

生物医用材料导论

李世普 编著

INTRODUCTION
OF
BIOMEDICAL
MATERIALS

WUHAN
UNIVERSITY
OF
TECHNOLOGY
PRESS

武汉工业大学出版社

生物医用材料导论

李世普 编著

武汉工业大学出版社

【内 容 简 介】

本书主要介绍生物医用材料的特性与评价、使用条件与要求、种类与应用,重点介绍生物医用无机材料、高分子材料和复合材料。同时对组织工程与生物材料、计算机技术在生物医用材料研究中的应用作了具体介绍。本书立足于我国生物材料研究的特点,结合国内外生物材料的发展趋势,坚持系统性、先进性、科学性和实用性原则。

全书共分十章,包括:总论、金属材料、无机材料、高分子材料、复合材料、敏感材料、仿生材料、组织工程与生物材料、计算机技术在生物医用材料研究中的应用、生物医用材料的安全性评价等。

本书可作为生物医学工程专业教学用书,还可为从事材料学、医学以及相关的科研人员、生产技术人员、学生参考阅读。

图书在版编目(CIP)数据

生物医用材料导论/李世普编著. —武汉:武汉工业大学出版社,2000.8

ISBN 7-5629-1645-4

I. 生…

II. 李…

III. 医学工程-生物材料-概论

IV. R318.08

武汉工业大学出版社出版发行

(武昌珞珈路122号 邮政编码:430070)

武汉工业大学出版社印刷厂印刷

*

开本:787×1092 1/16 印张:25.00 字数:636.8千字

2000年8月第1版 2000年8月第1次印刷

印数:1~3000册 定价:37.50元

(本书如有印装质量问题,可向承印厂调换)

前 言

生物医用材料,指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、生命科学,属于交叉学科。

生物医用材料的研究与开发对国民经济和社会的发展具有十分重要的意义。近三十年来,生物医用材料的研究与开发取得了令人瞩目的成就,使得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,以及工业、交通、体育等导致的创伤增加,人们对生物医用材料及其制品的需求越来越大。据1988年美国国家健康统计中心调查,美国已有1100万人(不包括齿科材料)植入了一件以上的生物医用材料,全球达3000万人以上,1995年世界生物医用材料市场已达1200亿美元。近10年来,生物医用材料及其制品的市场一直保持20%左右的年增长率,预计10~15年将达到药品市场的规模,成为下个世纪经济的支柱性产业。

随着材料科学、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。生物医用材料科学将成为人类进入“生物技术世纪”的重要基础。

生物医用材料是生物医学工程学重要研究领域之一,目前较活跃的研究内容有用人工心脏、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粘合剂,以及血液净化材料等。

近年来发展的基因工程和组织工程,是应用工程学和生命科学的原理和方法,形成和再生有生命的组织,重建人体病变或缺损组织和器官。例如,美国哈佛大学医学院教授H·格林等人用组织和细胞培养技术,从烧伤或褥疮患者身上取下小块皮肤进行人工培养,并移植到患者伤处,3周即见到疗效。旧金山大学的吕格明博士等人成功地使人眼细胞在体外培养成功,移植到有病的眼睛中,达到治疗效果,不会产生异体排斥反应。日本学者目前研究的重点是注重生物医用材料本身所具有的“自然愈合力”,以克服生物体对异物的排斥反应。高冈邦夫等人经过10年的努力,在判明和合成骨骼基因方面获得成功,他们将骨骼生成基因与医用高分子混合,涂在陶瓷骨棒上,移植到野兔身上,12周后,在棒状陶瓷表面生成了一层新生骨质。英国剑桥大学的迈克尔·菲尔波特,从人的头皮中提取毛囊,放在一种合成的血液代用品中培养,首次成功地在试管中培养出了人发。我国学者

对肌腱组织工程、人工皮肤、周围神经修复用组织工程材料、人工肝支持装置、人工血管、人工骨等方面取得了重大研究成果。

本书集作者近 20 年研究成果,并系统收集了国内外有关生物医用材料的研究和成果,从生物医用材料基本特性出发,结合使用要求,按材料属性分为总论、金属材料、无机材料、高分子材料、复合材料、敏感材料、仿生材料、组织工程与生物材料、计算机技术在材料研究中的应用,以及生物医用材料的安全性评价。

本书由武汉工业大学李世普编著。参加编写人员有李世普、闫玉华、陈晓明、张宏泉、傅杰、冯凌云、全大萍、陈作炳、王深琪,同济医科大学附属协和医院郭晓东编写了部分内容。

由于本书涉及多学科交叉,内容广泛,加之新成果不断出现,以及编者水平所限,难免存在缺点、错误以及不足,希望广大读者批评指正。

编著者

1999 年 3 月

目 录

第一章 生物医用材料总论	(1)
第一节 概述.....	(1)
第二节 生物医用材料设计	(10)
第三节 生物医用材料研究的内容	(14)
第四节 生物医用材料分类	(25)
第五节 人体生理环境	(26)
第六节 生物医用材料的研究现状、研究方向和发展趋势.....	(48)
参考文献	(50)
第二章 生物医用金属材料	(52)
第一节 概述	(52)
第二节 生物医用金属材料的特性与生物相容性	(52)
第三节 常用生物医用金属材料	(56)
第四节 医用金属材料研究进展	(64)
参考文献	(71)
第三章 生物医用无机材料	(72)
第一节 概述	(72)
第二节 生物惰性医用无机材料	(76)
第三节 生物活性医用无机材料	(84)
第四节 生物可降解医用无机材料.....	(105)
第五节 纳米生物医用无机材料.....	(116)
第六节 生物医用无机材料的发展趋势.....	(123)
参考文献.....	(126)
第四章 生物医用高分子材料	(129)
第一节 概述.....	(129)
第二节 生物医用高分子材料的生物相容性.....	(130)
第三节 人工器官.....	(134)
第四节 医用粘合剂.....	(146)
第五节 药用高分子材料.....	(148)
第六节 高分子免疫佐剂.....	(172)
第七节 生物医用诊断高分子.....	(176)

第八节 几种重要的医用高分子材料·····	(180)
第九节 生物医用高分子材料的发展概况及发展趋势·····	(192)
参考文献·····	(197)
第五章 生物医用复合材料·····	(201)
第一节 概述·····	(201)
第二节 生物医用复合材料的界面与复合准则·····	(203)
第三节 生物无机与无机复合材料·····	(209)
第四节 生物无机与有机高分子复合材料·····	(222)
第五节 生物无机与金属复合材料·····	(238)
参考文献·····	(244)
第六章 生物医用敏感材料·····	(247)
第一节 概述·····	(247)
第二节 治疗用生物医用敏感材料·····	(251)
第三节 生物医用无机非金属敏感材料·····	(257)
第四节 生物医用有机高分子敏感材料·····	(273)
第五节 生物医用传感材料应用实例·····	(276)
参考文献·····	(284)
第七章 仿生材料·····	(285)
第一节 概述·····	(285)
第二节 天然生物材料的结构特征·····	(286)
第三节 天然生物材料的特性·····	(289)
第四节 仿生材料的设计与仿生·····	(291)
第五节 仿生材料研究实例·····	(294)
参考文献·····	(301)
第八章 组织工程与生物材料·····	(302)
第一节 概述·····	(302)
第二节 细胞培养·····	(306)
第三节 细胞与生物材料间的相互作用·····	(311)
第四节 细胞载体材料的结构研究·····	(314)
第五节 组织工程学的应用现状与前景·····	(320)
参考文献·····	(328)
第九章 计算机技术在生物医用材料研究中的应用·····	(330)
第一节 概述·····	(330)
第二节 几何造型·····	(332)

第三节 医学图像处理.....	(342)
第四节 快速原型制造技术.....	(350)
第五节 CAD/CAM 技术在人工关节设计和制造中的应用	(353)
参考文献.....	(355)
第十章 生物医用材料的安全性评价及管理.....	(357)
第一节 生物医用材料的安全性评价.....	(357)
第二节 生物医用材料及其产品的管理.....	(362)
参考文献.....	(366)
附录 I	(367)
附录 II	(368)
附录 III	(369)
附录 IV	(370)
附录 V	(373)
索引.....	(374)

第一章 生物医用材料总论

第一节 概 述

一、生物医用材料定义

生物医用材料是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,其治疗途径是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。

二、生物医用材料的性能

生物医用材料由于直接作用于人体组织,必须满足使用时的各种要求,具有不同于一般材料的物理、化学和生物学性能。

(一) 生物医用材料的物理化学性能

作为体内植入材料,在生理条件下具有长期稳定的力学和物理化学性质,才能保证植入材料的安全可靠性。

1. 人体组织的生物力学性能

人体各组织以及器官间存在多种相互作用,植入生物体内的材料要满足力学性能要求。人体硬组织主要器官的力学性能简要介绍如下:

(1) 骨骼 人体中共有 206 块骨,按所在部位分为颅骨、躯干骨和四肢骨;按形状分为长骨、短骨、扁骨和不规则骨。骨是最理想的等强度优化结构,不仅在某些不变的外力环境下显示出其承力的优越性,而且在外力环境发生变化时,能通过内部调整,以新结构形式适应新的外力环境。骨的力学性质主要表现在拉伸、压缩和剪切状态下的极限强度、极限应变及本构关系。骨的力学性能还与人的年龄、性别、职业、生活经历、生活方式、遗传情况和营养情况等因素有关。表 1-1 列出了一些动物和人的密质骨的力学性能。

从表中看出:所有骨在压缩时的强度极限和极限应变都比拉伸时大,拉伸时的弹性模量比压缩时大。产生这些差异的原因在于骨结构的非均匀性。

(2) 软骨 脊椎动物在胚胎早期,绝大部分骨都是软骨的形式,以后逐渐由无机盐沉淀而变成骨。成年人的软骨主要存在于关节、胸肋、呼吸道、耳廓、椎间盘等部位。其功能主要为润滑、受力与减震。软骨由于所处的位置不同,其功能也不同。例如椎间盘承受作用在脊柱上的

载荷,具有弹性,使脊椎骨稳定;肋骨端头的软骨赋予肋骨的活动度;在长骨端头的软骨使关节表面润滑,其正常功能是当冲击载荷作用时,可吸收冲击和承受载荷。

表 1-1 湿的密质骨在拉伸、压缩和扭转下的力学性能

	骨	马	牛	猪	人(20~39岁)
抗拉强度极限 (MPa)	股骨	121±1.8	113±2.1	88±1.5	124±1.1
	胫骨	113	132±2.8	108±3.9	174±1.2
	肱骨	102±1.3	101±0.7	88±7.3	125±0.8
	桡骨	120	135±1.6	100±3.4	152±1.4
最大伸长百分比 (%)	股骨	0.75±0.008	0.88±0.020	0.68±0.010	1.41
	胫骨	0.70	0.78±0.008	0.76±0.028	1.50
	肱骨	0.65±0.005	0.76±0.006	0.70±0.033	1.43
	桡骨	0.71	0.79±0.009	0.73±0.032	1.50
拉伸时的弹性模量 (GPa)	股骨	25.5	25.0	14.9	17.6
	胫骨	23.8	24.5	17.2	18.4
	肱骨	17.8	18.3	14.6	17.5
	桡骨	22.8	25.9	15.8	18.9
抗压强度极限 (MPa)	股骨	145±1.6	147±1.1	100±0.7	170±4.3
	胫骨	163	159±1.4	106±1.1	
	肱骨	154	144±1.3	102±1.6	
	桡骨	156	152±1.5	107±1.6	
最大压缩百分比 (%)	股骨	2.4	1.7±0.02	1.9±0.02	1.85±0.04
	胫骨	2.2	1.8±0.02	1.9±0.02	
	肱骨	2.0±0.03	1.8±0.02	1.9±0.02	
	桡骨	2.3	1.8±0.02	1.9±0.02	
压缩时弹性模量 (GPa)	股骨	9.4±0.47	8.7	4.9	
	胫骨	8.5		5.1	
	肱骨	9.0		5.0	
	桡骨	8.4		5.3	
拉伸时抗剪强度 (MPa)	股骨	99±1.5	91±1.6	65±1.9	54±0.6
	胫骨	89±2.7	95±2.0	71±2.8	
	肱骨	90±1.7	86±1.1	59±2.0	
	桡骨	94±3.3	93±1.8	64±3.2	
扭转弹性模量 (GPa)	股骨	16.3	16.8	13.5	3.2
	胫骨	19.1	17.1	15.7	
	肱骨	23.5	14.9	15.0	
	桡骨	15.8	14.3	8.4	

(数据引自 Yamada,1970)

软骨是一种多孔的粘弹性材料,组织间隙中充满液体,在受拉伸应力下间隙扩大,液体流入,压缩时液体被挤出。软骨的应力影响组织间的流体含量,而流体含量又影响软骨的力学性质。图 1-1 为软骨受压试验的应力松弛图。

(3) 颅骨 颅骨由 23 块不同形状的骨组成,分成面颅和脑颅两部分。面颅是面部各器官的支架,共有 15 块骨,包括鼻骨、泪骨、颧骨、腭骨、犁骨、上颌骨、下颌骨和舌骨。脑颅容纳并保护脑,由 8 块骨组成,包括额骨、顶骨(2 块)、枕骨、颞骨(2 块)、蝶骨、筛骨。脑颅骨见图 1-2。

关于人和罗猴(或称猕猴)颅骨的力学性能列于表 1-2 和表 1-3。

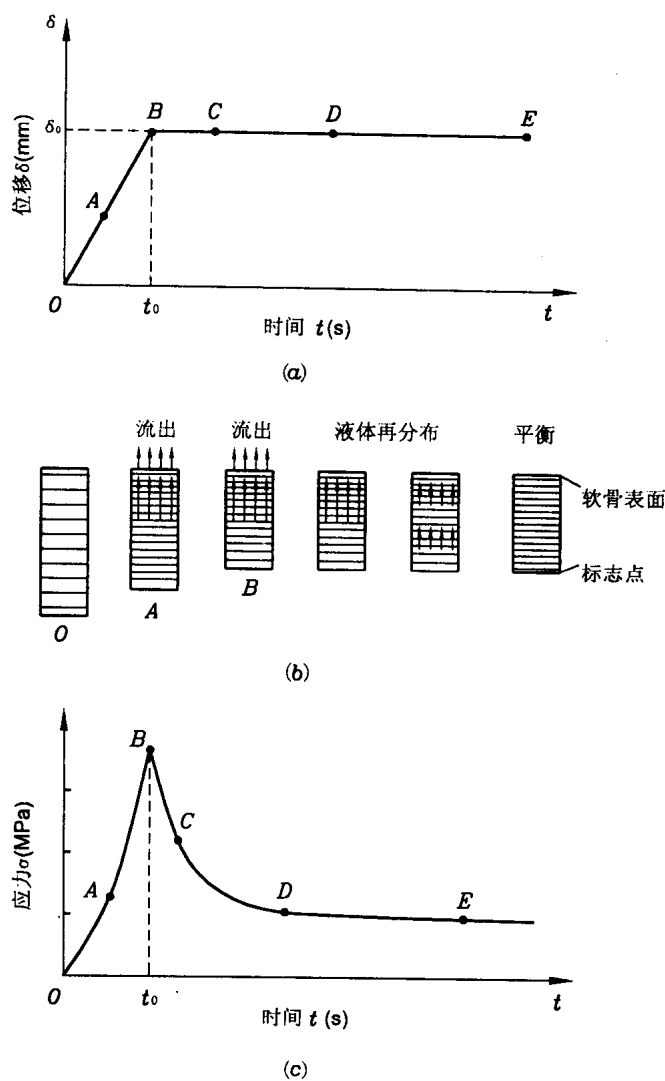


图 1-1 软骨压缩应力松弛图

(a) 位移随时间变化曲线, OAB 为压缩期, BCDE 为应力松弛阶段;
(b) 软骨组织内液体流动示意图; (c) 应力变化过程(引自毛照亮等, 1980)

表 1-2 人颅骨的静力学性能

项 目	平均值	偏 差
颅骨总厚(cm)	0.69	0.119
板障厚度(cm)	0.27	0.107
干燥颅骨密度(g/cm³)	1.75	0.048
径向压缩模量 E_{cr} (GPa)	2.40	1.45
切向压缩模量 E_{ct} (GPa)	5.60	3.04
径向压缩泊松比 μ_{cr}	0.19	0.08
切向压缩泊松比 μ_{ct}	0.22	0.11
径向压缩极限强度 σ_{urc} (MPa)	73.7	35.1
切向压缩极限强度 σ_{uct} (MPa)	96.5	35.9
径向压缩极限应变 ϵ_{ucr}	0.097	0.08
切向压缩极限应变 ϵ_{uct}	0.051	0.032

续表 1-2

项 目	平均值	偏 差
切向拉伸极限强度 σ_{uTl} (MPa)	43.4	18.6
切向拉伸模量 E_{Tl} (GPa)	5.39	2.94
板障剪切极限强度 σ_{uDl} (MPa)	21.4	3.4
板障扭转极限强度 σ_{uDT} (MPa)	22.1	5.5
板障扭转模量 G_{TD} (GPa)	1.38	0.96
骨板切向拉伸极限强度 σ_{uTl} (MPa)	79.3	26.1
骨板切向拉伸模量 E_{Tl} (MPa)	123	21
内骨板的维氏硬度值	31.6	9.3
外骨板的维氏硬度值	34.2	8.0

表 1-3 罗猴颅骨的力学性能

项 目	平均值	偏 差
颅骨厚度 (cm)	0.256	0.0254
干燥颅骨密度 (g/cm^3)	1.8	0.28
切向压缩极限强度 σ_{ucf} (MPa)	92.4	48.3
切向压缩模量 E_c (GPa)	6.47	3.14
内骨板维氏硬度	32.4	12.2
外骨板维氏硬度	34.0	10.2

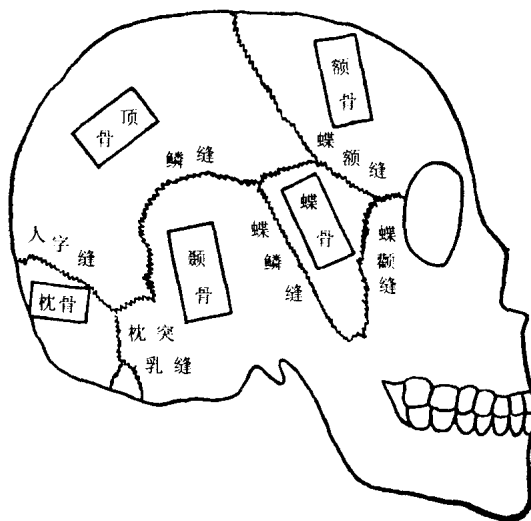


图 1-2 脑颅的骨与骨缝

由实验看出人和罗猴颅骨力学性能接近,可利用罗猴颅骨代替人的颅骨进行实验研究。

(4) 牙 牙是人和动物体中最坚硬的器官,牙的功能不同,形状不同,受力的情况也不一样。牙可分为牙冠、牙颈和牙根三部分,其结构见图 1-3。

牙的基本力学性质主要是指弹性模量、泊松比、剪切模量等,表 1-4 给出了牙组织材料的基本力学性能。

(5) 脊柱 脊柱是由脊椎骨、椎间盘和周围肌肉、韧带共同组成的综合受力系统。脊柱外形图见图 1-4。

表 1-4 牙组织材料的力学性能

	E_x (GPa)	E_y (GPa)	μ_{xy}	μ_{yx}	G (GPa)
牙釉质	46.9	46.9	0.3	0.3	18.0
牙本质	11.7	11.7	0.3	0.3	4.72
松质骨	1.38	1.38	0.3	0.3	0.53

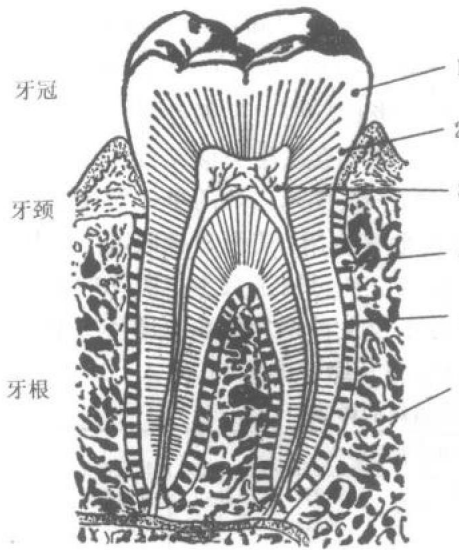


图 1-3 牙的构造图

1—牙釉质；2—牙本质；3—牙髓腔；
4—牙髓腔；5—牙髓腔；6—牙髓腔

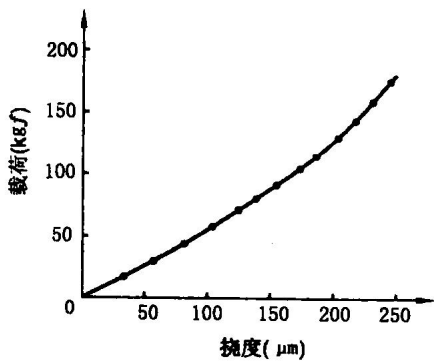


图 1-5 腰椎骨的载荷-挠度曲线

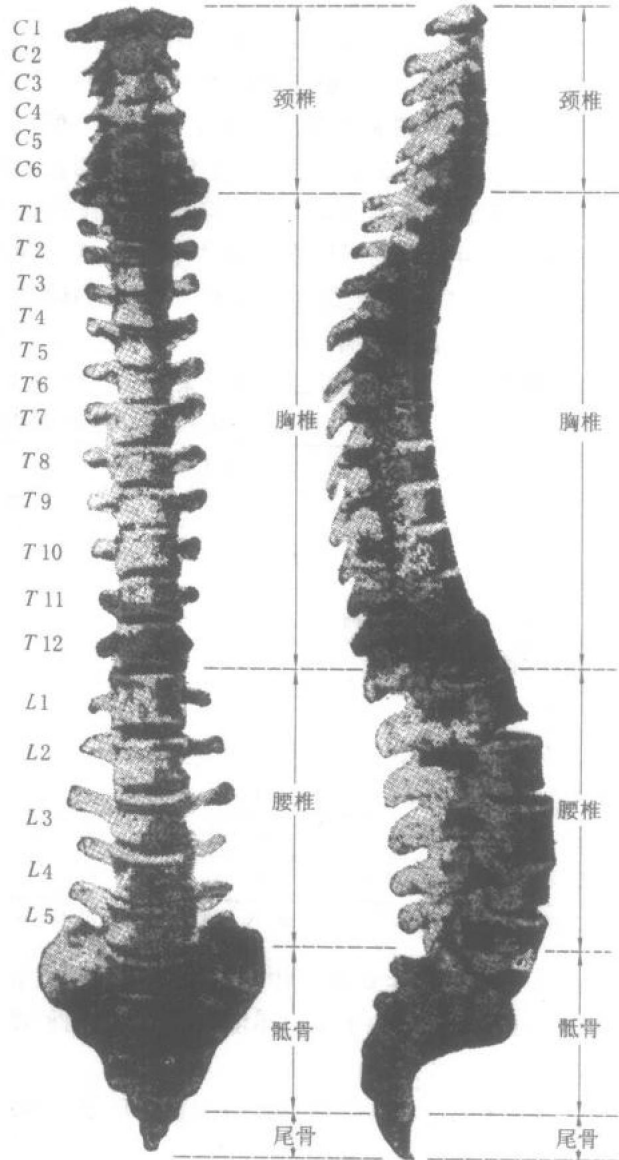


图 1-4 脊柱正、侧面图

脊椎骨主要由椎体和椎弓构成，两部分中间为椎孔。各个脊椎骨的椎孔连成椎管，脊髓从其中通过。椎体是人体承受轴压的主要构件，主要由松质骨组成，表面密质骨很薄，在受强力作用时，可能被压扁。椎骨的载荷-挠度曲线见图 1-5。弹性模量随着变形有所增加，并接近线性关系，加载速度变化对曲线形状没有明显的影响，在完全去除载荷后，变形基本消除，椎骨属于弹性材料。椎弓自椎体的后面两侧发出，由一对椎弓根、一对椎弓板、一个棘突、四个关节突和

两个横突所构成。椎弓的主要作用是使韧带和肌肉附着在它上面组成承载系统。

2. 生物医用材料的化学稳定性

生物化学稳定性包括材料在生理环境中组成、结构及老化性能等。根据材料的使用性能和使用部位的要求不同,对于材料的生物化学稳定性的要求也不同。生物医用材料大致可分为:① 生物惰性材料;② 可生物降解和吸收材料;③ 生物活性材料。不论哪一种材料,必须对人体组织、血液、免疫系统不产生不良影响,材料在生理环境中产生的分子或离子对生物体无害。

(1) 高分子材料 高分子材料在合成和加工过程中会产生低分子和单分子物质,包括催化剂、引发剂、中间产物、添加剂以及残余单体,在生理环境中从材料中溶出,对生物体产生不良反应。例如脲醛树脂和酚醛树脂中残留的甲醛可引起皮肤炎性反应。聚氯乙烯的单体有麻醉作用,可引起四肢血管收缩而产生疼痛。聚四氟乙烯单体中的氟会发生类似流行性感冒的症状。甲基丙烯酸酯单体进入人体循环会引起肺功能障碍。聚乙烯、聚苯乙烯的单体对皮肤和粘膜都有刺激作用。聚乙烯醇中的某些中间体,对生物体也有危害作用。美国硅橡胶乳房假体失效事件,不仅导致了对生物医用材料可靠性的怀疑,而且使制造商付出了数十亿美元的赔款。

高分子材料在生物体中的化学稳定性主要表现为小分子及各种添加剂在生理环境中的溶出、溶解和老化。表 1-5 列出了某些聚合物添加剂对生物细胞及组织的影响。

表 1-5 部分聚合物添加剂对血液及组织的影响

添 加 剂	对血液成分的影响			对组织培养的影响			家兔皮 内反应	老鼠腹腔 内试验
	红血球	抗体	淋巴球	鸡胚 的心脏	羊膜	猴的 肾脏		
邻苯二甲酸丁基辛基酯	—	—	—	—	GE	—	—	—
邻苯二甲酸丁基癸基酯	—	—	—	—	—	—	—	—
癸二酸二丁酯	—	—	—	—	GE		—	—
癸二酸二甲酯	—	—	K	—	K	K	—	—
己二酸二辛酯	—	—	—	—	GE	GE	—	—
Cd-Zn 有机抑制剂	H	IN	K	K	KF	KF	+	K
Ca-Zn 有机抑制剂	H	IN	K	K	KF	KF	+	K
马来酸二丁酯或二异辛酯	H	IN	K	K	KF	KF	+	K

注: + 有反应; — 无变化; H 溶血; K 杀死; F 细胞固定; GE 成长; IN 抗体凝集障碍。

高分子材料在生理环境中均会发生不同程度的溶解。即使不溶于水的高分子材料,在生物体体液 pH 值为 7.4 ± 0.5 的环境中,也会不同程度地发生分解或溶解。表 1-6 列出了一些高分子材料在水中的溶解实验。

对于长期植入体内的生物医用材料,应该在生物体中保持材料结构和性能稳定,以防止和延缓老化。

高聚物老化是材料失效的综合表现,是由于材料在加工、存放和使用过程中,性能变劣,如变软、变粘或变硬、变脆或龟裂,最后丧失使用价值。

高聚物老化有以下原因:

① 高聚物原子间的结合力不均匀、不牢固,或一些基团受外界因素作用产生交联或裂解而引起老化;

② 结晶度小的高聚物热稳定性、抗氧化性、水解作用较差,易引起老化;

表 1-6 一些高分子材料的吸水和溶解量

(37℃, 24h)

类型	塑料名称	形 状	吸水质量 (mg)	吸水量 (mg/cm ³)	溶解质量 (mg)	溶解量 (mg/cm ³)
热 塑 性 树 脂	甲基丙烯酸酯	JIS 标准试样	—	-0.68	—	-0.033
	甲基丙烯酸共聚物	JIS 标准试样	+4.7	+0.117	-1.7	-0.043
	聚丙烯(高压法)	颗粒	+0.9	+0.018	±0	±0
	聚丙烯(低压法)	颗粒	+0.2	+0.003	±0	±0
	氟塑料		+0.5	+0.02	±0	±0
	三氟氯乙烯	薄膜	+0.4	+0.037	±0	±0
	四氟乙烯	薄膜	+0.3	+0.028	±0	±0
	四氟乙烯	网状	—	—	-1.5	-0.098
	聚 酯	薄膜	—	+0.03	—	±0
	聚酯人工血管	φ27.5 mm	—	—	-1.3	-0.052
	聚酯人工血管	φ15 mm	—	—	-2.2	-0.135
热 固 性 树 脂	环氧树脂 A	板	+132.0	+33.48	-14.5	-0.383
	环氧树脂 B	板	+82.0	+2.19	—	—
	脲醛树脂	板	+159.7	+3.04	-94.0	-1.79
	密胺树脂	板	+118.0	+2.24	-83.0	-1.58

③ 太阳光紫外线会引起高聚物的光化学反应,使高聚物产生断键或交联,相对分子质量下降,易发生老化;

④ 热会引起高聚物发生热分解或热氧化反应,促使老化;

⑤ 电、高温辐射、机械力可引起高聚物老化;

⑥ 氧、臭氧、水、介质(酸、碱、盐溶液)、腐蚀气体(NH₃、HCl、SO₂等)可引起高聚物老化;

⑦ 生物机体中的生理环境也可促使高聚物老化。

高聚物老化的防止措施有:

① 改进聚合及成型工艺。高聚物在聚合过程中常带人不稳定的结构、杂质,低相对分子质量的高聚物、副产物等易引起老化,因此改进聚合工艺,提高聚合物的稳定性,可延缓老化;

② 改性。通过对高聚物进行共聚(如接枝)、共混等改性,可防止老化;

③ 添加防老化剂。如抗氧化剂、抗臭氧剂、紫外线吸收剂、抗疲劳剂、防霉剂等,也可采用几种防老化剂组合,提高防老化效果。

生物化学稳定性好的材料,在体内长时间埋植会形成稳定的结构膜,对生物体一般不会产生太大的影响。如用聚甲基丙烯酸甲酯作动物皮下埋植试验,在材料周围发现有纤维芽细胞为主的增生反应,形成的纤维膜慢慢增厚,被生物组织包围起来,可长期稳定存在于生物体中,因此聚甲基丙烯酸甲酯很早被利用制作各种人工骨。

生物化学稳定性差的材料,对生物机体会产生刺激,产生长期炎性反应。如某些高分子材料的主链或侧链易被体液生物老化而持续产生有害分解物,导致组织的化脓性感染。

(2) 无机材料 无机生物医用材料,主要指生物陶瓷材料。根据其化学稳定性可分为:

生物惰性陶瓷,主要有氧化物、非氧化物陶瓷,如 Al₂O₃、ZrO₂、MgO、Si₃N₄、SiC 等。生物惰性陶瓷由于在生理环境中能保持化学稳定,是一类化学稳定的生物医用材料。

生物活性陶瓷,主要有生物玻璃、生物玻璃陶瓷和生物陶瓷。可与组织在界面上的化学键结合,材料与组织间的作用主要发生在材料表面,选取的材料应对生物体无害。如由 CaO 、 P_2O_5 、 SiO_2 、 Al_2O_3 、 MgO 、 Na_2O 、 K_2O 等氧化物组成的材料体系。

可生物降解和吸收的生物陶瓷,这类材料主要有 CaSO_4 、 $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 陶瓷等,研究和应用较多的是 $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 陶瓷。这类材料在生理环境中可全部或部分降解,伴随材料被吸收,为周围新生组织所代替。由于与人体骨组织无机盐组成相近,可作为理想的骨组织修复材料。

3. 特殊的成型加工技术

各种生物医用材料只有制成临床所需要的形状和尺寸的器官或缺损部分,才能应用。有些材料尽管性能很好,但由于成型加工困难,限制了应用。随着各种成型加工技术的发展,以及高性能加工设备的问世,使许多性能优异的生物医用材料得以开发和应用。

例如用于人工肺透氧膜的聚丙烯薄膜、用于修复牙周和皮肤疾病的聚乳酸膜、杂化材料用的支架材料等均是用特殊工艺制备出来的。生物陶瓷人工关节和人工骨的计算机辅助设计和快速烧结成型,将取代传统的陶瓷成型和烧结工艺。

4. 消毒灭菌

各种生物医用材料及其制品,必须在无菌状态下才能使用。

用于消毒灭菌的方法主要有:

(1) 高温蒸汽灭菌 这是一种简单方便的消毒灭菌方法。该方法借助于高温使微生物细胞蛋白质凝固。高压蒸汽灭菌是在专门的高压蒸汽灭菌器内进行。在实际应用时,温度、压力、时间之间关系如表 1-7。

表 1-7 高温蒸汽灭菌工艺参数

控制温度(℃)	压力表压(MPa)	所需时间(min)
115	0.07	30
121	0.10	20
126	0.14	15

利用高温蒸汽灭菌,材料至少要能耐受 115℃ 以上高温。大多数材料能够耐此温度,但对于高分子材料,要视具体情况而定。

(2) 化学消毒灭菌 这种方法在临床上经常使用,方便有效。在使用时是使化学药品渗入到微生物的细胞内,影响蛋白质、酶等生理活性,破坏细胞的生理机能而导致死亡,从而达到灭菌效果。常用的化学消毒灭菌剂见表 1-8。

表 1-8 常用的化学消毒灭菌剂

种 类	作 用
醇类(乙醇、异丙醇等)	使蛋白质变性,抑制细菌繁殖
过氧化物(过氧化氢、臭氧等)	过氧化物的强氧化性,杀死细菌
卤素及其化合物	利用卤素与水反应产生次卤酸,产生原子氧将细菌蛋白氧化,杀死细菌
醛类(甲醛、戊二醛等)	使蛋白质烷基化,还原氨基酸使蛋白质凝固达到灭菌目的
气体灭菌剂(环氧乙烷等)	对酶、蛋白质和核酸的官能团的烷基化作用

环氧乙烷是使用方便、效果可靠的灭菌剂之一。环氧乙烷具有很强的穿透能力,可以穿透纸张、棉布、聚乙烯薄膜、玻璃纸等。在使用时,要选择适宜的浓度、温度、时间,其灭菌后的残留

量可暴露在空气中自然消除。

(3) 辐照灭菌 应用广泛的放射线辐照消毒一般采用 ^{60}Co 或 ^{127}Cs 所放射的 γ 射线。辐照灭菌具有穿透力强、效果好的优点,可以在材料或物品包装之后消毒,大量生产时经济实用。对于由于辐照使材料发生降解或变色的高分子材料、以及含硅的无机材料不宜使用。

(4) 激光灭菌 利用激光具有的巨大能量,杀灭外科器械表面微生物。

(5) 气体等离子体灭菌 由于许多杀菌剂常常不能杀灭芽胞,低温等离子体是一种理想的媒介物。它可以改变细菌、霉菌和芽胞的保护层,达到灭菌目的。其灭菌作用速度快、效果好,是一种安全、高效、快捷的灭菌方法。

生物医用材料及其制品种类繁多,需要的灭菌方式和条件各异,根据不同的材料及制品,选择不同的灭菌方法,达到安全使用的目的。

(二) 生物医用材料的生物相容性

生物医用材料的生物相容性是指材料在生理环境中,生物体对植入的生物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。

生物医用材料的生物相容性取决于材料及生物系统两个方面。在材料方面,影响生物相容性的因素有材料的类型、制品的形态及表面、材料的组成、物理化学性质以及力学性质、使用环境等。在生物系统方面,影响因素有生物机体种类、植入部位、生理环境、材料存留时间、材料对生物机体免疫系统的作用等。

生物相容性是生物医用材料极其重要的性能,是区别于其他材料的标志,是生物医用材料能否安全使用的关键性能。

生物医用材料的生物相容性具体包括血液相容性、组织相容性和力学相容性。

血液相容性是指材料用于心血管系统与血液直接接触,考察材料与血液的相互作用。

组织相容性是指材料与心血管系统以外的组织或器官接触,考察材料与组织的相互作用。

力学相容性是对于植体内承受负荷,以及要求其弹性形变和植入部位的组织的弹性形变相协调的生物材料的力学性能。

生物相容性尽管受诸多因素的影响,主要表现为宿主反应和材料反应。

1. 宿主反应

宿主反应是生物机体对植入材料的反应。宿主反应的发生是由于生理环境的作用,导致构成材料的组分原子、分子以及颗粒、碎片等代谢产物进入机体组织。生物材料进入机体后,可产生以下宿主反应:

(1) 局部组织反应,是组织对手术创伤的急性或炎性反应;

(2) 全身毒性反应,是由于材料在合成加工及消毒过程中吸收或形成的低相对分子质量产物造成的,有急性和慢性反应;

(3) 过敏反应,是由于材料降解所产生的毒物造成的;

(4) 致癌、致畸、致突变反应,是由于材料中或降解产物中产生的有害物质造成的;

(5) 适应性反应,是慢性的、长期的,包括机械力对组织和材料相互作用的影响。

2. 材料反应

材料反应是材料对生物机体作用产生的反应,材料反应的结果可导致材料结构破坏和性质改变,主要包括:

(1) 生理腐蚀 生理环境对材料的化学侵蚀作用,致使材料产生离解、氧化等,导致过敏