

无机 生物材料学

Wuji
Shengwu Cailiaoxue

● 汤顺清 毛 萱 编著

华南理工大学出版社

无机生物材料学

汤顺清 毛 萱 编著

华南理工大学出版社

·广州·

图书在版编目 (CIP) 数据

无机生物材料学/汤顺清, 毛萱编著. —广州: 华南理工大学出版社, 2008.10
ISBN 978-7-5623-2895-7

I. 无… II. ①汤… ②毛… III. 无机材料: 生物材料 IV. Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 116537 号

总发行: 华南理工大学出版社 (广州五山华南理工大学 17 号楼, 邮编 510640)

营销部电话: 020-87113487 87110964 87111048 (传真)

E-mail: z2cb@scut.edu.cn

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

责任编辑: 吴兆强 吴翠微

印刷者: 佛山市浩文彩色印刷有限公司

开本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 12.5 字数: 312 千

版次: 2008 年 10 月第 1 版 2008 年 10 月第 1 次印刷

印数: 1~2000 册

定价: 25.00 元

版权所有 盗版必究

前 言

生物材料学是生物医学工程学的支柱之一。它涉及基础化学、材料学、生化与分子生物学、基础与临床医学、药学、工程力学等多个学科，因此从事上述各个学科的人都有可能研究和应用中涉及生物材料，或直接从事生物材料方面的工作。生物材料正经历从传统的 bioMATERIALS（即关注材料特性的生物医学应用），到 BIOMATERIALS（即材料特性与生物医学功能并重），再到 BIOMaterials（即重点关注材料生物学效应）的转变。对具有生物学效应材料的追求，是生物材料发展的新进展，这也是材料生物学（material biology）的主要内容。发展材料生物学的意义是通过还原构建生物体材料的生物学形成过程和规律，获得模仿人体组织形成过程的思路，更好完成组织再生修复。从国内外现状来看，目前研究正从普通生物材料的修修补补，延伸到具有特殊生物学效应的材料的发掘或对现有材料的特殊改造，从而获得生物学效应的新材料，更好地为组织再生提供支架。可以说，生物材料的发展与生物学、医学的联系越来越紧密，越来越复杂。但材料作为基础，系统掌握有关材料学的知识体系对于初学者来说非常必要。

我们知道，国内有关生物材料学的著作不下 10 种，如顾汉卿、徐国风教授主编的《生物医学材料学》，李玉宝教授主编的《生物医学材料》，阮建明教授主编的《生物材料学》等，这些书编写的主要特点是由众多生物材料领域专家根据自己独到的研究工作各自撰写章节，然后组合起来。这无疑是深入了解和掌握生物材料学知识非常好的专业书籍。但由于生物材料内容繁多，作为本科层次的教材，首先是在系统的材料学基础知识之上，介绍典型生物材料的制备、结构、性能与应用，而不是一开始就切入各种生物材料的制备、特性及应用。本书因应以生物材料为主的生物医学工程本科专业教学的需要，结合自己的部分研究工作和教学体会，试图从材料学的角度将生物材料学的基础体系呈现给学生。考虑到生物材料学内容多，我们将它分为有机生物材料学 and 无机生物材料学两大部分，本书主要介绍无机生物材料学，构建的无机生物材料学的知识体系包括固体材料的物理化学基础，生物材料的表面和本体、生物相容性表征方法，以及无机生物材料的制备、结构与性能、医学应用。本书涉及的无机生物材料包括无机非金属材料（生物陶瓷、生物玻璃、骨水泥），金属材料（汞齐及贵金属合金、不锈钢、钴基合金、钛合金、镁合金等），碳基生物材料，复合生物材料（以无机生物材料为主）。本书在介绍各类生物材料的章节末尾，亦不揣浅陋，试图跟踪、体现各类无机生物材料研究存在的瓶颈、发展趋势，以期对初学者深入探讨相关专题略微指示路径。

在此要特别提及的是，就“无机生物材料学”而言，《生物陶瓷》（李世普，陈晓明编著，1989）、《现代功能陶瓷》（徐政，倪宏伟编著，1998）等著作中有很多精彩的篇章，其中他们对氧化铝等典型生物陶瓷的一些经典论述直接编入本书部分章节；另外，本书引用了很多文献，在此对相关文献著者表示谢意！

考虑到受个人知识背景的限制，不可能管窥生物材料学的全部，故书中错误在所难

免，也期望广大专家学者不吝意见和建议，以便完善我们的工作。

本书第一、三~七章由汤顺清研究员撰写，第二章由毛萱副研究员撰写。并承蒙华南理工大学出版社吴兆强副编审的大力帮助，在此亦深表感谢。

作者联系方式：tshunqt@jnu.edu.cn.

作者于暨南园
2008年7月30日

目 录

第一章 生物医学工程与生物材料	(1)
1.1 生物医学工程与生物材料	(1)
1.2 生物材料的定义与分类	(1)
1.3 生物材料的研究和发展状况	(2)
1.4 生物材料的发展机遇与挑战	(7)
1.5 无机生物材料学的研究体系及学习方法	(8)
参考文献	(9)
第二章 固体材料的物理化学	(11)
2.1 晶体学基础	(11)
2.1.1 空间点阵	(11)
2.1.2 晶胞	(12)
2.1.3 晶系和布拉维点阵	(13)
2.1.4 晶向指数和晶面指数	(13)
2.1.5 晶面间距	(17)
2.1.6 晶体结构的几何特征	(17)
2.1.7 晶体的对称性	(19)
2.1.8 固体材料中的键合	(21)
2.1.9 几种典型无机非金属材料的晶体结构	(24)
2.2 晶体的缺陷	(27)
2.2.1 晶体的点缺陷	(27)
2.2.2 晶体的线缺陷、面缺陷和体缺陷	(29)
2.3 固态相图和相变基础	(32)
2.3.1 相律	(33)
2.3.2 固态相图的基本类型	(33)
2.3.3 相图实例分析——铁碳相图	(37)
2.3.4 固态相变	(39)
2.3.5 典型固态相变	(40)
参考文献	(42)
第三章 生物材料的表征方法基础	(44)
3.1 表面（或界面）分析技术	(46)

3.1.1	电子显微镜	(46)
3.1.2	原子力显微镜	(48)
3.1.3	激光扫描共焦显微镜	(49)
3.1.4	电子能谱	(49)
3.1.5	电子探针 X 射线显微分析 (电子探针微区分析)	(55)
3.2	本体分析技术	(56)
3.2.1	X 射线衍射	(56)
3.2.2	热分析	(57)
3.2.3	力学性能试验	(64)
3.2.4	粒度、粒径、孔度分析	(69)
3.2.5	原子光谱分析	(70)
3.2.6	分子光谱分析	(70)
3.2.7	色谱分析	(72)
3.2.8	元素分析	(73)
3.3	生物相容性试验	(74)
3.3.1	血液相容性试验	(76)
3.3.2	组织相容性试验	(79)
	参考文献	(88)
第四章	无机非金属生物材料	(90)
4.1	生物陶瓷	(92)
4.1.1	氧化铝陶瓷	(95)
4.1.2	其他氧化物生物陶瓷	(99)
4.1.3	羟基磷灰石陶瓷	(100)
4.1.4	β -磷酸三钙陶瓷	(108)
4.1.5	珊瑚	(110)
4.1.6	偏硅酸钙陶瓷	(112)
4.1.7	其他生物陶瓷	(112)
4.2	生物玻璃	(113)
4.3	骨水泥	(119)
4.3.1	无机粉末为主的骨水泥	(120)
4.3.2	无机粉末/有机物共混水泥	(123)
4.4	无机非金属生物材料的发展前景	(124)
	参考文献	(124)
第五章	金属生物材料	(130)
5.1	金属生物材料的基本性能	(130)
5.1.1	金属和合金的概念	(130)
5.1.2	金属材料的加工	(131)

5.1.3 金属生物材料的生物相容性	(131)
5.2 金属生物材料的制备、结构与性能及医学应用	(133)
5.2.1 汞齐及其贵金属合金	(133)
5.2.2 不锈钢材料	(138)
5.2.3 钴基合金	(140)
5.2.4 钛及其合金	(141)
5.2.5 镁基合金	(146)
5.2.6 钽金属	(148)
5.2.7 其他合金材料	(148)
5.3 金属生物材料的发展趋势	(148)
参考文献	(149)
第六章 碳基生物材料	(153)
6.1 碳纤维	(154)
6.2 碳纤维增强碳材料	(159)
6.3 碳纤维增强树脂	(160)
6.4 活性炭及其纤维	(164)
6.5 热解同性碳	(166)
6.6 金刚石与类金刚石	(168)
6.7 碳基生物材料存在的问题	(170)
6.8 碳基生物材料的发展前景	(171)
参考文献	(171)
第七章 复合生物材料	(174)
7.1 金属基复合生物材料	(176)
7.1.1 金属基体改性复合生物材料	(176)
7.1.2 金属基体表面涂层	(178)
7.2 无机非金属基复合生物材料	(183)
7.2.1 无机非金属生物材料的基体改性	(184)
7.2.2 无机非金属基体表面涂层	(186)
7.3 有机高分子基复合生物材料	(186)
7.3.1 有机高分子与无机增强材料复合	(187)
7.3.2 无机颗粒弥散于有机高分子基体	(187)
7.4 复合生物材料的发展趋势	(189)
参考文献	(189)

第一章 生物医学工程与生物材料

生物材料很少像现在这样得到产业界、高校、医疗单位、研究检测等机构的重视，究其原因：一方面，材料作为物质基础，与人的生命息息相关的生物学、医学、药学领域越来越需要它的帮助和参与；另一方面，材料学研究向特殊功能材料——生物材料领域延伸，以拓展它的价值。由于不同学科背景的研究者对生物材料的探究出发点不同，导致生物材料研究领域在近 20 年的急剧扩展，对它的界定越来越模糊，因此很难准确表述它的定义。生物材料作为一种特殊的功能材料，对它的材料学特性只做基本要求，或者说大多采用研究成熟的材料，而更注重它的生物学、医学功能，因此从这一角度来看，更适合把它归类于生物医学工程学分支而非材料学分支。

1.1 生物医学工程与生物材料

生物医学工程学 (biomedical engineering, BME)，是运用自然科学与现代工程技术的原理和方法，从多层面上研究生物体，特别是人体的结构、功能和有关生命现象，研究人类疾病的预防、诊断、监护、治疗、保健、康复及与生命健康有关的人工材料、制品、仪器和系统的理、工、医相结合的边缘学科。它包括组织与细胞工程、人工器官、生物材料、生物力学、生物传感器、生物信号处理、生物医学电子学、生物阻抗、激光生物医学、医学影像、灌注与功能成像、微系统——微米纳米技术、模拟与建模、介入诊疗技术、生物遥感、生物磁学、心血管系统、设备与动力学、家庭护理技术智能仪器、计算机医学应用、医学信息、医学专家系统、医用机器人、监护技术、生理系统分析、心血管动力学、电疗、临床工程、保健技术、康复技术、残疾人技术帮助、实验室检验设备等内容。而且随着工程学、生物学、医学等学科的发展，其内容不断扩展。从生物医学工程众多研究领域来看，生物材料作为物质基础，其重要性不言而喻，不管是直接用于人体器官替代或部分功能恢复，还是借助于材料实现装置、设备、信号作用于人体，都离不开一类功能材料——生物材料。

1.2 生物材料的定义与分类

生物材料 (biomaterial) 研究领域的急剧扩大，导致对它进行准确的定义非常困难。生物材料的定义很多，归纳起来可概括为：生物材料是一类用于人工器官修复、理疗康复、诊断、检查、治疗疾病等医疗保健领域，对人体组织、血液等不致产生不良影响的功能材料。生物材料的发展已经有非常长久的历史，自人类认识和了解材料开始，就有了生物材料端倪。早在公元前 3500 年，古埃及人就利用棉花纤维、马鬃做缝合线；16 世纪开始用黄金板修复颧骨，用陶材做齿根，用金属固定骨板和作为种植牙等。随着医学的发展、

人类对健康的不断追求，以及材料学的进步，尤其是新型材料的研究开发成功，为生物材料的研究与应用提供了极大的发展机会，如 20 世纪 40 年代高分子材料的大力发展，促进了高分子材料在医学领域的广泛应用；银汞合金、不锈钢、钛合金、钴基合金等金属材料的应用，使硬组织的重建、修复得到了大力发展；20 世纪 70 年代发现钙磷系生物陶瓷和玻璃的特殊骨生物活性后，硬组织修复、替换材料进入新的发展时期（表 1-1）。目前可以说从人体天灵盖到脚趾骨，从内脏到皮肤，从血液到五官，除了脑以及部分内分泌器官外，都可用人工器官（生物材料及其装置）来代替。生物材料的分类有多种方法，但都不能有效地将所有生物材料完全分类。本书采用最简单的方法，沿用有机化学和无机化学的概念，把它分为有机和无机两大类生物材料，其中无机生物材料（inorganic biomaterial）包括无机非金属生物材料、金属生物材料、碳基生物材料和复合生物材料（以无机材料为主体）；有机生物材料（organic biomaterial）包括天然或合成高分子生物材料、复合生物材料（以有机材料为主体）。

表 1-1 生物材料的发展简史

出现时期	材 料	出现时期	材 料
公元前 3500 年	棉纤维、马鬃（缝线）、木炭	1934 年	聚甲基丙烯酸甲酯
公元前	石头、陶土、象牙	1935 年	钴基合金
1565 年	金	1951 年	钛
1775 年	黄铜	1962 年	氧化铝陶瓷
1828 年	银	1960 年~	碳材料
1829 年	白金	1976 年	碳纤维
1860 年	防腐剂	1970 年~	羟基磷灰石、磷酸三钙
1902 年	钽	1972 年	生物玻璃
1912 年	不锈钢		

生物材料已经得到大力发展，那么进入 21 世纪生物材料学还会有新的突破吗？是否因科技水平提高，特别是一些新生物医学途径的发展和技术完善，如克隆，而对生物医学工程产生根本影响，最终放弃生物材料的研究与应用？要回答这些问题，首先要了解生物材料的过去、现在及未来的发展状况，然后了解科技发展对其发展提供的机遇和产生的冲击。下面具体讨论生物材料的研究和发展状况，并提出学习、研究生物材料的基本方法。

1.3 生物材料的研究和发展状况

根据材料与人体组织的作用情况，生物材料的发展可粗分为三个阶段：①生物惰性材料阶段，材料与植入区组织之间无相互作用，它们的界面清晰。②生物活性化材料阶段，材料与组织亲和性改善，材料与组织的界面间相互作用、相互渗透；材料整体与组织的生物力学等顺应性增强。③组织再生用生物材料阶段，不仅材料与组织的亲和性好，而且材料作为支架能在引导组织再生的过程中不断降解，最终获得结构和功能恢复或部分恢复的自体组织。

1. 生物惰性材料

生物惰性材料是指对人体组织化学惰性，能恢复组织或器官的功能或部分功能，在应用过程中不致产生不利于功能发挥和影响周围组织的反应，特别是与组织接触或短（长）时间不产生炎症或凝血现象，无急性毒性或刺激反应，一般无补体激活产生的免疫反应的一类生物材料。由于早期人们对这类材料的性能不甚了解，应用处于“摸索”阶段，“凑合”着使用；后来随着对材料性能的深入了解，通过改性后其应用才日益广泛起来。

目前生物惰性材料的主要品种有非降解性金属材料、无机非金属材料、碳基材料、有机高分子材料及复合材料。金属材料包括不锈钢、钛、金、银等基体金属及钴、镍、钽、银-汞等合金；无机非金属材料主要有氧化铝、氧化锆、氧化硅、氧化镁、氧化钛、铝酸钙等陶瓷材料；碳基材料包括碳纤维、碳纤维增强碳、低温热解同性碳等；有机高分子材料品种多，应用广泛，包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯腈、聚甲基丙烯酸 β -羟乙酯、聚氨酯、硅橡胶、天然橡胶、聚砜纤维、聚丙烯中空纤维、吸附树脂等；复合材料主要有纤维增强聚合物材料或金属-陶瓷复合材料及其涂层材料。这些材料可用于人工血管、人工角膜、人工瓣膜、人工心脏及心脏辅助设备、心脏补片、人工晶状体、人工中耳骨、人工食道、喉、乳房、肾、肝、胰、胆管、输尿管、阴茎、皮肤、承力骨、颅骨、关节等软（图1-1）、硬组织（图1-2），以及医疗辅助设备如医用插管、输液管、输血管、手套、避孕套、绷带、止血海绵、组织粘结剂等。

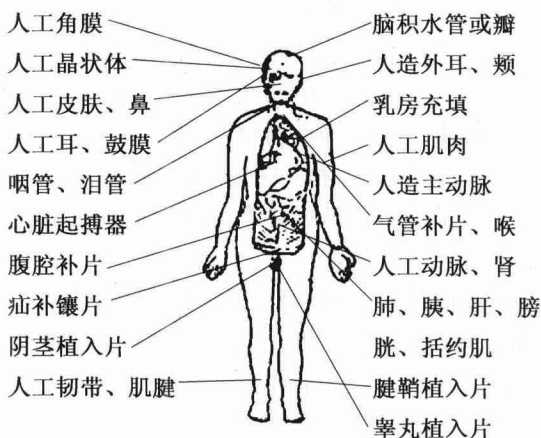


图 1-1 生物材料在软组织中的应用

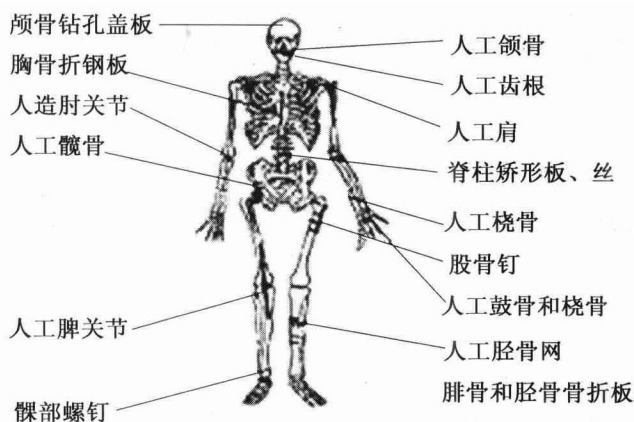


图 1-2 生物材料在硬组织修复中的应用

由于生物惰性材料性能可靠，批量化生产工艺成熟，相对成本低，就目前商品化和普及应用水平看，尤其是医学的目的从治病救人转轨到预防保健过程中，需要大量常用人工器官（生物材料）为主体的医疗器械，使其在相当长一段时间内在应用方面占主导地位。绝大多数生物惰性材料构成的器官只起辅助功能或部分生物功能，大多“凑合”着使用。生物

惰性材料由于长期不与人体组织发生相互作用，始终作为异物而存在，因而产生诸多问

题：如何与受体长期连接、固定？如何全面恢复原有组织的功能？随着医学水平的提高以及人们生活质量的改善，对生物材料的性能要求不会停留在“凑合”着使用阶段，即仅仅部分功能恢复，而向更高层次——生物活性材料或可再生组织支架材料过渡。

2. 生物活性化材料

生物惰性材料植入体内长（短）时间与组织相容，恢复组织部分功能，但满足不了人们对组织或器官功能全面恢复的需求。医学的发展和人们对完美生活质量的追求，推动了生物材料的发展。除新型生物材料及其改性物不断涌现外，主要表现在关注原有生物惰性材料所制成的人工器官和医疗器械在使用过程中与组织或血液产生的界面反应，通过表面活性化改性获得生物相容性更好的材料。其次是对生物惰性材料基体改性，获得生物力学性能等更适应人体需要的材料。通过对现有广泛应用生物惰性材料的改性，得到生物活性材料，更容易获得市场的认可。

生物惰性材料的活性化，即在不破坏原有材料性能的基础上，主要通过表面改性设计使材料在长期使用过程中与组织亲和性好，不产生炎症反应、凝血、畸变，甚至癌变等反应。研究的重点是抗凝血材料的设计。抗凝血材料设计思路有以下几点：

（1）在生物惰性材料表面引入活性药物如肝素、尿激酶、前列腺素等或类肝素化，这种方法的关键是以物理或化学方法引入高抗凝血活性物质，在使用过程中材料表面维持一定量的抗凝血活性药物。

（2）表面接枝亲水性分子链或完全钝化处理。接枝亲水性分子链是疏水高分子生物材料活性化的一大内容，主要方法是在惰性材料表面接枝聚氧乙烯或甲基丙烯酸 β -羟乙酯等亲水链，使材料在体液或血液环境中表面亲水性大大增强。表面钝化则是在材料表面覆盖白蛋白，抑制血小板在基材上的沉积，使凝血反应难以发生；或设计类金刚石表面，使材料表面不会引起任何溶血和补体激活现象，该表面具有机械、热、化学和生理环境下长期稳定等优点，曾被认为是具有发展潜力的抗凝血材料。

（3）设计表面微相分离结构也是材料生物活性化的内容。微相分离是血管壁内皮的结构特征，即亲水糖链和疏水脂质体形成两相镶嵌结构，模仿这类结构可望改善材料的抗凝血性，目前主要通过共混或共聚方法在聚合物如聚氨酯表面引入微相分离结构，值得注意的是微相分离结构对材料抗凝血性能提高的机制还没有完全弄清楚，因而制约了该方法的研究和应用。

（4）材料表面接枝或共混蛋白质或氨基酸等物质，可望产生较好的相容性，这主要是基于蛋白质、氨基酸或核酸与细胞有好的亲和性；或者利用天然高分子如甲壳糖、胶原、明胶、蛋白微丝等生物材料的抗凝血性能和组织亲和性优于一般的生物材料的特性，将它们与生物惰性材料共混改性，关键在于一系列处理过程中如何维持这些天然材料的结构和功能，最终发挥它们的作用。

（5）表面设计液晶结构，使材料表面产生类似于细胞表面液晶态的物理结构。研究初步证明，表面液晶结构的形成有利于材料抗凝血性能的提高。

另外，在骨替换材料表面涂层生物活性材料或进行复合材料设计，如在金属基体材料表面喷涂羟基磷灰石、磷酸三钙等生物相容性好的材料，使惰性金属骨替换材料与宿主骨组织长期相容。通过对金属材料基体改性，获得生物力学顺应性骨组织替换材料。这类工作以钛合金基体为研究对象，使其模量与人体骨更匹配，如通过钛与锆、钼、铌形成合金

得到模量为 83 GPa 的 TLE (Ti - Zr - Mo - Nb) 合金；引入锡可得到模量为 44 GPa 的 TLM (Ti - Zr - Sn - Mo - Nb) 合金，这与人胫骨 34 GPa 的模量非常接近。总之，在生物惰性材料的基础上，通过表面或基体改性，使材料与组织间界面反应，提高亲和性，然而这种活性化不能从根本上解决替换材料与宿主的长期相容性、组织的功能完全恢复等问题。

3. 组织再生用生物材料

生物惰性材料活性化毕竟不能改变材料的基本结构，这为材料的长期使用留下隐患。同时，器官是一个复杂的系统，不可能用材料来模仿其大部分或全部功能。因此在器官（或组织）供体来源非常有限的情况下，如何在体内再生组织或器官，甚至在体外培养出与人体组织结构和功能完全相同的人工组织供手术使用，是医学界和生物医学工程学界追求的目标之一。再生医学（regenerative medicine）和组织工程（tissue engineering）的发展为这一目标的实现提供了可能。

再生医学从字面上讲是关于部分或全部缺损的人体组织在位再造的医学，这一过程随组织的不同有多种方法或途径完成。它的典型特征是个体化操作，不适宜工程化进行大规模生产。由于内容非常广泛，难以准确定义。再生医学是利用生物学、医学及工程学的理论方法创造丢失或功能损害的组织和器官，使其具备正常组织和器官的结构和功能。再生医学的概念有广义和狭义之分。从广义上讲，再生医学可以认为是一门研究如何促进创伤与组织器官缺损生理性修复以及如何进行组织器官再生与功能重建的新兴学科，可以理解为通过研究机体的正常组织特征与功能、创伤修复与再生机制及干细胞分化机理，寻找有效的生物治疗方法，促进机体自我修复与再生，或构建新的组织与器官以维持、修复、再生或改善损伤组织和器官功能。从狭义上讲，是指利用生命科学、材料科学、计算机科学和工程学等学科的原理与方法，研究和开发出用于替代、修复、改善或再生人体各种组织器官的材料和信息技术，其技术和产品可用于因疾病、创伤、衰老或遗传因素所造成的组织器官缺损或功能障碍的再生治疗。在再生医学实施过程中，除了种子细胞和生长因子外，特别是大面积、大体积组织或器官往往需要有材料作为支架完成修复过程，如大面积皮肤深度烧伤，超过 3 cm 的骨缺失等；或者需要材料介导修复过程，如基因靶向转染治疗等。在这点上来说，生物材料发挥非常重要的作用。那么组织再生用生物材料应具备哪些性能呢？①无毒，具有良好的生物相容性；②有适当的降解速度，在组织形成过程中材料降解并被吸收或被排出；③具有可加工性，尤其是能形成三维结构并有较大的孔隙率，以便细胞进行营养物质传输、气体交换、废物排泄；④具有良好的材料-细胞界面，细胞按一定形状生长，有利于细胞粘附、增殖、激活细胞特异基因表达等。目前应用于组织再生研究的生物材料包括可降解性天然或合成高分子材料以及降解型生物陶瓷或生物玻璃、骨水泥等。

天然可降解性高分子材料主要有胶原、明胶、甲壳糖、毛发、海藻酸、琼脂糖、血清纤维蛋白、透明质酸等。该类材料最大优点是降解产物易于被吸收而不产生炎症反应，但力学强度低，尤其是力学强度与降解性能间存在反对应关系，即高强度源于相对高分子质量或交联反应，导致降解速度慢，难以满足组织构建所需高强度、快速降解的要求。

合成可降解性高分子材料是目前组织再生用生物材料的主要研究对象，其中以聚交酯系列材料为主，如聚乳酸、聚乙醇酸及其共聚物，还有聚环氧丙烷、聚原酸酯等，这类材料的降解速度和强度可调，容易塑型和构建高孔隙度三维支架，因此得到了广泛应用。但

这类材料本质缺陷在于其降解产物集中释放，会使培养环境酸度过高而容易产生炎症反应。另外，该类材料对细胞亲和性差，往往需要物理方法或加入某些外源因子才能粘附一定量的细胞，影响组织再生。

20 世纪 70 年代发现的钙磷系生物陶瓷、生物玻璃、骨水泥，如羟基磷灰石、 β -磷酸三钙、珊瑚；Hench 教授发明的含硅生物玻璃（45S5）以及可降解性钙磷骨水泥等。这类材料与人体骨组织的无机成分有类似的化学组成，材料抗压、抗折强度与人骨接近，植入后与组织、细胞亲和性良好，降解产物形成有利于细胞增殖的微碱性环境，并诱导成骨细胞的长入，使植入组织骨化，一段时间后植入材料转化为正常骨组织。但存在大体积、复杂构件加工困难、形成的支架孔隙率低等缺点，影响它们的大规模应用。

目前针对这些材料的缺点，通过复合的方法取长补短，是现阶段组织再生用生物材料研究寻求突破的必经之路。研究较多的复合体系是聚乳酸-羟基磷灰石（或 β -磷酸三钙），该材料在强度、降解性、孔率、可加工性等方面结合了两类材料的优点，尤其是叠层复合方法可完全保留两材料的优点，并可能产生酸碱中和作用，以减轻合成高分子材料降解酸性单体产生的炎症反应。值得注意的是，这两类材料降解机理不同，如聚乳酸为链段断裂降解，最终形成大量的乳酸单体，而羟基磷灰石（或 β -磷酸三钙）则是溶解型降解，产物在降解过程中不断被吸收，复合材料在本质上没有消除酸性单体在降解的后期大量出现。因此，这种复合材料还不是理想的组织再生用支架材料。

天然或模仿天然生物材料是构建组织再生支架的重要发展方向，原因有三：①天然可降解性生物材料本身来自生物体，完全按照细胞自身的需要“组装”其物理和化学结构、细胞和组织亲和性可得到很好保障，同时最终降解产物不产生炎症反应或其他变异反应。②天然生物材料可通过酶解或化学交联等人为调控降解速度，解决与组织生长速度匹配的问题，如甲壳糖难以降解，可通过酶解达到提高降解速度的目的。③天然生物材料在生物体长期作用下形成了特殊结构，人工仿制非常困难，因此必须寻找特殊的工艺完成天然生物材料的结构和功能的仿制；一些特殊加工方法不断涌现，可望解决材料高孔度、高孔率下的成型困难和强度不足等问题，使最终模仿天然结构成为可能。如通过生物矿化的方法得到胶原/羟基磷灰石仿骨结构；甲壳糖在液氮或干冰下冷冻干燥得到多孔支架。一旦完成了天然材料作为支架材料的制备、性能匹配工作，其在组织再生中的应用将大大优于合成生物材料。

从商业角度来看，再生医学强调个性化服务，不适合用工程化方法降低成本。应工程化的需要，科学家们提出了组织工程的概念。组织工程是 20 世纪 90 年代发展起来的一门新兴学科，它是应用生命科学和工程学的原理与方法，研究、开发用于修复、增进或改善人体各种组织或器官损伤后功能和形态的新学科，其三要素包括材料支架、种子细胞、生长因子，这些可通过工程化方法进行大规模生产。由于目前还不可能真正实现工程化方法生产组织，一些与之相关的研究被纳入其中，使其概念泛化，与再生医学有所重叠。我们认为，再生医学强调体内在位修复重建组织或器官，个体化特征明显；而组织工程强调体外工程化构建组织或器官，批量生产而实现成本控制。作为生物医学工程的一个重要分支，组织工程是继细胞生物学和分子生物学之后，生命科学发展史上又一个新的里程碑。组织工程的关键是构建种子细胞和生物材料的三维空间复合体，该结构是细胞获取营养、气体交换、废物排泄和生长代谢的场所，是组织、器官恢复形态和功能的基础。显然，材

料支架作为三要素之一，在组织工程中占据非常重要的地位。作为组织工程支架材料，与再生医学对支架材料要求一样：可控降解、生物相容性好、加工性能优等，正如组织再生用支架材料研究那样，现有组织工程支架完全能满足这些要求相当困难。

再生医学与组织工程促进生物材料学的发展的重要表现之一，就是对组织再生用支架的不断改性、创新，使它们尽可能满足使用要求；另一方面，对材料的生物学效应的研究（材料生物学 material biology），将大大丰富生物材料学内容。挖掘材料在组织修复等生物学过程中的潜能，使材料不仅仅起到物理支撑作用，还发挥生物学的功能，使之更顺应和支持组织和器官再生生物学过程，成为组织构建的真正参与者。因此可以说，再生医学与组织工程的出现与发展对生物材料的发展起到推动作用。

1.4 生物材料的发展机遇与挑战

新的研究方法不断出现，为生物材料的发展奠定了坚实的基础。另外，医学及其相关学科的发展，也对生物材料提出了更高要求，迫使材料科学家寻找新型生物材料或改进现有生物材料的结构与性能以适应新要求，为生物材料学发展提供动力。生物材料在医学中的应用正经历从单纯物理替换、部分功能修复到组织或器官再生、功能全面恢复的观念转变。组织工程为人体组织的体外构建并用于手术替换提供了理论基础和技术上的可能，它的关键是需要生物材料有适合组织生成的环境和结构，可以说，对生物材料提出了非常高的要求，为其提供了发展机遇。同时，现代科技的发展也对生物材料学发展形成较大冲击。特别是克隆（cloning）和干细胞（stem cell）技术对材料为基础的生物医学工程学形成一定冲击。我们有必要正确理解和认识这种冲击。

1. 克隆与基因治疗

复制人体组织或器官是人类最终解决病损组织或器官的重要手段，再生医学就是在原位复制，组织工程就是体外用工程化方法复制；另一类复制的方法就是克隆。克隆最早的含意是指幼苗或嫩枝，以无性繁殖或营养繁殖的方式培育植物。现代克隆是指生物体通过体细胞进行的无性繁殖，以及由无性繁殖形成的基因型完全相同的后代个体组成的种群。由于可完全通过克隆技术复制出人体各个组织和器官，因此从理论上讲人体组织或器官可从他的复制个体中获取，而不需要用支架材料介导组织在位再生或体外重建，这将导致整个生物材料为基础的人工器官失去存在意义。但从目前伦理道德上讲，我们不可能从人自身的复制品（有生命个体）获取需要的器官与组织，也就是说，不可能去拯救一个人而杀死一个替身。既然不可能通过损害人去拯救人，科学家设想用基因工程的办法将人的器官长在动物身上，也就是异种克隆，尤其是克隆猪技术的成功，为人类器官的异种移植提供了器官供体的可能，但基于异种排斥反应，可能带来异种疾病，还可能得到畸异动物，以及从伦理道德和动物保护角度等考虑，均是不可取的。目前来说克隆技术还不足以动摇生物材料的发展。

由于正常基因的缺失、突变等引起的某些疾病，需要通过矫正基因的方法来治疗，基因工程技术为这类疾病的治疗提供了新途径。基因工程是指在体外将核酸分子插入病毒、质粒或其他载体分子，构成遗传物质的新组合，并使之掺入到原先没有这类分子的寄主细胞内，且能持续稳定地繁殖的技术，从而批量获得基因产品。在人类所患疾病中，主要是

由于基因的变异、缺失引起的，因此可将正常的外源基因（产品）导入体内以弥补所缺失的基因，关闭或降低异常表达的基因，以达到治疗疾病的目的。根据基因治疗（gene therapy）的对象不同，选用所需的辅助材料或装置。对于常见的成体局部组织或器官病变，由于面对病变细胞群，目前基因治疗方法的一个瓶颈是靶向和高效转染功能的非病毒载体，也就是说要找到一种载体或技术，识别病变的细胞，并把正常基因带入这些细胞且发挥功能。从目前研究进展来看，在生物材料中最有希望发现这类载体。也就是说，基因治疗为生物材料提供了很好的发展机遇。

2. 干细胞

干细胞是具有自我更新、高度增殖和多向分化潜能的细胞群体，即这些细胞可以通过细胞分裂维持自身细胞群的大小，同时又可以进一步分化成为各种不同的细胞，从而构成机体各种复杂的组织器官。人体干细胞分为两种类型：一种是全功能干细胞（胚胎干细胞），可直接克隆人体；另一种是多功能干细胞（成体干细胞），可直接复制各种脏器和修复组织。

利用干细胞的多向分化潜能，可作为种子注入某些受损或病变的组织或器官，以达到治疗疾病的目的。如严重心肌梗死病人，通过获取其骨髓基质干细胞，体外扩增后，注入病人心肌，可延长寿命几个月。但确切作用机理还不明了，效果也不理想。值得注意的是，细胞注入的主要问题是处于细胞团中心的细胞如何获取营养，如何有效分化成特定的组织。如美国 GENZYME 公司发明的治疗膝关节软骨面缺失的细胞注入疗法，发现缺损面大的病例很难在形态上完成修复（塌陷、孔洞），同时得到的大多数组织是纤维软骨。这也是为什么处于临界尺寸的缺损需要生物材料支架介导再生的原因。处于重力场中的细胞团很难靠自身向三维空间增殖、分化成组织或器官。因此，对于临界尺寸缺损的干细胞治疗，多数情况下生物材料支架是必不可少的。

相信随着科学和技术的进步，特别是发育生物学的高速发展，以后会出现更多、更新生物医学科学技术。但材料作为组成物质的基础和载体是必不可少的，每一种新技术的出现都是对材料提出新的要求，是材料发展的一次新机遇。因此，我们在种种冲击和困难面前应把握时机和研究方向，为生物材料的发展作出应有的贡献。

1.5 无机生物材料学的研究体系及学习方法

本书构建的无机生物材料学体系包括三个方面内容：①固体材料的物理化学基础，包括固体材料的晶体和非晶体结构、化学键理论、材料的缺陷、相变和相图基础。②生物材料的表征方法基础，包括通过表面分析和本体分析方法对材料物理化学结构、性能的表征以及生物相容性评价。③无机生物材料的制备、结构与性能及其医学应用。本书所涉及的无机生物材料包括无机非金属材料、金属生物材料、碳基生物材料、复合生物材料。它们的特点是力学强度高，主要用于人体硬组织（或承力组织）的修复和重建。

生物材料学本身是材料学和生物学、医学多门学科的交叉，因此必须把它们有机结合起来。从总体而言，应重点抓住无机生物材料的力学强度高这一特性，掌握材料的制备方法、结构性能与医学应用；同时随着科学技术的发展，促进了生物材料的研究和发展，为生物材料学提供了发展机遇，并且也对其提出了更高的要求，这需要我们不断更新观念、

不断求知, 跟上科学技术发展的步伐。就个人学习而言, 科学和技术是可重复的, 每个人本应容易学习和掌握, 但个人有自己的特定学习艺术, 它决定学习的成效, 遗憾的是无法效仿, 即使能效仿, 效果也不一定理想。因此, 我们在这里只能简单介绍通用的学习技巧: 多看书 (文献)、多动手 (实验)、多思考 (创新思维)。

参 考 文 献

- [1] 俞梦孙, 蒋大宗, 杨子彬, 等. 生物医学工程的今天和明天 [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1998.
- [2] 顾汉卿, 徐国风. 生物医学材料学 [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1993.
- [3] 胡大海, 陈壁. 组织修复的再生生物学与工程学 [J]. 国外医学生物医学工程分册, 2000, 23 (3): 155 - 158.
- [4] 刘起秀. 材料科学的新枝——生物材料 [J]. 材料科学与工程学报, 1989, 7 (4): 12 - 19.
- [5] Okazaki M, Ohmae H. Mechanical and biological properties of apatite composite resins [J]. Biomaterials, 1988, 9 (4): 345 - 348.
- [6] 陈拱诗. 生物植入材料及其发展中的重要问题——界面的作用 [J]. 化学通报, 1983 (1): 12 - 16.
- [7] Noishi Y, Nagaoka S, Kikuchi T, et al. Application of porous heparinized polymer to vascular graft [J]. Translation - American Society for Artificial Internal Organs, 1981, 27: 213 - 218.
- [8] Bassmadjian D, Sefton M V. Relationship between release rate and surface concentration for heparinized materials [J]. Journal of Biomedical Materials Research, 1983, 17: 509 - 518.
- [9] Caldwell A G, Harris C J, Stepney R, et al. Heterocyclic prostaglandin analogues, Part 2 Hydantoins and other imidazole analogues [J]. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions, 1980 (1): 495 - 505.
- [10] Ohshiro T, Kossaki G. Urokinase immobilized on medical polymer materials: fundamental and clinical studies [J]. Artificial Organs, 1980 (4): 58 - 64.
- [11] Dekker A. Adhesion and proliferation of human endothelial cells on polymeric surfaces. Optimization studies [D]. The Netherlands: University of Twents, 1990.
- [12] Brinkman E, Poot A, Beugeling T, et al. Surface modification of copolyether-urethane catheters with poly (ethylene oxide) [J]. International Journal Artificial Organs, 1989 (12): 390 - 394.
- [13] Dion I, Baquey C, Monties J. Diamond: the biomaterials of the 21century? [J]. International Journal Artificial Organs, 1993, 16 (9): 623 - 627.
- [14] Zhou C R, Yi Z J. Blood-compatibility of PU/liquid crystal composite membranes [J]. Biomaterials, 1999, 20: 2093 - 2097.
- [15] Ramires P A, Romito A, Cosentino F, et al. The influence of titania/hydroxyapatite composite coatings on in vitro osteoblasts behaviour [J]. Biomaterials, 2001, 22: 1467 - 1474.
- [16] Yu Z T, Zhou L, Fang M H, et al. Investigation on near (β -titanium alloy, Ti-5Zr-3Sn-5Mo-15Nb for surgical implant materials [J]. Mater Sci Forum, 2005, 475 - 479: 2353 - 2355.
- [17] Nose Y, Okubo H. Artificial organs versus regenerative medicine: is true? [J]. Artificial Organs, 2003, 27 (9): 765 - 771.
- [18] Langer R, Vacanti J P. Tissue Engineering [J]. Science, 1993, 260: 920 - 924.
- [19] Hench L L, Wilson J. Surface-active biomaterials [J]. Science, 1984, 226: 630 - 636.