라지는 것을 ESCA 분석을 통해 확인하였다.

고분자 시료의 세포적합성을 향상시키기 위해서 사용한 물리화학적 표면개질 방법들은 플라즈마 방전처리, 코로나 방전처리, sulfuric acid처리, chloric acid처리등과 같은 산화 처리 방법들인데, 사용한 방법에 관계없이 표면에 hydroxyl group이 상당량 형성되었다. 특히 sulfuric acid처리를 하게

되면 플라즈마나 코로나 방전처리를 했을때보다 표면에 carboxyl group의 형성이 증가하였고, chloric acid 처리를 하게되면 다른 방법에 비해 hydroxyl group의 분포가 상당히 많이 형성되었다. 생물학적인 표면개질 방법으로서 plasma protein 이나 fibronectin을 고분자 표면에 흡착시켰는데, 두 단백질의 흡착 양상이 ESCA의 spectrum 상에서는 비슷하게 나타나지만 이들 단백질의 특성에 따라 세포적합성은 달리 나타날 것으로 판단된다. 각 표면개질 방법에 따른 세포적합성 향상 여부는 후편(part II)에서 논의될 것이다.

감사문: 이 논문은 1988년도 과학 기술처 특정 연구 개발사업(N88-0124)의 연구비 지원으로 연구되었다.

#### 참 고 문 헌

- 1) A.L.Lehninger "Principles of Biochemistry," Worth Publishers, New York, Chap. 12, 1982.
- 2) J.D.Andrade, H.B.Lee, M.S.Jhon, S.W.Kim, and J.B.Hibbs, Jr., Trans. ASAIO, 19, 1, 1973.
- 3) L.Vroman, "Blood," Natural History Press, New York, 1967.
- 4) R.F.A.Zwaal and H.C.Hemker, "Blood Coagulation," Elsevier, Amsterdam, 1986.
- 5) R.E.Baier, Bull. N. Y. Acad. Med., 48, 257, 1972.
- 6) J.D.Andrade, S.Nagaoka, S.Cooper, T.Okano, and S.W.Kim, ASAIO J., 10, 75, 1987.
- 7) A.S.Hoffman, Ann N.Y. Acad. Sci., 516, 96, 1987.
- 8) Y.Ikada, in "Polymers in Medicine," K. Dusek, ed., APS Ser. 57, Springer-Verlag, p. 103, 1984.
- 9) A.S.Hoffman, in "Biomaterials: Interfacial Phenomena and Applications," S.L.Cooper and N.A.Peppas, eds., ACS 199, ACS Press, Washington, D.C., p. 3, 1982.
- 10) J.Block, "Biological Performance of Materials," Marcel Dekker, New York, 1981.
- 11) L.L.Hench and E.C.Ethridge, "Biomaterials: An Interfacial Approach," Academic



- Press, New York, 1981.
- 12) S.W.Kim and J.Fejin, in "CRC Critical Reviews in Biocompatibility," Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, p. 215, 1985.
  - 13) H.B.Lee and J.D.Andrade, Trans. 3rd World Biomaterials Congress, Kyoto, Japan, p. 43, 1988.
  - 14) K.M.Yamada, Ann. Rev. Biochem., 52, 761, 1983.
  - 15) K.M.Yamada and K. Olden, Nature, 275, 179, 1978.
  - 16) J.D.Andrade, in "Surface and Interfacial Aspects of Biomedical Polymers, Vol. 1. Surface Chemistry and Physics," J.D.Andrade, ed., Plenum Press, New York, Chap. 5, 1985.
  - 17) B.D.Ratner, Ann. Biomed. Eng., 11, 313, 1983.
  - 18) M.P.Seah, Surface Int. Anal., 2, 222, 1980.
  - 19) T.A.Carlson, "Photoelectron and Auger Spectroscopy," Plenum Press, New York, Chap. 6, 1975.
  - 20) D.T.Clark and A.Dilks, J. Polymer Sci., Polymer Chem. Ed., 17, 957, 1979.
  - 21) J.H.Lee, "Interactions of PEO-containing Polymeric Surfactants with Hydrophobic Surfaces," Ph.D. Thesis, University of Utah, U.S.A., 1988.
  - 22) A.S.G.Curtis and J.Pitts, "Cell Adhesion and Mobility," Cambridge University Press, p. 357, 1980.
  - 23) R.O.Hynes, Sci. Amer., 254(6), 32, 1986.