

研究生系列教材

BIOLOGICAL PROPERTIES
AND BIOCOMPATIBILITY
EVALUATION OF BIOMATERIALS

**材料的生物学
性能及其评价**

● 万昌秀 主编



四川大学出版社

四川大学研究生教材建设基金重点资助项目

BIOLOGICAL PROPERTIES
AND BIOCOMPATIBILITY
EVALUATION OF BIOMATERIALS

**材 料 的 生 物 学
性 能 及 其 评 价**

● 万昌秀 主编



四川大学出版社

责任编辑:马 娜
责任校对:朱兰双
封面设计:米茄设计工作室
责任印制:李 平

图书在版编目(CIP)数据

材料的生物学性能及其评价 / 万昌秀主编. —成都: 四川大学出版社, 2008.1

ISBN 978-7-5614-3942-5

I. 材… II. 万… III. ①生物材料: 医用高分子材料-性能②生物材料: 医用高分子材料-评价 IV. R318.08

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 004723 号

书名 材料的生物学性能及其评价

主 编	万昌秀
出 版	四川大学出版社
地 址	成都市一环路南一段 24 号 (610065)
发 行	四川大学出版社
书 号	ISBN 978-7-5614-3942-5/R·153
印 刷	成都蜀通印务有限责任公司
成品尺寸	185 mm×260 mm
印 张	13.5
字 数	332 千字
版 次	2008 年 1 月第 1 版
印 次	2008 年 1 月第 1 次印刷
印 数	0 001~2 000 册
定 价	25.00 元

◆读者邮购本书,请与本社发行科
联系。电 话:85408408/85401670/
85408023 邮政编码:610065

◆本社图书如有印装质量问题,请
寄回出版社调换。

版权所有◆侵权必究

◆网址:www.scupress.com.cn

序

“年年岁岁花相似，岁岁年年人不同。”在世纪之交，经过高教体制改革，又一次强强合并后的新四川大学已成为我国西部地区规模最大、学科门类最齐全的新型综合性研究型大学。校训“海纳百川，有容乃大；严谨勤奋，求是创新”已成为川大人求知治学的座右铭。

作为新世纪的献礼，我校研究生教材建设基金资助的又一批研究生优秀教材相继正式出版了，在此我表示热烈的祝贺。

众所周知，21 世纪是知识经济的世纪，国际竞争空前激烈。竞争的焦点是科学技术，竞争的核心是创新型人才，竞争的关键是国民教育。对于四川大学这样的国家重点大学而言，必须注意大力发展研究生教育，扩大规模，注重质量，强调创新。

校长、教师、教材是办学的三大要素，而教材是科学改革与师生智慧的重要结晶。正是基于这种思考，我校建设以学科建设为龙头，作为一项重要的措施就是加强研究生的教材建设。我们通过各种渠道，筹集了专项基金，用以资助研究生优秀教材的编写和出版。我们在 1999 年首次资助的是有博士学位授权点的学科专业中涉及面大、使用面宽的研究生学位平台课程的优秀教材。而今，我们扩大了教材基金资助的范围，无论文、理、工、管、医，只要是经过专家评审后认定的优秀教材，都可被列为资助对象。特别是社会需求量大的应用学科、新兴学科、交叉学科及保护学科的优秀教材，更是优先资助出版。

我们推出的研究生教材的基本特点是：符合该学科教学大纲的基本要求，有较强的理论性和系统性。这些教材既反映了该学科发展的新知识、新动向、新成就，也反映了我校教师在该门学科教学与科研中的新成果与新

经验。

前人说得好,古今之成大事业、大学问者,都必须经过三种境界:“昨夜西风凋碧树。独上高楼,望尽天涯路。”此第一境界也。“衣带渐宽终不悔,为伊消得人憔悴。”此第二境界也。“众里寻他千百度。蓦然回首,那人却在,灯火阑珊处。”此第三境界也。研究生优秀教材的建设应该算作一种“大事业”。优秀教材的作者们对于研究生教育的执著追求,令人钦佩;他们的无私奉献精神,值得赞扬;他们所取得的教学科研成果应该积极推广,使其产生应有的社会效益,为百年名校增添光彩。我殷切希望在陆续出版的研究生教材中能出现“传诸后世”的佳作,更希望我校有更多教授、名家动手撰写研究生教材,分门别类,出版系列的研究生教材丛书,为建设国内一流、国际知名的新四川大学做出更大的贡献。

中国科学院院士

四川大学副校长

刘应明 教授

四川大学研究生院院长

前言

材料的生物学性能及其评价是针对直接与人体接触或在人体内使用的生物材料或医疗器械,在其临床应用以前的研发阶段,通过体外试验或动物体内试验评价其对细胞、组织或动物体的有害作用,并通过以上试验综合评价、预测其在临床使用时是否安全,从而为材料的研制、开发或临床使用提供重要的参考和依据。

自 20 世纪 80 年代以来,随着现代科学技术的发展,生物材料和医疗器械在全球发展迅猛,大量的新型材料和器械被研制出来并广泛应用于临床。在造福于人类,重视社会效益和经济效益的同时,某些产品因材质选用不当,或受各种加工残留的影响,带来了一些对人体产生不容忽视的生物学危害问题。为了保障生物材料和医疗器械在临床使用的安全有效,各国政府及生物学评价专家开始高度重视材料的生物学评价,国际标准化组织于 1989 年正式成立了 ISO/TC 194 医疗器械生物学评价技术委员会,并相继制定和颁布了 ISO 10993 系列标准。之后,我国政府将国际标准等同转化为我国国家标准,即 GB/T 16886 系列标准。

我校从 1997 年开始为研究生开设了《生物学评价》这门专业课,10 年来积累了丰富的教学经验。同时,长期在本领域从事科学研究,也使我们对材料的生物相容性和生物学评价的原理和方法有了较深的了解,对本领域科研的现状和未来发展趋势比较熟悉,本书就是在上述基础上编撰而成。该教材的特点是生物学、医学和材料学知识的交叉渗透。生物相容性是生物材料不同于其他材料所具有的特征,本书以材料的生物相容性知识作为生物学评价的原理和基础,以国际标准(ISO 10993 系列)和国家标准(GB/T 16886 系列)的方法和原则为依据,全面介绍了生物材料研发过程中研究者和管理者

必须具备的从物理、化学到生物学评价的基本理论和方法。本书不仅适用于生物医学工程专业的研究生,也可以作为生物材料专业本科生的主要参考书,还可以作为日益发展的生物医学工程领域的高级科研人员、管理人员的技术参考资料。

由于本书涉及的学科众多,知识面宽,加上生物材料的发展日新月异,编写本书确有一定难度,编者深感力不从心。本书的疏漏与错误有待在以后的教学中进行修正、充实和完善。为此,恳请阅读本书的专家、学者及广大读者对教材中的错误予以指正。

在本书出版之际,首先应感谢四川大学研究生教材建设专项基金对本书的资助。本书的第一、二、三章由高分子科学与工程学院医用高分子及人工器官系的余喜讯与万昌秀共同完成;第四、五章由同系的罗祥林完成;生物材料工程中心的王亚宁为本书提供了附录二的范例;全书的统稿及修改由张小华协助完成。感谢支持该书编写的所有老师和研究生。

万昌秀

2007 年 10 月 四川大学

目 录

第 1 章 绪论

1.1 国内外生物材料及制品产业概况	(1)
1.2 生物材料的概念及其发展	(3)
1.3 生物相容性的概念及其发展	(7)
思考题	(10)
参考文献	(10)

第 2 章 材料的生物学性能

2.1 概述	(12)
2.2 材料在体内所处的生物学环境	(12)
2.3 材料在生物学环境中的变化	(22)
2.4 材料对生物体的影响和作用	(30)
思考题	(56)
参考文献	(57)

第 3 章 材料的生物学评价

3.1 生物学评价进展概况	(59)
3.2 生物学评价的意义及程序	(62)
3.3 生物学评价项目选择及试验方法	(64)
3.4 生物学评价的原则及试验通用要求	(74)
思考题	(92)
参考文献	(92)

第4章 生物学评价中涉及的化学定性与定量研究

4.1 材料的化学定性与定量	(93)
4.2 医疗器械加工和灭菌残留物允许限量的建立	(112)
4.3 潜在降解产物的定性与定量总则	(123)
4.4 聚合物医疗器械降解产物的定性与定量	(127)
4.5 陶瓷降解产物的定性与定量分析	(132)
4.6 金属与合金降解产物的定性与定量	(134)
思考题	(136)
参考文献	(137)

第5章 生物学试验

5.1 细胞毒性试验	(139)
5.2 刺激与致敏试验	(142)
5.3 全身毒性试验	(145)
5.4 遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验	(150)
5.5 植入后局部反应试验	(159)
5.6 与血液相互作用试验选择	(162)
5.7 常用试验方法简介	(170)
思考题	(189)
参考文献	(190)
附录一 相关标准目录	(193)
附录二 材料生物学评价前应制定的企业标准(范例)	(196)

第 1 章 绪论

1.1 国内外生物材料及制品产业概况

1.1.1 国际生物材料及制品产业的发展

生物材料及制品的研究及产业化对国民经济和社会的发展具有十分重要的意义。20 世纪 80 年代以来,生物材料及制品领域取得了令人瞩目的成就,使数以百万计的患者获得康复,大大提高了人类的生命质量。随着科学技术的发展和人口老龄化现象的出现,以及工业、交通、战争、自然灾害等导致的创伤增加,人们对生物医用材料及其制品的需求越来越大。据美国国家健康统计中心调查,1988 年美国已有 1100 万人(不包括齿科材料)植入了一件以上的生物材料,全球则达 3000 万人以上。1999 年全世界医疗器械产值为 1570 亿美元,2000 年增至 1700 亿美元,增长速率超过 10 %。我国生物医用材料及制品的市场需求量近 10 年来的年增长率一直保持在 20 % 左右,预计 10~15 年后将达到药品市场的规模,成为我国在 21 世纪的支柱性产业。据 2000 年统计,生物材料的产值约占医疗器械产值的 50 %,其中合成高分子居医用生物材料之首,约占 47 %,再加上天然高分子,则医用高分子总量应为 57 %,远远大于金属、陶瓷及复合材料的总和。国内外市场及发展趋势详见图 1-1 和图 1-2。

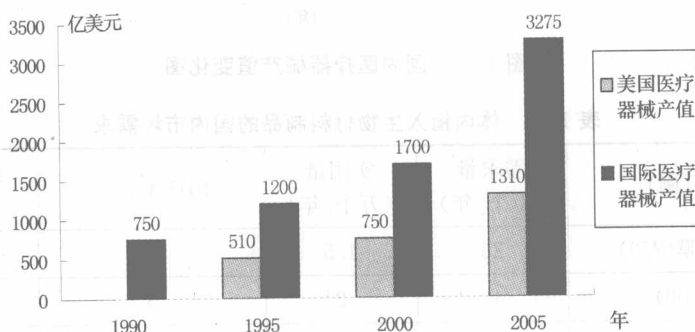


图 1-1 国际医疗器械产值变化图

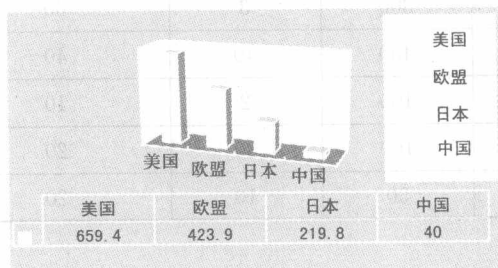


图 1-2 1999 年世界医疗器械产值分配图(亿美元)

1.1.2 国内生物材料及制品产业的发展

如图 1-3、表 1-1 至表 1-5 所示,近年来我国医疗器械发展很快,尽管起点很低,但现在的年增长率已经达到 15%~20%,但与发达国家相比,仍处于比较低的水平。1982 年国内医疗器械产值为 0.65 亿美元;1997 年的人均消耗仍只有发达国家的 1%~5%。目前国内仅能生产技术含量较低的医疗器械,高技术密集型制品基本上依赖进口,并且可生产的制品品种较落后,规格不齐全。如缝合线,国内几十年来都只能生产羊肠线、丝线及尼龙线,而新型的聚丙烯线、聚酯线和可吸收缝合线都主要依赖进口。因此进口的医疗器械每年以更快的速度增长。仅 1998 年进口的医疗器械就达 1 亿美元,占国内市场近 40%的份额。

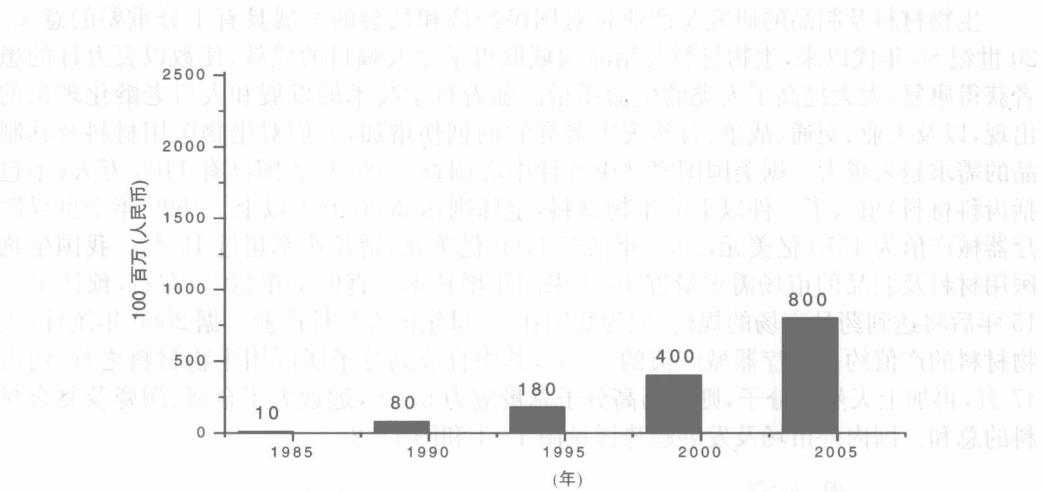


图 1-3 国内医疗器械产值变化图

表 1-1 体内植入生物材料制品的国内市场需求

病例数(万例)	需求量 (万个/年)	实用量 (万个/年)	国产率(%)	进口价(万元) (人民币)
人工心脏瓣膜(250)	25	1.5	30	1.5~2
起搏器(600)	40	2	5	2~3
骨修复材料(300)	200	20	60	0.1~0.2
人工关节(1500)	300	3	60	2.5
人工晶体(2000)	400	40	40	0.08~0.15
血管支架(2000)	100	2	10	2
人工血管(150)	100	30	20	2
肾透析器(100)	50	10	20	—

表 1-2 各种生物材料产值占医疗器械总产值的百分数

年份	高分子	金属合金	陶瓷	复合材料	天然材料
1992	45 %	45 %	3 %	1 %	6 %
2000	47 %	30 %	10 %	3 %	10 %

表 1-3 生物材料的经济效益(与其他用途材料相比较)

材料名称	建筑材料(美元/千克)	宇航材料(美元/千克)	生物材料(美元/千克)
价格	0.1~0.2	100~1200	120~150000

表 1-4 各种医用高分子材料的市场应用比例(%)

聚乙烯(PE) 低密度	聚乙烯(PE) 高密度	聚氯乙烯 (PVC)	聚苯乙 烯(PS)	聚丙烯 (PP)	聚酯 (PET)	聚氨酯 (PU)	聚丙烯酸酯类 (PMMA)	聚乙二酞 乙二胺(PA)
22	12	20	24	10	4	2	2	2

表 1-5 国内常用生物材料制品的市场需求

生物材料制品	产量(亿个)	产值(亿元人民币/年)	国产率
一次性产品	—	60	80 %
塑料	—	50	60 %
缝合线(针)	—	8~10	60 %
避孕套	12	15	80 %

随着国民经济的高速发展、人民生活水平的提高、医疗技术的普及,国内医用制品的使用量将大大增加,尤其随着人口老龄化现象的出现,需要的各种医疗器械数量更会大幅度上升。医疗器械的基础是生物材料,生物材料的安全性则是它区别于其他材料的核心,本书的主要内容就是介绍生物材料的安全性评价原理及方法。

在对生物材料进行安全性评价之前,有必要对其评价的对象和评价的内容及其发展趋势进行简略的介绍。

1.2 生物材料的概念及其发展

1.2.1 生物材料概念的由来和发展

生物材料(Biomaterials)又称医用生物材料、生物医学材料(Biomedical Materials)。随着学科的飞速发展和应用的日益广泛,生物材料在不同时期有不同的定义,但要得到一个公认的定义仍然很难。1969年起每年一次的国际生物材料会议与美国的生物材料年会,对生物材料定义进行两年一次的投票,凡总人数的60%~70%赞成就暂定下来。

因为时代的不同、出发角度的不同,定义也不同。我们从众多的定义中选出以下几例来进行说明:

* “A biomaterials is a systemically Pharmacologically inert substance designed for implantation within or incorporation with living tissue.”

——Clemson Advisory Board(1973)

* “Biomaterial: A nonviable material used in a medical device, intended to interact with biological systems.”

——Consensus Conference on Definitions in Biomaterials(1986)

* “Any material may be a biomaterial if it can serve the stated medical or surgical purpose.”

——A Biomaterials consensus conference(1987)

* “生物材料一般是指以医疗为目的,用于与活体组织接触并能实现某种功能的无生命材料。”

——国际标准化组织(ISO)(1987)

* “生物医学材料也称生物材料,是指能植入人体或能与生物组织或生物流体相接触的材料。”

——《生物医学工程的基础与临床》(虞颂庭、翁铭庆主编,天津科学技术出版社,1989)

* “生物材料可定义为用以治疗病人,与组织或血液有相当长时间的接触,而且与组织和血液的相互作用对治疗结果起着重要作用的一类材料。”

——《生物材料毒理学及应用》(吴增树,成都科技大学出版社,1988)

* “生物医学材料是一类具有特殊性能、特种功能,用于人工器官、外科修复、理疗康复、诊断、检查、治疗疾患等医疗、保健领域,而对于人体组织、血液不致产生不良影响的材料。”

——《生物医学材料学》(徐国风、顾汉卿主编,天津科技翻译出版公司,1993)

* “生物材料和医疗器材指用于诊断和治疗的植入和介入人体的材料和器械。”

——《生物材料和医疗器材质量体系管理规范》(1997)

* “生物医用材料,指用于生物系统疾病的诊断、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。”

——《生物医用材料导论》(李世普,武汉工业大学出版社,2000)

20 世纪 80 年代,美国学者 Langer 和 Vacanti 提出了组织工程(tissue engineering)的再生医学新概念。现在组织工程学这门新学科正在逐步形成。组织工程的发展对相关生物材料提出了新的挑战。因此 1998 年 11 月在美国召开的“当代生物材料相关会议”上,与会各国科学家达成共识:以往生物材料的研究与开发大多从材料的化学、物理与力学性能、加工性能入手,并未从植入生物材料的细胞水平和分子水平进行设计,这一点必须予以重视。作为组织工程支架材料,要使目标细胞迁移到损伤部位,刺激它们

生长和分化,且随着组织的修复能被细胞释放的相关酶完全降解。这是目前人们对生物材料的期望。而这有待于从分子水平设计和制备出刺激特异细胞反应的、具有生物活性的可吸收生物材料。

可以预见,随着生物材料学科尤其是组织工程学的发展,生物材料的定义范围将逐渐增大。生物过程形成材料的成分和生物活性的内涵将使生物材料的定义更加接近人类本身的组织构成或更加理想化。从惰性生物材料到材料的生物化以至发展到组织工程支架材料,无论生物材料的定义如何变化,它的宗旨永远不会改变,就是为不断改善人类的生活质量,延长人类的寿命,提高医疗效果和降低医疗成本服务。

1.2.2 生物材料的分类

医用材料品种繁多,尤其是临床使用的要求多种多样,因此无论对于系统研究医用材料的制备,还是对于开发已有生物材料的新用途,或是对医用材料进行安全性评价及质量管理,都涉及对生物材料的分类。

从不同的角度,根据不同的特点,生物材料可以有不同的分类,目前主要有以下四种分类方法:

1.2.2.1 按材料的来源分类

- (1)自体材料。例如自体皮肤移植、冠状动脉搭桥术用自体血管、自体骨移植等。
- (2)同种异体材料。例如用作角膜移植的人类尸体或活体角膜、异体器官移植等。
- (3)异种材料。例如用猪的肾脏移植治疗人的肾衰,利用动物皮移植治疗皮肤烧伤等。
- (4)天然生物材料。例如用于人工肾、人工肝、人工皮肤以及人工骨的甲壳素、纤维素、胶原、珊瑚等。

- (5)人工合成材料。例如人工心脏瓣膜(硅橡胶、聚氨酯等)、骨水泥、合金等。

1.2.2.2 按材料的性质分类

- (1)金属材料。例如制作人工关节的钛合金,以及医疗用的针、钉、髓内针、齿冠等和人工假体及其他医疗器械。

- (2)无机非金属材料。无机非金属材料包括合成材料和天然材料两类。例如用作人工骨、人工关节的生物陶瓷、玻璃等合成材料和珊瑚、异源骨等天然材料。

- (3)高分子材料。包括合成高分子材料和天然高分子材料两类,合成高分子材料如硅橡胶、聚氨酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚乳酸、聚乙醇酸等,天然高分子材料如胶原、海藻酸盐、甲壳素及其衍生物等。

- (4)复合、杂化材料。由两种或两种以上不同性质的材料经过适当的加工制备方法制得的多元复合体称为复合材料,如无机纤维素与高分子的复合材料,陶瓷微粒或纳米材料与高分子的复合材料等;将无生命的材料与生物活性材料如细胞、生长因子等复合在一起的材料称为杂化材料,如组织工程支架材料、肝素化材料等。

1.2.2.3 按材料的替代对象分类

- (1)硬组织材料。它主要替代骨、齿等组织的金属、非金属无机材料及高分子合成材料等。

- (2)软组织材料。如人工皮肤、人工角膜、人工心血管等的替代材料。

- (3)血液代用材料。如人工血浆、人工血液等的替换材料。

- (4)膜分离材料。如用于血液净化、血浆分离和气体选择的功能性材料。

(5)黏合材料。如组织黏合、缝合材料等。

(6)药用材料。如药物的添加剂、填料、包裹材料,以及药物缓释控释用载体材料等。

1.2.2.4 按材料与人体接触程度分类

- (1)体表接触材料。如创伤敷料、绷带、传导涂料等。
- (2)非植入性材料。如导管、医疗器械等。
- (3)植入性材料。如人工角膜、人工肾、人工心血管等。
- (4)生物降解和吸收性材料。如聚乳酸制备的骨钉、缝合线等。
- (5)组织工程支架材料。组织工程化各种器官的支架材料,如角膜支架材料、骨组织支架材料以及活性皮肤支架材料等。

但上述分类没有区分使用或植入的时间等问题,因此以上分类方法对材料和制品的安全性评价方法和标准的制定不太方便。表1-6是我国的生物材料专家参照了美国、加拿大等毒理学家提出的分类原理,按使用要求对生物材料进行的分类。

表 1-6 医用材料与制品分类表

类别		定义	举例
材料及制品在体外	非接触	材料与制品不直接接触患者	细胞分离用磁性高分子微球、凝集试验用聚苯乙烯乳液、一次性使用的应用器皿
	与体表接触	A B C 材料与制品仅接触体表	体外修复物、创可贴、监护仪导电膏、超声传导凝胶
	与损伤或破损体接触	A B C 材料与制品和损伤或已破坏的体表接触	与溃疡、烧伤和肉芽组织接触的各类绷带或装置、敷料
材料及制品在体外与体内接触	与体腔接触	A B C 材料和制品与体腔相通	接触眼镜、导尿管、气管内导管、支气管镜套
	与血液间接接触	A B C 材料与制品在人体某一部位和血液接触或通过装置将液体、血液输入血管体系	输血器、输液器、静脉高营养、留置导管、注射器
	与血液直接接触	A B C 材料与制品和循环血液接触	静脉内插管、氧合器和附件、透析器、血浆分离器、透析器管道与附件

续表 1-6

类别			定义	举例
材料与制品植入体内	与骨接触	A	材料与制品主要和骨接触	矫形钉、矫形板、人工关节、人工骨、骨水泥
		B		
		C		
	与组织和组织液接触	A	材料与制品主要与组织和组织液接触或与肌肉膜接触	药物释放装置、人工肌腱、人工乳房、人工喉、女性节育装置和宫内节育器、脑积水引流器
		B		
		C		
	与血液接触	A	材料与制品主要与血液接触	人工血管、人工心脏瓣膜、动静脉瘘管、左心辅助泵、反搏气囊、静脉内药物释放装置
		B		
		C		

注:A——暂时(<5 min);B——短期(5 min~19 d);C——长期(超过 30 d)。

1.3 生物相容性的概念及其发展

医用材料一般应具有两种基本性能,即医用功能性和生物相容性,而生物相容性是其医用功能充分发挥作用的必要前提和条件。

1.3.1 生物相容性的概念及其发展

生物相容性(Biocompatibility or Biological Tolerance)又叫生物兼容性,是生物材料区别于其他材料的实质所在。生物材料的研究和发展所面临的一个主要难题就是改善材料的生物相容性,因此它既是材料评价的核心,也是设计和改进生物材料的基础。

(1)生物相容性是生物材料发展到一定阶段的产物,随着科学技术的不断发展,生物材料的概念会不断变化,生物相容性的含义也会随之改变。

(2)早期的生物相容性的定义等同于惰性或无毒性,例如医用高分子材料的生物相容性曾被定义为:“所谓高聚物的相容性就是指临床应用所提供的满意性质的程度……可接受的相容性,必须是对机体环境没有不利影响,并且也不受生物环境不利影响。生物相容性经常与无毒性同义。”

(3)1988年《生物材料毒理学及应用》一书把材料的生物相容性定义为:“生物相容性描述的是生物材料在生理环境中所引起的变化,既不产生材料对机体明显而有害的效应,也不产生机体对材料明显而有害的影响。”

(4)1997年南京大学的林思聪教授从分子生物学水平研究与材料接触的生物活性物质在界面上变化的基础上,提出了“维持正常构象假说”,即以与材料接触的细胞、蛋白质在分子水平上是否发生构象改变作为衡量相应材料生物相容性好坏的标准,这是有一定说服力的。生物相容性的内涵已日渐丰富,在细胞相容性、血液相容性、组织相容性、免疫相容性以外,还有人提出了力学相容性、分子相容性等更具体的概念。

(5)2004年《生物材料学》一书把材料的生物相容性定义为:“生物相容性一般是指材料在生物体的周围环境的相互适应性,也可理解为宿主主体与材料之间的相互作用程度。”

(6)随着组织工程的出现,生物材料和生物相容性的概念必将更加丰富。材料的生

物学评价不仅是鉴定材料生物学性能的一种手段,同时也是研究生物相容性的重要手段,它将随着组织工程的出现和生物医学工程学科领域的发展而被赋予新的内涵,也必将诞生出更合理和更准确的评价方法。

(7)另外,一种材料的生物相容性还必须结合材料的具体情况,根据其应用部位具体分析。特定应用环境对材料的特定要求不同,从完全惰性到具有一定的可控的生物学/药理学活性都有可能,这意味着在某种应用中,功能好的生物材料在另一场合下可能较差。同一材料在体内不同部位以及接触时间长短的不同反映出其与组织或血液的相容性也不一样。例如作为介入导管用的医用聚氨酯材料被公认为血液相容性较好,但其在作为长期留置于体内的起搏器导线绝缘材料时,却因不耐酶解而发生破裂,影响起搏器在体内的功能性和患者的安全性;欲将其用作药物载体或组织工程支架材料时,往往又因它的不易降解性而不能选作这类生物材料。

因此,生物相容性的一般概念与某一具体材料是否具有生物相容性是有很大差异的。前者是从宏观角度整体考虑生物材料与生物体之间对相互作用的容忍程度,后者是根据其用途不同、目的不同,针对具体材料的生物适宜程度进行比较而得出的初步结论,但真正适合与否还是要经过按 ISO 10993 或 GB/T 16886 标准规定的程序进行系统评价后才能得出更确切的结论。

1.3.2 生物相容性的具体内容

生物相容性是生物医用材料与人体之间相互作用产生各种复杂的生物、物理、化学反应的一种概念。植入人体内的生物医用材料及各种人工器官、医用辅助装置等医疗器械,必须对人体无毒性、无致敏性、无刺激性、无遗传毒性和无致癌性,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要考虑的问题。

各种作为人工器官或医疗制品的生物医用材料植入体内后都将与组织、细胞直接接触,一些人工血管、人工心瓣、人工心脏和各种血管内导管、血管内支架等材料还与血液直接接触。植入物材料表面与组织、细胞、血液等短期或长期接触时,它们之间相互作用将产生各种不同的反应。图 1-4 列出了各种主要的生物相容性反应类型。

此外,生物体的反应还可分为局部反应和全身反应,近期反应和远期反应(如致畸、致突变和致癌)等。

材料与机体之间的相互作用使各自的功能和性质受到影响。这种影响不仅能使生物材料变形,更重要的是对机体将造成各种危害。图 1-5 列出了材料与机体相互影响产生的后果。

1) 引起生物医用材料变化的因素

生物医用材料及制品植入体内后,在人体复杂的内环境中长期受到生命活动过程中体内的物理、化学、生物学等多种综合因素的作用,多数医用材料很难保持植入时的形状和物理、化学性能。引起材料发生变化的主要因素有以下方面:

- ①生理活动中骨骼、关节、肌肉的力学性动态运动。
- ②细胞生物电场、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细胞黏附或吞噬作用。
- 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。