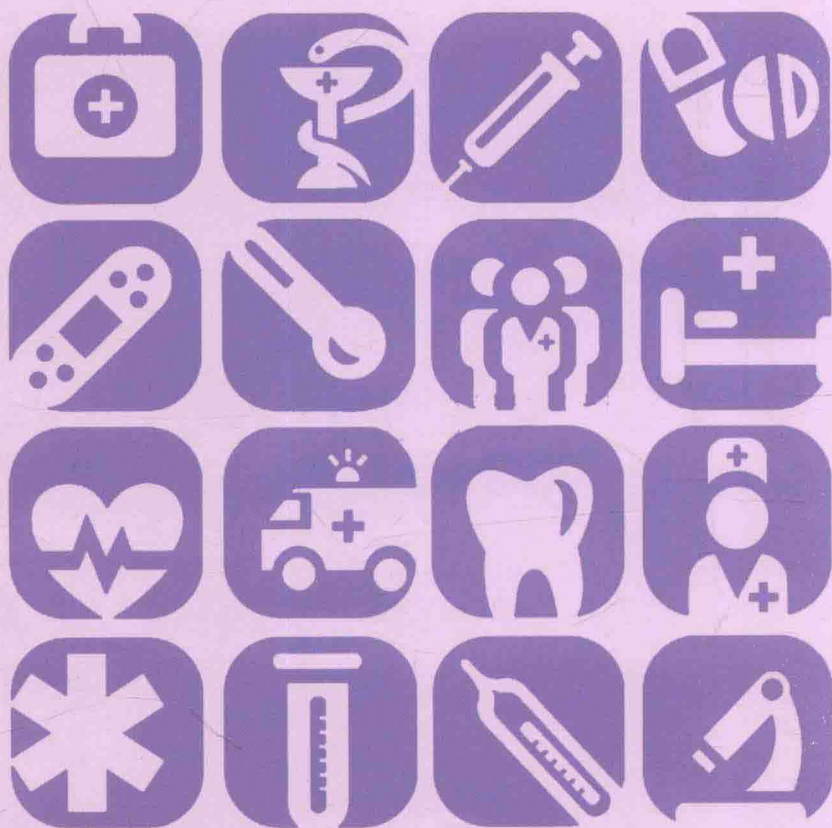


高等院校医疗器械系列“十三五”规划教材

生物医用 材料导论

吕杰 程静 侯晓蓓 编著



同济大学出版社
TONGJI UNIVERSITY PRESS

高等院校医疗器械系列“十三五”规划教材

生物医用材料导论

编著 吕 杰 程 静 侯晓蓓



同济大学出版社
TONGJI UNIVERSITY PRESS

内 容 提 要

本书主要介绍生物医用材料的特性、评价、管理和应用。重点介绍生物医用金属材料、无机非金属材料、高分子材料和复合材料,同时对生物医用材料的性能与改性作了具体介绍。

本书共分为6章,包括绪论、生物医用金属材料、生物医用无机非金属材料、生物医用高分子材料、生物医用复合材料和生物医用材料性能及其改性。

本书适用于生物医学工程类、生物技术类、医疗器械工程类、医学类等非材料学专业的各层次教学及实践工作,亦可作为相关领域研究的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

生物医用材料导论/吕杰,程静,侯晓蓓编著. —上海:同济大学出版社,2016.10
高等院校医疗器械系列“十三五”规划教材
ISBN 978-7-5608-6539-3

I. ①生… II. ①吕… ②程… ③侯… III. ①生物材料—高等学校—教材 IV. ①R318.08

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 225981 号

高等院校医疗器械系列“十三五”规划教材

生物医用材料导论

编著 吕 杰 程 静 侯晓蓓

责任编辑 张 睿 责任校对 徐春莲 封面设计 陈益平

出版发行 同济大学出版社 www.tongjipress.com.cn
(地址:上海市四平路 1239 号 邮编:200092 电话:021-65985622)
经 销 全国各地新华书店
印 刷 常熟市大宏印刷有限公司
开 本 787mm×1 092mm 1/16
印 张 11
字 数 275 000
版 次 2016 年 10 月第 1 版 2016 年 10 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-5608-6539-3

定 价 32.00 元

本书若有印装质量问题,请向本社发行部调换 版权所有 侵权必究

前 言

生物医用材料是指应用于生理系统疾病的诊断、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。研究领域涉及到材料学、医学和生命科学,属于交叉学科。

生物医用材料是生物医学工程学的重要研究领域,目前较为广泛的研究内容包括: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、人工关节和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钛合金,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粘合剂,以及血液净化材料等。

生物医用材料的科学研究具有明显的学科交叉特点,涉及材料学、物理、化学、医学和生物学等学科专业知识。编著本书的目的是帮助那些非材料学专业的读者,熟悉各种生物医用材料(金属材料、无机非金属材料、高分子材料、复合材料)的物理、化学、力学性能和加工方法及相关器械的临床应用,了解前沿生物医用材料领域最新的研究发展动态。

本书是编著者在近年来为“生物医学工程”本科专业、“医疗器械维护与管理”和“精密医疗器械技术”专科专业学生开设“医用材料”课程时准备的讲义的基础上,参考各种生物医用材料的文献、书籍和网页信息,经补充、完善、修订而成的。

本书的具体撰写分工如下:第1章、第2章由吕杰执笔,第3章由侯晓蓓执笔,第5章由程静执笔,第4章、第6章由程静、侯晓蓓、吕杰共同执笔。同济大学出版社的张睿及其他工作人员为本书的出版付出了辛勤劳动,在此表示感谢。

感谢上海健康医学院医疗器械学院的教师和同学对书稿提出的宝贵意见,书中有不妥之处,也盼广大读者指出。

编著者

2016年9月

目 录

前 言

第 1 章 绪论	1
1.1 概述	1
1.2 生物医用材料的分类	2
1.3 生物相容性	4
1.4 生物医用材料的生物学评价	7
1.4.1 生物相容性评价标准及流程	7
1.4.2 生物相容性评价的实验方法	9
1.4.3 生物相容性评价方法的展望	11
1.5 生物医用材料的管理	11
1.5.1 生物医用材料标准	11
1.5.2 我国生物医用材料产业及管理现状	12
1.6 生物医用材料的发展趋势	13
第 2 章 生物医用金属材料	18
2.1 概述	18
2.1.1 医用金属材料的生物相容性和腐蚀性	18
2.1.2 医用金属材料的力学性能	20
2.2 医用不锈钢	24
2.2.1 成分与结构	24
2.2.2 临床应用	25
2.2.3 医用不锈钢存在的问题和不足	25
2.2.4 医用不锈钢的研究与发展	26
2.3 钴基合金	30
2.3.1 成分	30
2.3.2 制造工艺与力学性能	31
2.3.3 钴基合金的生物相容性	32
2.3.4 临床应用	33
2.4 医用钛及钛合金	33
2.4.1 成分与特点	33
2.4.2 表面处理与生物相容性	35

2.4.3	加工工艺	35
2.4.4	临床应用	35
2.5	形状记忆合金	36
2.5.1	发展史	36
2.5.2	特性	37
2.5.3	临床应用	39
2.6	医用镁合金	40
2.6.1	镁合金的优缺点	41
2.6.2	临床应用	41
2.6.3	镁合金腐蚀类型及耐腐蚀性研究	42
2.7	医用贵金属	43
第3章	生物医用无机非金属材料	46
3.1	概述	46
3.2	生物惰性医用无机非金属材料	47
3.2.1	生物惰性医用陶瓷	47
3.2.2	碳质材料	52
3.2.3	惰性生物玻璃陶瓷	55
3.3	生物活性医用无机非金属材料	57
3.3.1	羟基磷灰石	57
3.3.2	生物活性玻璃	60
3.3.3	生物活性医用玻璃陶瓷	64
3.3.4	其他生物活性医用无机材料	68
3.4	生物可降解无机非金属材料	68
第4章	生物医用高分子材料	73
4.1	概述	73
4.1.1	高分子概述	73
4.1.2	高聚物结构	74
4.1.3	高分子的命名	76
4.1.4	高分子分类	77
4.1.5	高分子的化学合成	79
4.1.6	生物医用高分子材料	80
4.2	高分子材料的性能	82
4.2.1	高分子材料的热学性能	82
4.2.2	高分子材料的光学性能	83
4.2.3	高分子材料的电学性能	84
4.3	非降解型生物医用高分子	86
4.3.1	塑料类医用高分子	86

4.3.2	橡胶类医用高分子	89
4.3.3	聚酯类医用高分子	94
4.3.4	小结	95
4.4	生物可降解医用高分子材料	96
4.4.1	聚酯类生物可降解材料	96
4.4.2	聚酸类生物可降解材料	97
4.4.3	其他生物可降解材料	99
4.5	天然高分子材料	100
4.5.1	天然多糖及其衍生物	101
4.5.2	天然蛋白	102
4.5.3	核苷酸	103
4.6	生物医用高分子材料的应用	104
4.6.1	人工器官	104
4.6.2	组织工程	106
4.6.3	药物载体	108
4.6.4	水凝胶	112
4.6.5	医用粘合剂	117
第5章	生物医用复合材料	121
5.1	概述	121
5.1.1	生物医用复合材料的结构	121
5.1.2	生物医用复合材料的分类	122
5.1.3	生物医用复合材料的命名	124
5.1.4	生物医用复合材料的特点	124
5.2	复合材料成型方法与工艺	125
5.2.1	高分子基复合材料的成型方法和工艺	126
5.2.2	金属基复合材料的成型方法和工艺	128
5.2.3	陶瓷基复合材料的成型方法及工艺	131
5.3	高分子基生物医用复合材料	133
5.3.1	概述	133
5.3.2	无机-高分子复合生物医用材料	134
5.3.3	高分子-高分子复合生物医用材料	136
5.4	无机非金属基生物医用复合材料	136
5.4.1	概述	137
5.4.2	惰性无机非金属/活性无机非金属复合材料	137
5.4.3	活性无机非金属/活性无机非金属复合材料	138
第6章	生物医用材料性能及其改性	141
6.1	材料结构	141

6.1.1	材料结合键	141
6.1.2	高分子凝聚态结构	144
6.2	材料生物降解性能	147
6.2.1	聚合物降解	149
6.2.2	金属降解	152
6.2.3	陶瓷降解	153
6.3	生物材料表面性质及其改性	154
6.3.1	材料表面性质	154
6.3.2	材料表面分析方法	157
6.3.3	生物材料表面改性的方法	159
参考文献		162

第 1 章

绪 论

1.1 概 述

生物医用材料是与生物系统相互作用且在医学领域得以应用的材料,其中生物系统包括细胞、组织、器官等,医学领域的应用则包括对疾病的诊断、治疗、修复或替换生物体组织或器官,增进或恢复其功能等。生物医用材料本身不是药物,其作用不必通过药理学、免疫学或代谢手段实现,其治疗途径是与生物机体直接结合并产生相互作用,但有时为了促进生物医用材料更好地发挥其功能,也会将其与药物结合。

人类利用生物医用材料的历史十分悠久。在公元前约 3500 年,古埃及人就利用棉花纤维、马鬃做缝合线缝合伤口,用柳树枝和象牙来修补受损的牙齿,墨西哥的印第安人则使用木片修补受伤的颅骨。在中国和埃及的墓葬中就发现了公元前 2500 年的假牙、假鼻、假耳。公元 600 年,玛雅人用海贝壳制作具有珠光的牙齿,在外观上甚至已经达到了如今所要求的骨整合水平。尽管当时人们极度缺乏材料学、生物学、医学方面的相关知识,但这并不妨碍人们利用身边的某些天然材料来治愈伤口、解决人体生理或解剖功能丧失的问题。

从 16 世纪开始,金属材料开始在骨科领域得到大量应用,1588 年,人们利用黄金板修复颞骨。1775 年,金属材料开始被用来固定体内骨折。1851 年,硫化天然橡胶制成的人工牙托和颞骨问世。在这一时期,生物医用材料的发展非常缓慢,一方面受到当时自然科学理论水平和工业技术水平的限制,另一方面也与医生、科学家、工程师三者之间缺少合作有关,当患者的生命受到严重危害时,往往依靠医生单打独斗,凭借自己的小发明来解决问题。

进入 20 世纪中期以后,随着医学、材料学(尤其是高分子材料学)、生物化学、物理学的迅速发展,高分子材料、陶瓷材料和新型金属材料不断涌现,如:聚羟基乙酸、聚甲基丙烯酸羟乙酯、胶原、多肽、纤维蛋白、羟基磷灰石、磷酸三钙、形状记忆合金等,这些材料主要由材料学家研究设计,因此许多材料并不是专门针对医用而设计的,在临床应用过程中可能存在生物相容性问题,例如最初的血管植入物材料聚酯纤维(俗称涤纶)就来源于纺织工业,会与血液发生生物反应而导致血管阻塞。但不可否认的是,这些新材料的出现推动了生物医用材料的发展,各种不同性能的材料可以满足不同的临床需求,也为各种人工器官的研制奠定了基础。

20 世纪 80 年代后,人类开始将生物技术应用用于生物医用材料的研制,将特定组织细胞“种植”于一种生物相容性良好的、可被人体逐步降解吸收的生物医用材料上,形成细胞—生物医用材料复合物,其中生物医用材料不断降解并为细胞的增殖繁殖提供三维空间和营养代谢环境,而细胞经过繁殖逐渐形成新的具有与自身功能和形态相应的组织或器官,最终实现对病损组织或器官在结构、形态和功能等方面的重建,达到永久替代。这种将细胞生物学

和材料科学相结合,在体外或体内构建组织或器官的技术,被称为组织工程,它打破了人们自古以来形成的“生物医用材料是一类无生命的材料”的观点,赋予了材料生命。

表 1-1 部分生物医用材料的临床应用

临床应用		材料
骨骼系统	关节置换(髋、膝)	钛、Ti-Al-V 合金、不锈钢、聚乙烯
	断裂固定骨板	不锈钢、钴铬合金
	骨水泥	聚甲基丙烯酸甲酯
	骨缺损修复	羟基磷灰石
	人工肌腱和韧带	聚四氟乙烯、涤纶
	牙齿固定的齿科植入物	钛、Ti-Al-V 合金、不锈钢、聚乙烯、氧化铝、磷酸钙
心血管系统	人工血管	涤纶、聚四氟乙烯、聚氨酯
	心脏瓣膜	不锈钢、碳质材料
	导管	硅橡胶、聚四氟乙烯、聚氨酯
器 官	人工心脏	聚氨酯
	皮肤修复	硅橡胶-胶原复合材料
	人工肾(血液透析器)	纤维素、聚丙烯腈
	心肺装置	硅橡胶
传感器	人工耳蜗	铂电极
	人工晶体	聚甲基丙烯酸甲酯、硅橡胶、水凝胶
	接触镜	硅橡胶-丙烯酸酯、水凝胶
	角膜绷带	胶原、水凝胶

迄今为止,被详细研究过的生物医用材料已有千余种,临床医学上广泛使用的也有几十种。不同的生物医用材料具有不同的使用性能。一般而言,临床医学对生物医用材料有以下基本要求:

- (1) 材料无毒、不致癌、不致畸,不引起人体细胞的突变和不良组织反应。
- (2) 与人体生物相容性好,不引起中毒、溶血、凝血、发热和过敏等现象。
- (3) 具有与天然组织相适应的力学性能。
- (4) 针对不同的使用目的而具有特定的功能。

随着科学技术的不断发展,当代生物医用材料不仅强调材料自身理化性能和生物安全性、可靠性,还更强调赋予材料生物结构和生物功能,以使其在体内调动并发挥机体自我修复和完善的能力,重建或修复受损的人体组织和器官。然而生命现象是极其复杂的,是在几百万年的进化过程中适应生存所需要的结果,生命所具有的生长、再生、修复和精确调控能力是目前所有生物医用材料均无法比拟的,因此,生物医用材料的现状距离人们的真正期望和要求还相差很远。

1.2 生物医用材料的分类

生物医用材料按用途可分为骨、牙、关节、肌腱等骨骼—肌肉系统修复材料,皮肤、乳房、

食道、呼吸道、膀胱等软组织材料,人工心脏瓣膜、血管、心血管内插管等心血管系统材料,血液净化膜和分离膜、气体选择性透过膜、角膜接触镜等医用膜材料,组织粘合剂和缝线材料,药物释放载体材料,临床诊断及生物传感器材料,齿科材料等。

生物医用材料按材料在生理环境中的生物化学反应水平分为惰性生物医用材料、活性生物医用材料、可降解和吸收的生物医用材料。

生物医用材料按材料的组成和性质可以分类如下:

1. 生物医用金属材料

生物医用金属材料是用作生物医用材料的金属或合金,又称外科用金属材料或医用金属材料。这类材料具有高的机械强度和抗疲劳性能,是临床应用最广泛的承力植入材料。该类材料的应用非常广泛,包括硬组织、软组织、人工器官和外科辅助器材等各个方面。除了要求这类材料具有良好的力学性能及相关的物理性能外,优良的抗生理腐蚀性和生物相容性也是其必须具备的条件。生物医用金属材料应用中的主要问题是由于生理环境的腐蚀而造成的金属离子向周围组织扩散及植入材料自身性质的退变,前者可能导致毒副作用,后者常常导致植入的失败。目前已经用于临床的生物医用金属材料主要有纯金属(钛、钽、铌、锆等),以及不锈钢、钴基合金和钛基合金等。

2. 生物医用无机非金属材料

生物医用无机非金属材料,也可称作生物陶瓷材料,以其无毒性(或毒性极小)、与生物体组织有良好生物相容性、耐腐蚀等优点受到人们的重视。无机非金属材料主要包括陶瓷、玻璃、玻璃陶瓷、碳素等。根据无机非金属生物医用材料在生物体内的活性,可以将其分为三类,分别是生物惰性无机非金属材料、生物活性无机非金属材料、生物可吸收和可降解无机非金属材料。生物医用无机非金属材料在人体硬组织的缺损修复及重建已丧失的生理功能方面起着重要的作用。

3. 生物医用高分子材料

生物医用高分子材料是生物医用材料中发展最早、应用最广泛、用量最大的材料,也是一个正在迅速发展的领域。它有天然产物和人工合成两个来源。该类材料除应满足一般的物理、化学性能要求外,还必须具有足够好的生物相容性。医用高分子材料按性质可分为非降解型和可生物降解型两类。对于前者,要求其在生物环境中能长期保持稳定,不发生降解、交联或物理磨损等,并具有良好的物理机械性能;虽不要求它绝对稳定,但是要求其本身和少量的降解产物对机体不产生明显的毒副作用,同时材料不致发生灾难性破坏。该类材料主要用于人体软组织修复体、硬组织修复体、人工器官、人造血管、接触镜、膜材、粘合剂和管腔制品等方面。这类材料主要包括聚乙烯、聚丙烯、聚丙烯酸酯、芳香聚酯、聚硅氧烷、聚甲醛等。可降解型高分子材料主要包括胶原、线性脂肪族聚酯、甲壳素、纤维素、聚氨基酸、聚乙烯醇、聚己内酯等。它们可在生物环境作用下发生结构破坏和性能蜕变,其降解产物能通过正常的新陈代谢,或被机体吸收利用,或被排出体外,主要用于药物释放和送达载体及非永久性植入装置。按使用的目的或用途,医用高分子材料还可分为心血管系统、软组织及硬组织等修复材料。用于心血管系统的医用高分子材料应当着重要求其抗凝血性好,不破坏红细胞、血小板,不改变血液中的蛋白,不干扰电解质等。

4. 生物医用复合材料

生物医用复合材料又称生物复合材料,它是由两种或两种以上不同材料复合而成的生

物医用材料,并且与其所有单体的性能相比,复合材料的性能都有较大程度的提高。制备该类材料的目的就是进一步提高或改善某一种生物医用材料的性能。该类材料主要用于修复或替换人体组织、器官或增进其功能以及人工器官的制造。它除应具有预期的物理、化学性能之外,还必须满足生物相容性的要求。这里不仅要求组分材料自身必须满足生物相容性要求,而且复合之后不允许出现有损材料生物学性能的性质。按基材分,生物医用复合材料可分为高分子基、金属基和无机非金属基三类。它们既可以作为生物复合材料的基材,又可作为增强体或填料,它们之间的相互搭配或组合形成了大量性质各异的生物医用复合材料。利用生物技术,一些活体组织、细胞和诱导组织再生的生长因子被引入了生物医用材料,大大改善了其生物学性能,并可使其具有药物治疗功能,已成为生物医用材料的一个十分重要的发展方向。根据材料植入体内后引起的组织反应类型和水平,这类材料又可分为生物惰性的、生物活性的、可生物降解和吸收的等几种类型。人和动物中绝大多数组织均可视为复合材料,生物医用复合材料的发展为获得真正仿生的生物材料开辟了广阔的途径。

5. 生物衍生材料

生物衍生材料是由经过特殊处理的天然生物组织形成的生物医用材料,也称生物再生材料。生物组织可取自同种或异种动物体的组织。特殊处理包括维持组织原有构型而进行的固定、灭菌和消除抗原性的轻微处理,以及拆散原有构型,重建新的物理形态的强烈处理。由于经过处理的生物组织已失去生命力,因此生物衍生材料是无生命力的材料。但是,由于生物衍生材料或是具有类似于自然组织的构型和功能,或是其组成类似于自然组织,这类材料在维持人体动态过程的修复和替换中具有重要作用,主要用于人工心脏瓣膜、血管修复体、皮肤掩膜、纤维蛋白制品、骨修复体、巩膜修复体、鼻种植体、血浆增强剂和血液透析膜等。

1.3 生物相容性

生物医用材料必须具备优良的生物相容性才能被人体所接受,并保证临床使用的安全性。生物医用材料的生物相容性问题早在 20 世纪 70 年代初就受到各国政府和学术界的重视。1992 年,国际标准化组织(ISO)发布《医疗器械生物学评价系列标准》(ISO 10993—1992),已被各国政府采纳。1997 年,《医疗器械生物学评价标准》(GB/T 16886)等同采用了 ISO 10993—1992 标准,从而保证了我国生物医用材料和医疗器械研究、生产的质量和临床使用的安全,促进了生物医用材料研究的发展和水平的提高。

生物相容性是指生物医用材料在生理环境中,生物体对植入的材料的反应和产生有效作用的能力,用以表征材料在特定应用中与生物机体相互作用的生物学行为。生物医用材料必须对人体无毒、无致敏、无刺激、无遗传毒性、无致癌性,对人体组织、血液、免疫等系统不产生不良反应。因此,材料的生物相容性优劣是生物医用材料研究设计中首先考虑的重要问题。

生物医用材料与组织、细胞、血液接触时,会产生各种反应,包括宿主反应和材料反应(图 1-1)。



图 1-1 生物相容性反应

材料与机体之间存在反应,会使各自的功能和性质受到影响,不仅使生物材料变形变性,还将对机体造成各种危害。图 1-2 列出了材料与机体相互影响产生的后果。

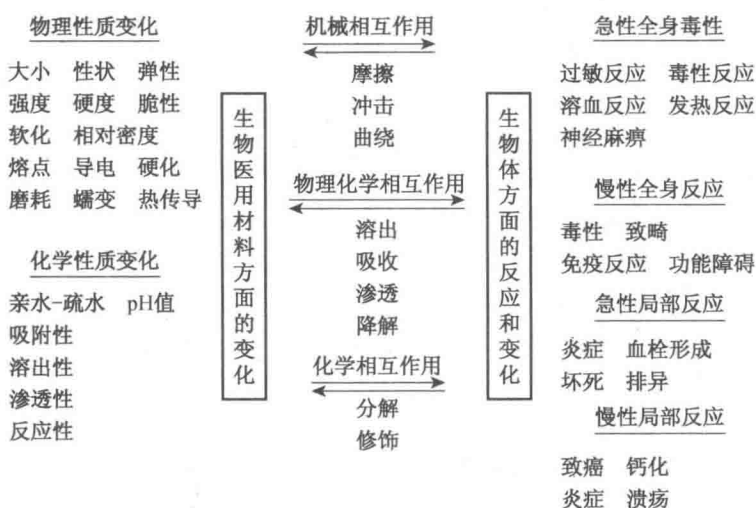


图 1-2 材料与机体相互作用反应示意模式

多数医用材料很难保持植入时的形状、物理化学性能。引起生物医用材料变化的主要因素有:

- (1) 生理活动中骨骼、关节、肌肉的力学性动态运动。
- (2) 细胞生物电、磁场和电解、氧化作用。

(3) 新陈代谢过程中生物化学和酶催化反应。

(4) 细胞粘附吞噬作用。

(5) 体液中各种酶、细胞因子、蛋白质、氨基酸、多肽、自由基对材料的生物降解作用。

生物医用材料及装置植入人体后,引起三种宿主反应:

1. 组织反应

当生物医用材料与人体心血管外组织接触时,局部的组织对于异物产生一种机体防御性反应。例如植入物周围组织将出现白细胞、淋巴细胞和吞噬细胞聚集,发生不同程度的急性炎症。当材料有毒性物质渗出时,局部炎症不断加剧,严重时会出现组织坏死。长期存在植入物时,材料被淋巴细胞、成纤维细胞和胶原纤维包裹,形成纤维性包膜囊,使正常组织与材料隔开。如果材料稳定,没有毒性物质渗出,则在半年或更长时间内包膜囊变薄,囊壁中间淋巴细胞消失。这一薄包膜囊也变成释放体系的缓释层。如果材料中残留的小分子毒性物质不断渗出,就会刺激局部组织细胞形成慢性炎症,材料周围的包囊壁增厚,淋巴细胞浸润,逐步出现肉芽肿或发生癌变。

在组织相容性中,最关注的两个问题是炎症和肿瘤。

1) 炎症

在体内使用的生物医用材料在临床上最常见的并发症是感染性炎症,引起感染的原因有:①植入手术过程中,皮肤或组织受到损伤,给微生物的侵入提供机会;②生物医用材料本身灭菌不彻底带来感染;③生物医用材料引出的无菌性炎症,例如,聚乳酸或聚己内酯在体内降解时造成局部酸性增加,抑制体内抗炎防御系统的反应性,增加了局部的感染性。

2) 肿瘤

生物医用材料引起的肿瘤在体内是缓慢发生的,与材料本身含有毒性物质以及外形和表面性能有关。因此,对长期在体内应用的生物医用材料要进行慢性毒性、致突变和致癌的生物学试验。

2. 血液反应

近年来心血管系统用生物医用材料研究进展很快,例如各种介入导管、血管支架等。这些生物医用材料应该具有良好的血液相容性。

材料与血液直接接触时,血液和材料之间将产生一系列生物反应。这些反应表现为:材料表面出现血浆蛋白被吸附,血小板粘附、聚集、变形,凝血系统被激活,有可能形成血栓。通常情况是:材料表面在与血浆接触时,首先吸附血浆蛋白(例如白蛋白、 γ 球蛋白、纤维蛋白原等),接着发生血小板粘附、聚集并被激活,同时也会激活凝血因子,随后血小板和凝血系统进一步相互作用,最后形成血栓。

目前主要通过改变材料结构和表面性能来提高材料血液相容性。例如采用亲水—疏水微相分离结构、表面肝素化都有助于提高材料的血液相容性。同时研究血液相容性的体内外评价方法也很重要,特别是从分子水平上研究材料和血液的相互作用,阐明它们之间的关系和机制,包括血液中各种酶、细胞因子、补体的裂解产物在材料与血液相互作用中的影响。通过建立比较完善的血液相容性材料的设计理论和研究方法,开发出新的血液相容性更好的生物医用材料。

3. 免疫反应

人体的免疫系统是保护屏障,可防御侵害人体健康的物质和引起疾病的感染源以及其

他环境因素和肿瘤。其功能有两种主要机制:第一种是非特异性免疫反应,例如单核巨噬细胞、粒细胞和异体巨噬细胞都属于非特异性防御的范畴;第二种是针对诱导物的特异性和适应性机制,例如淋巴细胞、巨噬细胞及其细胞因子产物都属于特异性防御的范畴。免疫系统可对侵入的微生物和异物进行不同方式的应答,包括抗体对微生物、病毒表面抗原反应的体液免疫应答以及由T细胞、巨噬细胞和单核细胞介导的细胞免疫应答。

免疫毒性物质可对免疫体系产生有害的作用,改变免疫系统微妙的平衡,发生以下有害反应:

(1) 由于免疫系统中一种或多种损伤或功能削弱而发生免疫抑制反应,结果造成免疫功能抑制或机体的正常防御功能被损害。

(2) 由于特殊免疫应答中的化学物质或蛋白引起的刺激,结果引起超敏和变态反应性疾病。

(3) 由于直接或间接刺激自体应答或自体免疫,引起自身免疫性疾病。

目前有些临床已证实有些生物医用材料会产生免疫毒性。例如,有些低分子质量有机分子或单体会引起超敏反应(如残留乳胶,双酚A,丙烯酸等),有些生物医用材料植入物会造成异体型慢性炎症反应,发生自体免疫疾病(如聚四氟乙烯、聚酯等)。因此对于生物医用材料,也必须高度重视可能发生的免疫毒性反应。

引起宿主反应的主要因素有:

(1) 材料中残留有毒性的低分子物质。

(2) 材料聚合过程残留有毒性、刺激性的单体。

(3) 材料及制品在灭菌过程中吸附了化学毒剂和高温引发的裂解。

(4) 材料和制品的形状、大小、表面光滑程度。

(5) 材料的酸碱度。

1.4 生物医用材料的生物学评价

1.4.1 生物相容性评价标准及流程

1. 生物相容性的评价标准

从20世纪后期开始,经过十几年的国际间协同研究,目前已经形成了比较完整的生物学评价框架。国际标准化组织(ISO)以10993编号发布了17个相关标准,同时对医疗器械生物学评价方法也进行了标准化,其中主要包括:《遗传毒性、致癌性与生殖毒性实验》(ISO 10993—3:1997),《与血液相互作用实验选择》(ISO 10993—4:1997),《细胞毒性实验(体外法)》(ISO 10993—5:1997),《植入后局部反应实验》(ISO 10993—6:1997),《刺激与致敏实验》(ISO 10993—10:1997),《全身毒性实验》(ISO 10993—11:1997)。

生物医用材料的生物相容性评价项目的制定是一个比较复杂的课题,国内外都制定了许多方法和评价标准,国际标准为ISO 10993,中国的标准为GB/T 16886,重点都是观察研究材料植入体内后与机体组织、细胞、血液等短期、长期接触后所引起的各种不同的物理性变化、化学性变化以及机体反应等。

2. 医用材料生物相容性评价流程

生物材料的生物学评价通常包括体外和体内两种实验途径。体外实验是将材料或其浸提液在体外环境下与细胞或组织接触,观察材料对细胞数量、形态及分化的影响。体内实验则是将材料直接与动物体接触,观察植入体周围组织反应的情况,这类实验模拟了人体的生理环境,与材料的最终应用状况接近。目前,动物体内植入实验仍是评价生物材料安全性和有效性的最主要手段,但是在体内环境中只能对其最后影响结果做出大体评价,而不能对一些参数进行定量的分析。

医疗器械中的生物学评价主要围绕医用材料展开,其生物相容性的评价流程如图 1-3 所示。流程图中可以看出,如果产品在预期应用中已经有确定的安全使用史,则可能不必进一步开展生物学评价。对于新材料(新化学物质)要先开展定性定量的理化性质的表征和测量。对于有完全毒理学数据的新化学物质,且使用时接触频率和时间在安全限度内,则不必进一步进行生物学评价。对于含有可沥滤化学物质的医疗器械及材料,应考虑这些可沥滤物的潜在协同作用。对于在制造、运输、灭菌、储存过程中可以发生降解的医疗器械及材料,需要开展降解实验,并且对降解产物进行生物学评价。

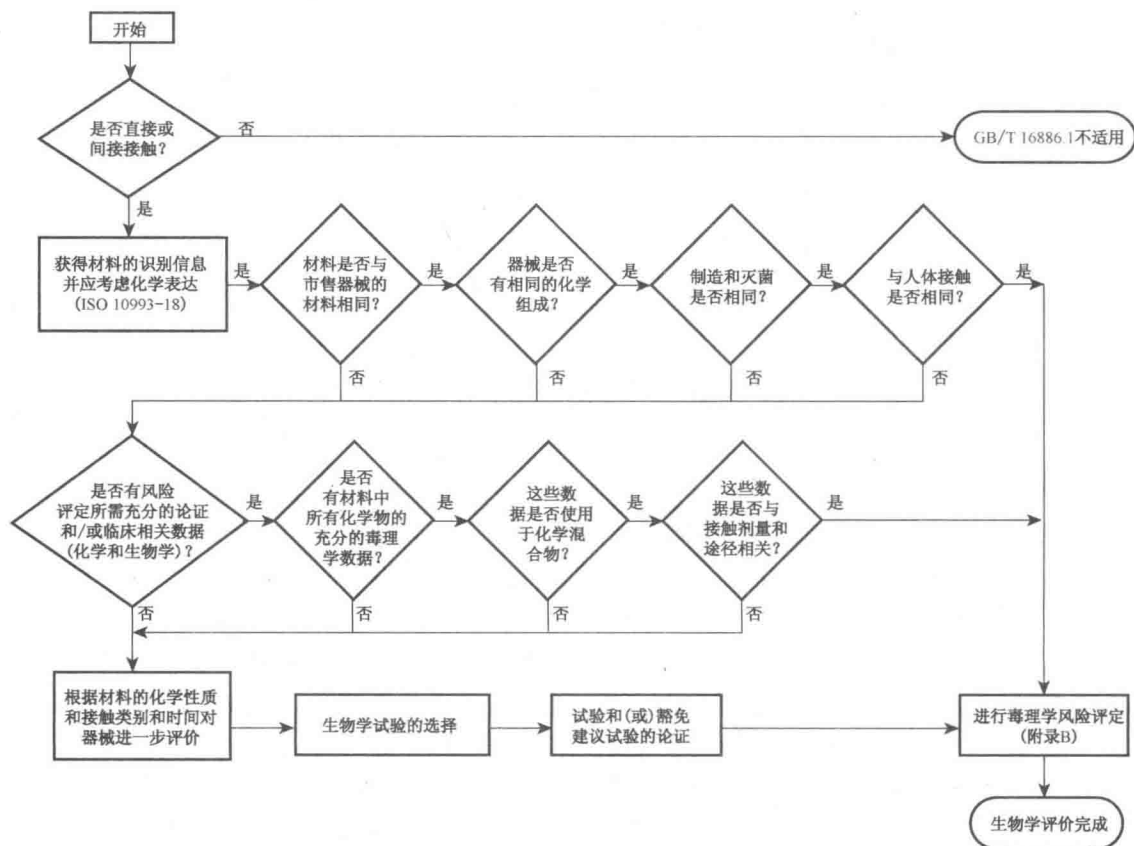


图 1-3 医疗器械生物相容性评价流程

1.4.2 生物相容性评价的实验方法

目前,对生物医用材料生物相容性的评价主要包括血液相容性评价和组织相容性评价两种方法,前者表示材料与血液之间相互适应的程度,后者表示材料与除血液之外其他组织的相互适应程度。具体的实验方法包括:细胞毒性实验、血液相容性实验、遗传毒性和致癌实验、显性致死实验、植入实验(皮下植入实验、骨内植入实验)、过敏实验等。其中最常用的是细胞毒性实验。

1. 细胞毒性实验

细胞毒性实验是指应用体外细胞培养的方法,通过检测材料或者其浸提液对细胞生长情况的影响来评价材料对细胞的毒性,是检测生物相容性的一种快速、价廉、重复性好的方法。细胞毒性与被测材料的量尤其是表面积有关。目前几乎所有的生物医用材料都必须通过相关实验来检测其是否具有细胞毒性,该实验方法的优越性已在国际上得到认可,具体包括以下几种方法:

1) 琼脂覆盖法

琼脂覆盖法是一种半定量的测试方法,用生物医用材料或其提取物均可进行。其方法是将含有培养液的琼脂层平铺在有单层细胞的培养皿中,再在固化的琼脂层上放上试样进行细胞培养。此法的优点是适用于多种类型的材料,缺点是其敏感性受到试样溶出物在琼脂层上扩散程度的影响。此实验成功的技术关键是掌握好琼脂培养基的温度以及正确使用中性红染料。

2) 分子滤过法

分子滤过法是通过评价生物医用材料对单层细胞琥珀酸脱氢酶活性的影响来检测细胞毒性的一种快速简便的方法。该方法能够同时观察生物医用材料的原发性及继发性细胞毒性,其优点是敏感可靠、易推广,适用于短期内评价有轻度毒性的生物医用材料,但它存在影响析出产物从材料中扩散的缺点。

3) 同位素标记法

同位素标记法包括铬释放法、 ^3H -leucine 掺入法、 ^{125}I -UdR(脱氧尿嘧啶核苷)释放法、放射性核苷酸前体物掺入法等。此方法能够深入地了解细胞受生物医用材料毒性的影响而产生的分子水平的变化,但缺点是方法复杂,与其他体外评价方法无明显相关性,实验结果不仅容易受到多方面因素的影响,而且易造成放射性污染,不利于操作人员的健康。

4) 流式细胞术

流式细胞术主要是用来分析单一的生物材料对体外培养细胞生物合成方面的影响。此技术利用鞘流原理使被荧光标记的单个悬浮细胞排成单列,按照重力方向流动,细胞被激光照射后发射荧光,利用检测器逐个对细胞的荧光强度进行测定。其定量分析是根据荧光粒子发出的光量子而定量的,从而使细胞 DNA 含量的测定准确、方便、快捷、便于分析,此技术已经被广泛地应用于免疫学、肿瘤学、血液学、体细胞遗传学等各种医学前沿领域,发展潜力较大。

5) 色度法

(1) 四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(MTT法): MTT法是一种快速评定细胞毒性和细胞增殖的比色分析法,常用于细胞代谢和功能的测定。此方法是由 Mosroam 在 1983