

高等学校教材

# 生物 陶瓷材料

谈国强 苗鸿雁 宁青菊 夏傲 编



化学工业出版社

高等学校教材

# 生物陶瓷材料

谈国强 苗鸿雁 宁青菊 夏傲 编



化学工业出版社

·北京·

本书是作者教学和从事生物陶瓷材料研究的总结,为了使从事材料科学研究的工作者熟悉相关的医学知识,便于进行多学科间的相互交叉和渗透,本书首先介绍了生物学相关基础与生物相容性等方面的内容,围绕生物惰性陶瓷材料、生物活性陶瓷材料、生物可吸收陶瓷材料——磷酸钙、生物医用复合材料等方面进行论述。另外,对纳米生物医用无机材料和口腔材料的制备方法和应用也进行了阐述。

本书可作为材料科学领域各专业、环境工程专业、生物医学工程专业和临床医学专业的高年级本科学生和研究生生物材料学课程的教材,也可供相关科技人员阅读参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

生物陶瓷材料/谈国强等编. —北京:化学工业出版社,  
2006.9  
高等学校教材  
ISBN 7-5025-9459-0

I. 生… II. 谈… III. 生物材料-陶瓷-高等学校-  
教材 IV. TQ174

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第112123号

---

高等学校教材  
生物陶瓷材料

谈国强 苗鸿雁 宁青菊 夏傲 编

责任编辑:杨 菁

文字编辑:周 倜

责任校对:周梦华

封面设计:张 辉

\*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码100029)

购书咨询:(010)64982530

(010)64918013

购书传真:(010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

\*

新华书店北京发行所经销

北京市振南印刷有限责任公司印刷

三河市宇新装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 16 $\frac{3}{4}$  字数 435千字

2006年10月第1版 2006年10月北京第1次印刷

ISBN 7-5025-9459-0

定 价:29.80元

---

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责退换

# 前 言

生物陶瓷材料是用于对生物体进行诊断、治疗、修复或替换其病损组织、器官或增进其功能的材料。它是研究人工器官和医疗器械的基础，已成为材料学科的重要分支。

材料科学、生命科学和生物技术的发展，使得人类在分子水平上去认识材料和机体间的相互作用，构建生物结构和功能，使传统的无生命的材料通过参与生命组织的活动，成为有生命组织的一部分。生物材料科学将成为人类进入“生物技术世纪”的重要基础。生物材料研究内容为用于人工心脏、人工血管和人工心脏瓣膜的高抗凝血材料；用于人工骨、人工关节、人工种植牙的生物陶瓷和玻璃；用于骨科修补及矫形外科的钛及其合金；用于局部控制释放的药物载体的高分子材料；用于替代外科手术的缝合及活组织结合的生物黏合剂，以及血液净化材料等。

纳米技术与生物材料相结合便产生了纳米生物材料。纳米材料在生物活性、柔韧性以及强度等方面都和人体组织接近，将在颅骨、脊椎骨、颌骨、肋骨、髌骨、关节及喉管支架、穿皮器件与修复领域有着十分广阔的应用天地。

口腔材料已广泛地应用于口腔医学的各个分支领域，在口腔临床治疗过程中，尤其是口腔修复工作中，修复治疗效果在很大程度上更加依赖于各种口腔材料。口腔材料学已经逐渐发展成为一门独立的、具有自身学术价值和理论水平的基础学科。

生物陶瓷材料是在多门学科共同合作、互相渗透、互相借鉴的基础上，突破旧有学科的狭小范围而开创的一门新学科。需要材料学技术人员与生物和医学技术人员紧密结合，需要培养既懂材料学科又懂生物与医学的人才，只有这样才能从医学的需求出发，设计和研发具有活性的生物材料。

该教材是作者在陕西科技大学讲授生物陶瓷课程和从事生物陶瓷材料研究的总结，为了使从事材料科学研究的工作者熟悉相关的医学知识，便于进行多学科间的相互交叉和渗透，本书首先介绍了生物学相关基础与生物相容性等方面的内容，围绕生物惰性陶瓷材料、生物活性陶瓷材料、生物可吸收陶瓷材料——磷酸钙、生物医用复合材料等方面进行论述。另外，对纳米生物医用无机材料和口腔材料的制备方法和应用也进行了阐述。本书可作为材料科学领域各专业、环境工程专业、生物医学工程专业和临床医学专业的高年级本科学生和研究生生物材料学课程的教材，也可供相关科技人员阅读参考。

本书共6章，其中第1章、第2章、第4章由谈国强编写；第3章由宁青菊编写；第5章由夏傲编写；第6章由苗鸿雁编写。全书由苗鸿雁、谈国强统稿。

对在本书编写过程中提供帮助的孙正球、李宝娥、董敏等表示衷心的感谢，对书中所引用资料的作者表示感谢。

由于作者水平有限，本书难免存在缺点和错误，敬请专家和读者不吝指正。

编 者

2006年4月

# 目 录

<b>第 1 章 生物材料总论</b> .....	1
1.1 生物材料的发展 .....	1
1.2 生物医用材料 .....	6
1.2.1 生物医用材料的范围及要求 .....	6
1.2.2 生物医用材料的分类 .....	7
参考文献 .....	8
习题 .....	8
<b>第 2 章 生物学相关基础与生物相容性</b> .....	9
2.1 细胞结构与功能 .....	9
2.2 细胞外基质 .....	10
2.3 人体血液系统 .....	11
2.3.1 人体血液构成及性质 .....	11
2.3.2 血管组织 .....	15
2.4 人体组织液的构成及性质 .....	16
2.4.1 组织液的生成 .....	16
2.4.2 血液和组织液之间的物质交换 .....	16
2.5 人体骨骼系统与关节生物力学 .....	17
2.5.1 骨质与骨骼 .....	17
2.5.2 关节生物力学 .....	19
2.6 人体免疫系统与免疫细胞 .....	21
2.6.1 淋巴细胞、巨噬细胞与免疫 .....	22
2.6.2 吞噬细胞 .....	24
2.6.3 细胞因子 .....	25
2.7 生物相容性的概念和原理 .....	25
2.7.1 宿主反应 .....	26
2.7.2 材料在生物体内的反应 .....	35
2.7.3 生物相容性分类 .....	38
2.8 生物医用材料的生物相容性评价 .....	38
2.8.1 生物学评价项目的选择 .....	38
2.8.2 生物学评价与新材料研究 .....	39
2.8.3 生物学评价试验方法及特点 .....	40
2.8.4 生物相容性研究及评价展望 .....	40
参考文献 .....	41
习题 .....	42
<b>第 3 章 生物医用无机材料</b> .....	43

3.1 生物惰性陶瓷材料	44
3.1.1 氧化铝陶瓷	44
3.1.2 氧化锆陶瓷	52
3.1.3 复合氧化铝惰性生物陶瓷	58
3.1.4 金属碳化物和氮化物	62
3.1.5 玻璃陶瓷	62
3.1.6 碳素材料	65
3.2 生物活性陶瓷材料	68
3.2.1 生物活性玻璃	69
3.2.2 微晶化生物活性玻璃	75
3.2.3 可加工生物活性玻璃陶瓷	77
3.2.4 磷灰石	84
3.3 生物可吸收陶瓷材料——磷酸钙	96
3.3.1 生物可吸收材料的发展	96
3.3.2 磷酸钙(TCP)的结构和性质	97
3.3.3 磷酸钙陶瓷的制备方法	97
3.3.4 可降解吸收陶瓷的生物学特性	98
参考文献	102
习题	102
<b>第4章 生物医用复合材料</b>	<b>104</b>
4.1 生物医用复合材料概述	104
4.1.1 生物医用复合材料的概念	104
4.1.2 生物医用复合材料的分类	104
4.1.3 生物医用复合材料的特点	105
4.2 生物医用复合材料的界面与复合准则	106
4.2.1 生物医用复合材料的界面	106
4.2.2 生物医用复合材料的复合准则	108
4.3 生物无机与无机复合材料	110
4.3.1 生物无机与无机复合材料的成型、制备技术	111
4.3.2 生物无机与无机复合材料的种类及其性能、特点和应用	114
4.4 生物无机与有机高分子复合材料	122
4.4.1 生物无机与有机高分子复合材料制备成型技术	123
4.4.2 生物无机与有机高分子复合材料的种类及其性能、特点和应用	125
4.5 生物无机与金属复合材料	136
4.5.1 生物无机与金属复合材料制备成型技术	137
4.5.2 生物无机与金属复合材料的种类及其性能、特点和应用	137
参考文献	152
习题	154
<b>第5章 纳米生物医用无机材料</b>	<b>155</b>
5.1 纳米材料的概述	155
5.1.1 纳米科技和纳米材料	155

5.1.2	纳米生物材料的分类 .....	156
5.1.3	纳米生物材料的特性 .....	162
5.1.4	纳米生物技术及其国内外现状 .....	165
5.2	纳米材料的制备方法 .....	167
5.2.1	固相法 .....	167
5.2.2	液相法 .....	167
5.2.3	气相法 .....	172
5.3	纳米靶向给药和纳米药物载体 .....	174
5.3.1	纳米靶向给药 .....	174
5.3.2	纳米药物载体 .....	176
5.4	纳米 TiO <sub>2</sub> 颗粒材料 .....	184
5.4.1	纳米 TiO <sub>2</sub> 的性能 .....	184
5.4.2	纳米 TiO <sub>2</sub> 的应用 .....	185
5.4.3	纳米 TiO <sub>2</sub> 的制备 .....	189
5.5	结束语 .....	190
	参考文献 .....	191
	习题 .....	192
<b>第 6 章</b>	<b>口腔材料</b> .....	<b>193</b>
6.1	口腔材料概述 .....	193
6.1.1	发展历史 .....	193
6.1.2	口腔材料的种类 .....	194
6.1.3	口腔材料总性能 .....	195
6.1.4	口腔生物材料的研究发展趋势和领域 .....	200
6.2	烤瓷材料 .....	200
6.2.1	金属烤瓷材料 .....	200
6.2.2	牙科陶瓷材料 .....	209
6.2.3	全瓷修复材料及技术 .....	211
6.3	口腔种植材料 .....	215
6.3.1	口腔种植材料的相关概念 .....	215
6.3.2	口腔种植材料的分类 .....	215
6.3.3	口腔种植材料应具备的性能 .....	216
6.3.4	骨对生物材料的响应 .....	217
6.3.5	各类口腔种植材料 .....	220
6.3.6	植入体在口腔与颌面外科临床中的应用 .....	229
6.4	水门汀 .....	232
6.4.1	概念 .....	232
6.4.2	分类 .....	232
6.4.3	性能要求 .....	232
6.4.4	临床常用水门汀 .....	233
6.4.5	黏结剂 .....	244
6.5	引导组织再生材料在口腔领域的应用 .....	246

6.5.1 组织工程学 .....	246
6.5.2 组织引导材料 .....	247
6.5.3 膜引导组织再生 .....	248
参考文献 .....	255
习题 .....	259



# 第 1 章 生物材料总论

## 1.1 生物材料的发展

生物材料学是一个崭新的领域,但生物材料本身却有着古老的历史,只是它在当代才取得了快速的发展。追溯生物材料的历史,不得不提到人工器官。人工器官的研究实际上是个古老的命题。公元前约 3500 年古埃及人就利用棉花纤维、马鬃作缝合线缝合伤口。而这些棉花纤维、马鬃则可称为原始的生物材料。墨西哥的印第安人(阿兹台克人)使用木片修补受伤的颅骨。公元前 2500 年前中国、埃及的墓葬中就发现有假牙、假鼻、假耳。人类很早就用黄金来修复缺损的牙齿。文献记载,1588 年人们就用黄金板修复鄂骨。1775 年,就有用金属固定体内骨折的记载,1800 年有大量有关应用金属板固定骨折的报道。1809 年有人用黄金制成种植牙齿。1851 年有人报道使用硫化天然橡胶制成人工牙托和鄂骨。20 世纪初,高分子材料开始得到应用,许多人尝试用它做人体植入试验,但由于材料毒理反应,这些试验都失败了。1937 年,牙科医学中开始应用聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)。第二次世界大战期间,人们偶然发现崩入飞行员眼睛内的 PMMA 碎片不会引起较强的排异反应。随后,有人开始试验用聚乙烯塑料制造血管替代材料。1958 年,外科医生尝试用涤纶仿造动脉血管。20 世纪 60 年代初,用高分子聚乙烯和不锈钢制成的人工髋关节植入人体并取得成功。

20 世纪 60 年代末和 70 年代初,在美国 Clemson 大学举行的生物材料讨论会上“bio-material”一词开始被普遍采用。富于想象力的外科医生试图通过各种移植试验以发现有价值的材料,但常发现植入的材料会危及生命。通过“Clemson 讨论会”人们才知道,外科手术技术本身已不是主要的影响因素,需要研究的是植入材料的生物相容性。于是,工程师开始按医生的要求设计材料,科学家再研究生物相容性的本质,由此开始了多学科对生物材料的共同研究。同时,以生物材料为基础,还衍生出药物释放、生物传感器和人工器官的研究方向。至此,围绕生物材料,产生了一个新的学科。

目前,生物材料通常有两种定义。一种是指天然生物材料(biological materials),也就是由生物过程形成的材料,如结构蛋白(胶原纤维、蚕丝等)和生物矿物(骨、牙、贝壳等)。这种定义的内涵相当明确而固定。另一种是指生物医用材料(biomedical materials),其定义随着医用材料的快速发展而演变。20 世纪 80 年代末曾被美国 Clemson 大学生物材料顾问委员会定义为“与活体结合的人工非生命材料”是这种生物材料狭义定义的代表。随着人体植入材料发展到包括活组织如细胞体外繁殖长出的组织等,这种狭义定义已渐趋淘汰。1992 年,美国 J. Black 教授在他著名的《材料的生物学性能》教科书中,定义生物材料为“用于取代、修复活组织的天然或人造材料”。可以预见,随着组织工程的发展,这种生物材料的定义将逐渐增大生物过程形成材料的成分。这样,两种定义就会有越来越多的重叠。1997 年,美国 S. I. Stupp 教授在其发表在“Science”杂志上的论文中,就把生物材料定义为“活组织中的天然材料和用于修复人体的材料”。近年来,对生物材料学有重要影响的是组织工程的蓬勃发展。生物医用材料的传统概念是希望植入材料能在动物或人体内长期稳定地保持其替代组织的功能。而组织工程的思路是在人体组织缺损处植入可吸收的框架材料。组织细胞在框架内增殖,逐渐生长出该组织,同时框架材料逐渐降解,最后缺损处长出的是

人体自身的组织。因此，对框架材料提出的要求是给细胞及生长因子一个载体，而且要有与组织生长相匹配的降解速率。由于组织工程对所需的材料提出了不同于传统植入材料的要求，这也就给生物材料以新的发展空间。

随着社会文明进步、经济发展和生活水平的日益提高，人类对自身的医疗康复事业格外重视。与此同时，社会人口剧增，交通工具大量涌现，生活节奏加快，疾病、自然灾害、交通事故、运动创伤和工伤等的频繁发生以及局部战争等，造成人们意外伤害剧增。因此，发展用于人体组织和器官再生与修复的生物医用材料具有重大的社会效益。

高分子生物材料是生物医用材料中最活跃的领域，已能合成出具有优良性能的软、硬材料及药物控释材料应用到各个医学领域。但仍处于经验和半经验阶段，还没有能够建立在分子设计的基础上，除极少数品种已有生产之外，多数品种仍停留在实验室规模。

金属生物材料的发展相对比较缓慢，但由于金属材料具有其他材料不能比拟的高机械强度和优良的疲劳性能，目前仍是临床上应用最广泛的承力植入材料。医用钛及其合金，以及Ni-Ti形状记忆合金的研究与开发是目前在金属生物材料领域中的一个热点研究方向。研究表明，除了腐蚀、毒性等问题外，金属生物材料与人体组织的力学相容性较差。

生物陶瓷材料（包括热解炭等）由于其无毒、良好的生物相容性、耐腐蚀等优点，特别是生物体内可吸收的与骨组织生物相容性好的磷酸钙系无机材料，越来越受到重视。近年来，生物陶瓷材料的研究与应用于临床治疗取得重大突破。如在生物陶瓷取代人体关节、骨骼修复、药理功能与治疗癌症方面都有许多新的进展，有的已成功应用于临床治疗，取得疗效。人体是由诸多组织与器官组成的，当其中一部分由于病变、老化或意外事故而丧失功能时，为取代与修补此类器官与组织的功能，并能够与身体组织及体液连接使用，这就需要用到生物陶瓷材料。在20世纪70~80年代开始开发研制各种陶瓷材料，到20世纪90年代生物陶瓷材料已能真正应用于人体生物体的修复，已在临床现场取得重要成果。

(1) 用作人体关节的陶瓷材料 从1970年起，开始最初尝试以高纯度、高密度烧结氧化铝陶瓷置换过去金属制人工股关节骨头。在20世纪80年代后期，人们以部分烧结稳定氧化锆用作骨头取代烧结氧化铝材料，结果发现氧化锆显示出更高的机械强度与抗破坏韧性。到20世纪90年代时，氧化锆陶瓷骨头已被用于临床治疗。使用烧结氧化锆陶瓷，可以使骨头直径变细，从而也使骨臼盖变小，可以减少周围骨骼的切削量。在采用股关节模拟的子牛血浆做了磨损试验，证明氧化锆陶瓷制骨头比氧化铝陶瓷骨头具有更高的耐磨耗特性，成为新一代生物陶瓷材料。

(2) 生物活体陶瓷材料 不仅仅局限于有机高分子骨聚合物与金属材料，包括氧化铝与氧化锆在内，被埋植入人体骨缺损部位的人工材料，一般表现为被纤维性覆盖膜包围，而与周围骨骼相隔离的状态。这是由生物组织显示的极其自然的防御而造成的。因此，将人工骨材料固定在骨组织甚为困难。1970年以来，人们发现在人工骨材上有少量未被纤维组织覆盖膜包围，而是与骨组织直接连接并牢固结合在一起，它们是 $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ 系的生物玻璃（bioglass）及羟基磷灰石、磷灰石、硅灰石的晶体玻璃材料A-W。这类材料意味着由诱导与调节生理学活性可以设计出新的生物材料，亦称生物活体材料。接着，显示生物活体的陶瓷材料在20世纪80年代取得进展，到90年代已扩大了其临床应用范围。现在生物玻璃陶瓷因其高生物活性而用作人工耳小骨节，且也用于牙周病而失去的骨组织的修复。1982年研制出的晶体玻璃陶瓷材料A-W获日本政府批准使用。1991年开始以陶瓷骨A-W名称命名人工胫骨、人工椎体及骨骼补填材料，至今已达到了45000个用例。

在20世纪80年代后期，磷酸钙系陶瓷烧结羟基磷灰石和 $\beta$ -磷酸三钙（ $3\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$ ）作为骨骼补填材料开始上市销售。现在日本已形成磷质陶瓷、骨质陶瓷、骨质充填物、陶瓷

石等名称的微密体、多孔性、颗粒状等生物陶瓷材料，用于临床治疗。20世纪90年代发展起来的磷酸钙系列的人工骨制造技术，已有成系列的人工骨订货。其中在复杂形状的人工骨制品中，以适应特殊的患者专用的人工骨需求中，尤以头盖骨及颞面骨材为多。随着20世纪90年代计算机与医学计量技术的进步，按订货要求生产人工骨成为可能，出现了根据CT（计算机断层扫描术）图像而采用CAD/CAM（计算机辅助设计/计算机辅助制作）方法设计人工骨的方法。这种方法是将CT图像中骨轮廓的数据汇集，制成三维立体图像；在其中引入各截面缺损部分的预测线，然后再设计出缺损部位的三维预想曲面，提出缺损部位的数据；其后划出切削加工线，采用研磨机对烧成前的磷灰石进行磨削加工；在特定温度烧成后，即获得羟基磷灰石陶瓷材料。根据烧成工序与窑具的最佳适性，也可以解决烧成过程中出现的收缩及形状不均匀等问题。生物陶瓷材料与信息技术融合一起，在医学范围的应用将更加广泛。

(3) 用于手术现场的陶瓷人工骨 将生物陶瓷粉末与液体混合，在空气中放置几分钟后呈现膏状，经凝固与周围骨骼结合在一起，且呈现类似骨骼的力学性能。这种聚合物状人工骨材料仅使用注射器即可注入人体内，无须手术就可治愈骨骼缺损部位。此种生物活性陶瓷聚合材料的制备方法大致分为两种：其一是将磷酸钙与生物体活性玻璃粉末和有机高分子、单体混合；其二是将同一种粉末与无机磷酸盐水溶液或水混合。前者可以获得机械强度较高的固化体材料；后者机械强度较一般，不过在反应过程中pH在中性领域中不会有大的变动，基本上能获得仅由类骨磷灰石组成的固化体。譬如 $\alpha$ -磷酸三钙（ $3\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$ ）、磷酸一钙及一水化合物 $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ 、碳酸钙（ $\text{CaCO}_3$ ）的混合粉末或无水磷酸二钙（ $\text{CaHPO}_4$ ）及磷酸四钙（ $4\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$ ）的混合粉末中分别掺入磷酸钠水溶液，即可呈现几分钟的流动性，在10min之内含有碳酸根离子的羟基磷灰石析出并硬化。固体中的大部分材料在12h内转化为类骨磷灰石，并能够与周围骨骼相结合，可长期用作骨骼替代材料。目前采用注射膏状陶瓷材料以修复人体骨缺损部位的试验取得进步。日本于1999年批准使用以 $\alpha$ - $3\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$ 与磷酸四钙为主要成分的石膏材料。其后开始以“生命复活”商品名称上市出售。不过此种石膏的硬化体压缩强度仅为60~95Pa，目前尚不能使用于固定人工关节。人们希望将来会开发出机械强度更高的生物活性陶瓷材料。

(4) 药理功能陶瓷材料 目前，促进失去组织的再生或修复组织再生的医疗工学，以及依靠体外组织培养、再造脏器的组织工学等学科，备受人们关注。采取医疗工学与组织工学构筑生物体组织时，由于细胞、生长基因及细胞增殖的原场组成基础材料的3个要素至关重要。其中作为补助生物体组织再生的基础陶瓷材料，与使人工骨自身赋予骨形成促进及骨吸收缓和药理功能的试验亦正在进行。譬如使骨芽细胞活性化，以抑制碎骨细胞引起的骨吸收的生物体微量成分——锌引入磷酸钙中，促进骨形成的骨补充材料就能合成。生物玻璃及晶体化玻璃A-W溶出硅虽然含量小，但作为对骨形成有效且必备的微量元素而发挥作用。人们期待利用此类微量元素开发出具有药理功能的新一代生物陶瓷材料。

此外，采用生物陶瓷材料羟基磷灰石分极来控制生理学活性的新技术已经成功。日本的山下等人采用在加热条件下，将羟基磷灰石烧结体置于直流电场中的方法，成功地获得分极羟基磷灰石，分极的目的是即使返回室温条件下除去外部电场，羟基磷灰石也能长期保存达6个月以上的时间。这样将分极羟基磷灰石埋入生物体内时，就可以在局部电场下对生物体组织长期起作用。分极羟基磷灰石浸渍于虚拟体液中后，可以促进类骨磷灰石在负电荷被诱发的表面上生成，而在被正电荷诱发的表面它会受到抑制。根据动物试验，与诱发正电荷面比较，在诱发负电荷的羟基磷灰石面附近，骨芽状细胞活动旺盛，可以确认新生骨与材料结合良好。这些研究结果证明，控制好生物陶瓷的纳米结构，可以更多地提供生理学活性。

(5) 陶瓷材料治疗癌症 近年来,陶瓷材料治疗癌症引起人们的关注。在此之前,治疗癌症往往采用外科手术与化学疗法。采用外科手术时,许多器官一旦被切除就失去功能;化学疗法存在的问题是尚未研制出只是有效杀死癌细胞的抗癌药剂。化学疗法形成强烈的副作用,使患者承受巨大的负担。仅将患癌部位连续加热杀死癌细胞为目的的放射线疗法虽然仍在采用,但身体内部的癌细胞难以接受到足够的放射线,而且也容易使癌细胞附近的正常组织遭受损伤。因此多年来人们希望将放射线的发射源直接引导入体内深部的患癌部位,仅局部地对癌细胞进行放射线治疗以杀死癌细胞,同时又不损伤正常的组织。1987年美国科学家迪易等人研制出适用此目的的含钇硅酸锆玻璃陶瓷材料。 $^{89}\text{Y}$ 元素的天然存在率为100%,由于热中子的照射,可以转变为半衰期为64.1h的 $\beta$ 射线放射体 $^{90}\text{Y}$ 。由 $\text{Y}_2\text{O}_3$ 40%、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 20%、 $\text{SiO}_2$ 40%组成的玻璃陶瓷材料显示出优秀的化学稳定性,并且在接受中子照射时,Y以外的Al、Si、O等均不出现放射反应。所以,一旦采用熔融法制成此类玻璃,以粉末喷雾状进入火焰中,即可形成珍珠状外形。从其中选择出直径为20~30 $\mu\text{m}$ 的玻璃状微球,经过对微球进行热中子线照射, $^{89}\text{Y}$ 即转换成 $^{90}\text{Y}$ ,形成 $\beta$ 射线放射体。将钇硅酸锆微球通过插入肝动脉的导管而流入患癌肝脏中,其中大部分微球滞留于肝癌的毛细血管内,可以局部性直接以放射线照射癌细胞。另外,玻璃微球阻止为癌细胞提供营养补充的功能亦十分显著。这种抗癌玻璃陶瓷材料化学稳定性高,它几乎不会发生放射性 $^{90}\text{Y}$ 向正常人体组织移动的现象。从1991年开始,国际上加拿大及香港等地已经推广普及以玻璃状陶瓷微球治疗病人肝癌的治疗技术。

美国迪易等人发明的放射线治疗用陶瓷材料,在能够有选择对体内癌细胞进行放射线治疗方面,是一项划时代的成果。不过,由于 $^{90}\text{Y}$ 的半衰期仅为64.1h,治疗时间仍然短些。尤其从制成材料具备放射性后,到运用于治疗期间,放射能量会快速衰减,影响了治疗效果。现在发现与 $^{90}\text{Y}$ 同样具有 $\beta$ 射线放射效果,但放射时间更长,半衰期达到14.3天的放射性元素 $^{32}\text{P}$ 。 $^{32}\text{P}$ 与 $^{90}\text{Y}$ 同样是由热中子照射天然存在率为100%非放射性元素而获得的,但 $^{32}\text{P}$ 却是来自于P(磷)。因此,可以预测未来大量含有磷物质的陶瓷微球,将广泛用于放射线治癌用途。不过,含磷较多且化学稳定性高的陶瓷材料,往往难以采用通常的熔融法制成。因此,采用向化学稳定性优良的二氧化硅玻璃微球中注入离子的方法以引入大量的磷元素,或者采用在二氧化硅上涂敷磷酸钇( $\text{YPO}_4$ )的微球合成法应运而生。

采用陶瓷材料微球用于治疗癌症的研究,已经出现许多成果。由于人体内癌肿瘤部位血管欠发达,仅靠血流放热治癌的方法难以展开。根据相同的原理,癌肿瘤部位因供氧欠缺而不耐热,癌细胞在温度达到43 $^{\circ}\text{C}$ 时即呈现死亡。但正常人体的健康细胞直到加热到48 $^{\circ}\text{C}$ 亦能健康生存。因此,利用正常细胞与癌细胞之间的耐热差别,将癌细胞部位加热到43 $^{\circ}\text{C}$ 附近的温热疗法,作为有效的治癌疗法备受注目。

20世纪90年代初,日本的小久保等人为研究癌症温热治疗材料,合成出一种在交流磁场下发热的、含有摆渡磁体的晶体玻璃陶瓷材料。它是将40% $\text{Fe}_2\text{O}_3$ 、54% $\text{CaO}$ 和 $\text{SiO}_2$ 及3% $\text{B}_2\text{O}_3$ 、3% $\text{P}_2\text{O}_5$ 质量比组成的原料粉末,在1553 $^{\circ}\text{C}$ 熔融,再快速冷却,即可获得含有大量的 $\text{Fe}^{3+}$ 与 $\text{Fe}^{2+}$ 的玻璃陶瓷材料。把活性炭覆盖其上,再在1050 $^{\circ}\text{C}$ 加热处理后,直径约为200nm(纳米)的磁铁矿颗粒均匀分散在由 $\beta$ -硅灰石及 $\text{CaO}$ 、 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{B}_2\text{O}_3$ 、 $\text{P}_2\text{O}_5$ 系玻璃相组成的母组织中,形成晶体玻璃陶瓷材料。这种晶体玻璃陶瓷材料在显示活性的同时,亦呈现出饱和磁性32emu/g、保持力为120Oe $\bullet$ 的摆渡磁性。将此种晶体玻璃直径为2~3mm的颗粒植入家兔胫骨骨髓内,再以100kHz放置在300Oe交流磁场内时,兔皮质骨的外表面在

● 1Oe=79.5775A/m.

5min 内即被加热至 43℃。只要保持磁场，其温度将一直维持在 43℃。将这种材料移植入家兔骨髓内后，在经过 2 周时间长成的兔胫骨骨肿瘤中插入直径为 3 mm、长为 50mm 的晶体玻璃针，放置在交流磁场中，经过 50min 后，家兔骨髓内的癌肿瘤细胞已被全部杀死。从 20 世纪 80 年代后期开始研究的治癌陶瓷材料所发挥的作用及对它的期待，今后将更备受注目。

总之，生物陶瓷材料不仅可以挽救人的生命，而且在完善提高生活质量与丰富人类生活方面都有重要作用。与生物体有关的陶瓷材料的研究不仅包括生物体材料，也应包括生命感知、生物反应、生物工程等利用的材料，以及模拟生物体内反应的仿生材料法等形成的新型高性能陶瓷材料的合成。还有无机与有机复合体在常温常压下的合成等方面，都存在着广泛应用的可能。人类对 21 世纪生物陶瓷材料的期望是巨大的。

生物医用材料如此迅猛，主要动力来自于人口老龄化、中青年创伤的增多、疑难疾病患者的增加和高新技术的发展，其研究和产业化对社会和经济的重大作用正日益受到各国政府、产业界和科学界的高度重视。生物材料的研究与开发被许多国家列入高技术关键新材料发展计划，并迅速成为国际高技术制高点之一。美国国防部将生物材料列入 5 种高技术关键新材料发展规划。德国、日本、加拿大、法国、澳大利亚、韩国等国家和地区纷纷公布自己的生物材料研究计划，并以巨额投资来吸引人才或引导投资，以期能够在此领域内的世界性竞争中占一席之地。目前，美国、西欧、澳大利亚和日本均组建了十余个高级别多学科交叉的国家生物材料与工程中心。

纵观生物医用材料的发展热点，主要体现在以下几大方面。

(1) 纳米生物医用材料 纳米材料与技术在生物医药材料上应用前景广泛。所谓“生物导弹”即用磁性纳米材料定向载体，通过磁性导航系统将药物输送到病变部位释放，增强疗效。

纳米材料制备与性质研究的迅速进展，为其在生物技术、医学诊断与治疗方面的应用奠定了基础。纳米碳材料可显著提高碳人工器官及组织的强度、韧度等多方面性能；纳米高分子材料粒子可以用于某些疑难病的介入诊断和治疗；人工合成的纳米级类骨磷灰石晶体已成为制备纳米类骨生物复合活性材料的基础。

该领域的未来发展趋势为：纳米生物医用材料“部件”与纳米医用无机材料及晶体结构“部件”的结合发展，如由纳米微电子控制的纳米机器人；药物的器官靶向化；通过纳米技术使介入性诊断和治疗向微型、微量、微创或无创、快速、功能性和智能性的方向发展；模拟人体组织成分、结构与力学性能的纳米生物活性仿生医用复合材料等。

(2) 生物活性材料 生物活性材料是一类能在材料界面上引发特殊生物反应的材料，这种反应导致组织和材料之间形成化学键合。该概念是 1969 年美国 L. Hench 在研究生物玻璃时发现并提出的，进而在生物陶瓷领域引入了生物活性概念，开创了新的研究领域。经过 30 多年的发展，生物活性的概念在生物材料领域已建立了牢固的基础，如  $\beta$ -磷酸三钙可降解生物陶瓷等，在体内可被降解吸收并为新生组织所替代，具有诱出特殊生物反应的作用；羟基磷灰石由于是自然骨的主要无机成分，故植入体内不仅能传导成骨，而且能与新骨形成骨键合。在肌肉、韧带或皮下种植时，能与组织密合，无炎症或刺激反应；生物活性材料具有的这些特殊的生物学性质，有利于人体组织的修复，是生物材料研究发展的一个重要方向。

(3) 药物控释材料 药物控释材料大多数是高分子材料，包括天然高分子材料、半合成高分子材料和合成高分子材料，根据它们在体内是否降解分为非生物降解和可生物降解两种类型。当前非生物降解性控释材料大多是已商品化的产品，原料易得，并且其生理惰性和安

全性已被确定，因此是目前已商品化的药物控释制剂的主要原料，在今后相当长的时间内还不会完全被生物降解材料取代。生物降解高分子材料由于可降解，且不会在体内滞留，从而表现出用作药物载体的巨大潜力，受到极大关注，主要包括聚乳酸及其共聚物、聚氨基酸、脂肪族聚酯、聚膦腈和脂质体。

(4) 组织工程材料 组织工程是生物医学工程领域中一个快速发展的新方向，其核心是应用生物学和工程学的原理和方法来发展具有生物活性的人工替代物，用以维持、恢复或提高人体组织的功能。10余年来，软骨、骨、肌腱等组织再造的成功，已展示了其广阔的发展前景；血管、气管等复合组织的再生，标志着组织工程已由单一组织再造向复合组织预制迈出了重大的一步，而在胰腺、肝脏等组织再生研究中取得的突破性进展，更展示了人类有能力再生具有复杂组织结构和生理功能的器官。

当前在软组织工程材料方面的研究和发展主要集中在：研究新型可降解材料；研究用物理、化学和生物方法以及基因工程手段改造和修饰原有材料；研究材料与细胞之间的反应和信号传导机制以及促进细胞再生的规律和原理；研究细胞机制的作用和原理；研制具有选择通透性和表面改性的膜材；发展对细胞和组织具有诱导作用的智能高分子材料等。硬组织工程材料的研究和应用发展主要集中在碳纤维/高分子材料、无机材料（生物陶瓷、生物活性玻璃）、高分子材料的复合研究。

(5) 介入治疗材料 介入治疗材料包括支架材料、导管材料及栓塞材料等。置入血管内支架是治疗心血管疾病的重要方法，当前冠脉支架多为医用不锈钢通过雕刻或激光蚀刻制备，在体内以自膨展式、球囊膨展式或扩张固定在血管壁上。虽然经皮冠状动脉介入性治疗取得较好的成果，但经皮冠状动脉成形术6个月后再狭窄发生率较高（约30%），是介入性治疗面临的重要问题。近年的研究方向有药物涂层支架、放射活性支架、包被支架、可降解支架等。管腔支架大多采用镍钛形状记忆合金制备，有自膨式和球囊扩张式两类。主要用于晚期恶性肿瘤引起的胆道狭窄；晚期气管、支气管或纵膈肿瘤引起的呼吸困难的治疗，支气管良性狭窄等；不能手术切除的恶性肿瘤引起的食管瘘及恶性难治性食管狭窄等。

制作导管的材料有聚乙烯、聚氨酯、聚氯乙烯、聚四氟乙烯等。导管外层材料多为能够提供硬度和记忆的聚酯、聚乙烯等，内层为光滑的聚四氟乙烯。

栓塞材料按照材料性质可分为对机体无活性、自体材料和放射性颗粒3种。理想的栓塞材料应符合无毒、无抗原性，具良好相容性，能迅速闭塞血管，能按需要闭塞不同口径、不同流量的血管，易经导管运送，易得、易消毒等要求。更高的要求是能控制闭塞血管时间的长短，一旦需要可经皮回收或使血管再通。常用栓塞材料包括自体血块、明胶海绵、微胶原纤维、胶原绒聚物等。

21世纪是生命科学的世纪。基因组学和纳米生物医学技术仍是世界研究的热点，揭示人体组织、蛋白质结构和功能的研究也在升温，转基因技术和纳米技术日臻成熟，并逐步走向实用化，具有巨大科学应用前景的干细胞研究也备受各国关注。这些生命科学、生物技术和材料技术的进步和突破，为研发活性生物医用材料、仿生生物材料和组织工程材料提供了良好的机遇。

## 1.2 生物医用材料

### 1.2.1 生物医用材料的范围及要求

生物医用材料（biomedical material）是用于生物系统疾病诊断、治疗、修复或替换生物体组织或器官，增进或恢复其功能的材料。生物医用材料有人工合成材料和天然材料；有单一材料、复合材料以及活体细胞或天然组织与无生命的材料结合而成的杂化材料。生物医

用材料本身不是药物，其治疗途径以与生物机体直接结合和相互作用为基本特征。

生物医用材料是材料科学领域中正在发展的多种学科相互交叉渗透的领域，其研究内容涉及材料科学、生命科学、化学、生物学、解剖学、病理学、临床医学、药理学等学科，同时还涉及工程技术和科学管理的范畴。因此医用生物材料必须满足下面几项要求。

① 具有良好的生物相容性和物理相容性。

② 材料要无毒，不致癌，不致畸，不引起人体细胞的突变和组织反应。

③ 不会引起急性中毒、溶血、凝血、发热和过敏等现象。

④ 具有良好的生物稳定性，材料的结构不因体液的作用而变化，同时材料组成不引起生物体的生物反应。

⑤ 具有足够的强度和韧性，能够承受人体的机械作用力，所用材料与组织的弹性模量、硬度、耐磨性能相适应。

⑥ 具有良好的灭菌性能、加工性能，不因成型加工困难而使其应用受限制。

生物材料直接与生物系统结合，生物相容性和生物功能性是它的两个最基本特征，除了应满足各种生物功能和理化性质要求，生物材料毫无例外地必须具有与生物体的组织相容性，这是生物医学材料区别于其他功能材料最重要的特征。组织相容性要求生物医学材料不对生物体产生明显的有害效应，并且不会因与生物系统直接接合而降低其效能与使用寿命。

### 1.2.2 生物医用材料的分类

生物医用材料及其制品种类繁多，是由于不同学科的科学家从各自的研究侧面出发，有多种分类方法，形成种类繁杂的现象。通常情况下，可根据材料属性、功能、来源、使用部位、使用要求分类。

(1) 按材料属性分类 按材料的组成和性质分为医用金属材料、医用高分子材料、医用无机材料和医用复合材料。

① 医用金属材料 金属材料最早应用在医学领域中，主要包括不锈钢、钴基合金、钛及合金、钽及合金等。金属材料广泛应用于人工假体、人工关节、医疗器械、内固定材料等。

② 医用高分子材料 高分子材料是生物医用材料领域中最活跃的领域。自20世纪40年代高分子学说建立以来，高分子材料得到迅速发展，并以其优良的物理化学性能，应用到医学的各个领域。按其来源分为天然高分子材料和合成高分子材料。天然的如多糖类、蛋白质类，合成的聚氨酯、聚乙烯、聚乳酸、聚四氟乙烯、聚甲基丙烯酸系列等，用于人体器官、组织、关节、药物载体等。

③ 医用无机材料 无机材料虽然发展历史久远，然而广泛应用在医学领域中，还是在近30年。主要为生物陶瓷，包括氧化物陶瓷、磷酸盐陶瓷、生物玻璃、碳等。根据在生物机体中引起的组织反应和材料反应，分为惰性生物陶瓷，如氧化铝生物陶瓷；表面生物活性陶瓷，如磷酸钙生物陶瓷；可降解生物陶瓷，如 $\beta$ -磷酸三钙陶瓷等。

④ 医用复合材料 复合材料从广义上讲是不同种材料的混合或结合，克服单一材料的缺点，可获得性能更优的材料。其分类按基材分为高分子基、陶瓷基、金属基等；按增强体形态和性质分为纤维增强、颗粒增强、生物活性物质充填等；按生物体内材料与组织反应分为近于生物惰性、生物活性和可吸收生物医用复合材料。

(2) 按材料的功能分类

① 血液相容性材料 一切与血液接触的材料，应不致血栓形成和与血液不发生相互作用。主要包括聚氨酯/聚二甲氧硅氧烷、聚苯乙烯/聚甲基丙烯酸羟乙酯、含聚氧乙烯链的聚合物、肝素化材料、尿酶固定化材料、骨胶原材料等。应用于人工血管、人工心脏、血浆分离膜、血液灌流用吸附剂、细胞培养基材等。

② 软组织相容性材料 对于与生物机体组织非结合性的材料,如软性隐形眼镜片,要求材料对周围组织无刺激性和毒副作用;对于结合性的材料,如人工食道,要求材料与周围组织有一定黏结性,不产生毒副反应。此类材料包括聚硅氧烷、聚酯、聚氨基酸、聚甲基丙烯酸羟乙酯、改性甲壳素等。主要用于人工皮肤、人工气管、人工食道、人工输尿管、软组织修补材料等。

③ 硬组织相容性材料 硬组织生物材料主要用于生物机体的关节、牙齿及其他骨组织。包括生物陶瓷、生物玻璃、钛及合金、钴铬合金、碳纤维、聚乙烯等。

④ 生物降解材料 生物降解材料是一类在生物机体中,在体液及其酸、核酸作用下,材料不断降解被机体吸收或排出体外,最终所植入的材料完全被新生组织取代的天然或合成的生物医用材料。包括多肽、聚氨基酸、聚酯、聚乳酸、甲壳素、骨胶原/明胶等高分子材料。 $\beta$ -磷酸三钙则属于生物陶瓷可降解材料。主要用于吸收型缝合线、药物载体、愈合材料、黏合剂以及组织缺损用修复材料。

⑤ 高分子药物 高分子药物是一类本身具有药理活性的高分子化合物。可以从生物机体组织中提取,也可以通过人工合成、基因重组等技术,获得天然生物高分子的类似物,如多肽、多糖类免疫增强剂、胰岛素、人工合成疫苗等,用于治疗糖尿病、心血管病、癌症以及炎症等疾病。

### (3) 按材料来源分类

- ① 自体组织 如人体听骨、血管等替代组织。
- ② 同种异体器官及组织 用于器官移植。
- ③ 异种器官及组织 如动物骨、肾替换人体器官。
- ④ 天然生物材料 如动物骨胶原、甲壳素、纤维素、珊瑚等。
- ⑤ 人工合成材料 如各种人工合成的新型材料。

### (4) 按使用部位分类

- ① 硬组织材料 包括骨、牙齿用材料。
- ② 软组织材料 包括软骨、脏器用材料。
- ③ 心血管材料 包括心血管以及导管材料。
- ④ 血液代用材料 包括人工红血球、血浆等。
- ⑤ 分离、过滤、透析膜材料 包括血液净化、肾透析以及人工肺气体透过材料等。

## 参考文献

- 1 崔福斋,李艳,李恒德.国内外生物医用材料产业分析.新材料产业,2005,5
- 2 尹玉姬,李方,叶芬,姚康德.生物医用材料化工进展,2001,2
- 3 张兴栋.生物医用材料国际市场走势.新材料产业,2005,11
- 4 刘盛辉,郎美东.新一代生物医用材料.高分子通报,2005,12
- 5 李世普.生物医用材料导论.武汉:武汉理工大学出版社,2000
- 6 俞耀庭,张兴栋.生物医用材料.天津:天津大学出版社,2000
- 7 阮建明,邹俭鹏,黄伯云.生物材料学.北京:科学出版社,2004

## 习 题

1. 生物材料的定义是什么?
2. 生物医用材料必须满足哪几项要求?
3. 生物医用材料分几类?分类标准是什么?
4. 当前国际生物医用材料的发展热点是什么?



## 第 2 章 生物学相关基础与生物相容性

### 2.1 细胞结构与功能

细胞是一切生命物质的基本单元，正如砖块构成大厦一样，细胞构成人体的各种组织，继而构成各种器官。细胞理论的 4 个基本概念指：细胞是生命器官的基本结构性和功能性单元；器官的活力既与细胞个体相关，也与细胞集合体相关；按照补偿原则，细胞的生化活性由细胞特殊的亚结构控制；生命的延续是以细胞为基础的。细胞最明显的特征是结构复杂，化学成分主要由 C、H、O、N、Fe 等和其他微量元素组成。人体中大约有 200 种不同的细胞，它们具有各自的尺寸、形状和功能。细胞的形状反映了细胞的功能，如片状光滑内皮细胞致密排列于食道腔表面，防止细菌侵入。尽管细胞因各自的功能具有不同的种类，但细胞有着相似的结构。人体细胞由 3 个主要部分构成，即细胞膜、胞浆和细胞核。

(1) 细胞膜 (plasma membrane) 细胞膜把细胞内部与细胞外液分隔开，使细胞能相对地独立于环境而存在。细胞膜一方面维持细胞内的物质不会流散；另一方面细胞通过细胞膜进行物质和信息传递，完成物质代谢。细胞膜的功能还表现在它能够选择性允许某些物质或离子通过，又限制和阻止其他一些物质的进出，使细胞在进行新陈代谢的同时又能保持细胞内物质成分的稳定。细胞膜由极性磷脂分子和膜蛋白构成，极性磷脂分子的亲水端构成膜的内外两侧。膜蛋白由众多的表面蛋白和结合蛋白组成，它们几乎占膜质量的一半。膜蛋白的功能表现在识别和传递信号、输送物质和与其他蛋白结合，细胞间的结合是通过膜蛋白结合完成的。

(2) 胞浆 (cytoplasm) 胞浆通常不是只指细胞内液，它还包括各种细胞器和胞内质粒 (inclusions)，物质代谢和能量代谢在细胞器中完成，蛋白质合成也在细胞器 (高尔基复合体等) 中完成。胞内质粒包括糖和脂质体，它们不是功能性单元。细胞内液为半透明胶体物质，中间含有丰富的蛋白质、盐、糖、金属离子和电解质等。

(3) 细胞核 (nucleus) 细胞核是遗传基因库，存放遗传信息。人体细胞 (除成熟的红细胞之外) 至少有一个细胞核，有些细胞含有多个核，如破骨细胞等。细胞核提供各类蛋白质模版，由 RNA (核酸) 进行转录后，进入高尔基复合体合成，得到维持生命运动所需的蛋白质。核酸分子由碱基以互补配对方式构成。

(4) 自噬性溶酶体 (autophagolysosome) 自噬性溶酶体的作用底物是内源性的，即来自细胞内衰老和崩解的细胞器或局部细胞质等。它们由单层膜包围，内部常含有尚未分解的内质网、线粒体和高尔基复合体或脂类、糖原等。正常细胞中的自噬性溶酶体在消化、分解、自然更替一些细胞内的结构上起着重要作用。当细胞受到药物作用、射线照射和机械损伤时，其数量明显增多。在病变的细胞中也常可见到自噬性溶酶体。

(5) 溶酶体 (lysosome) 溶酶体为细胞内的另一种细胞器，外被以单层膜，内含多种酸性水解酶，能分解各种内源性或外源性物质，称为细胞内的消化器官。当溶酶体与细胞内的自身产物或由细胞摄入的外来物质相互融合时，便形成吞噬性溶酶体。吞噬性溶酶体又可根据其作用底物的来源不同分为自噬性溶酶体和异噬性溶酶体两种。

(6) 异噬性溶酶体 (heterophagolysosome) 异噬性溶酶体的作用底物是经由细胞的吞