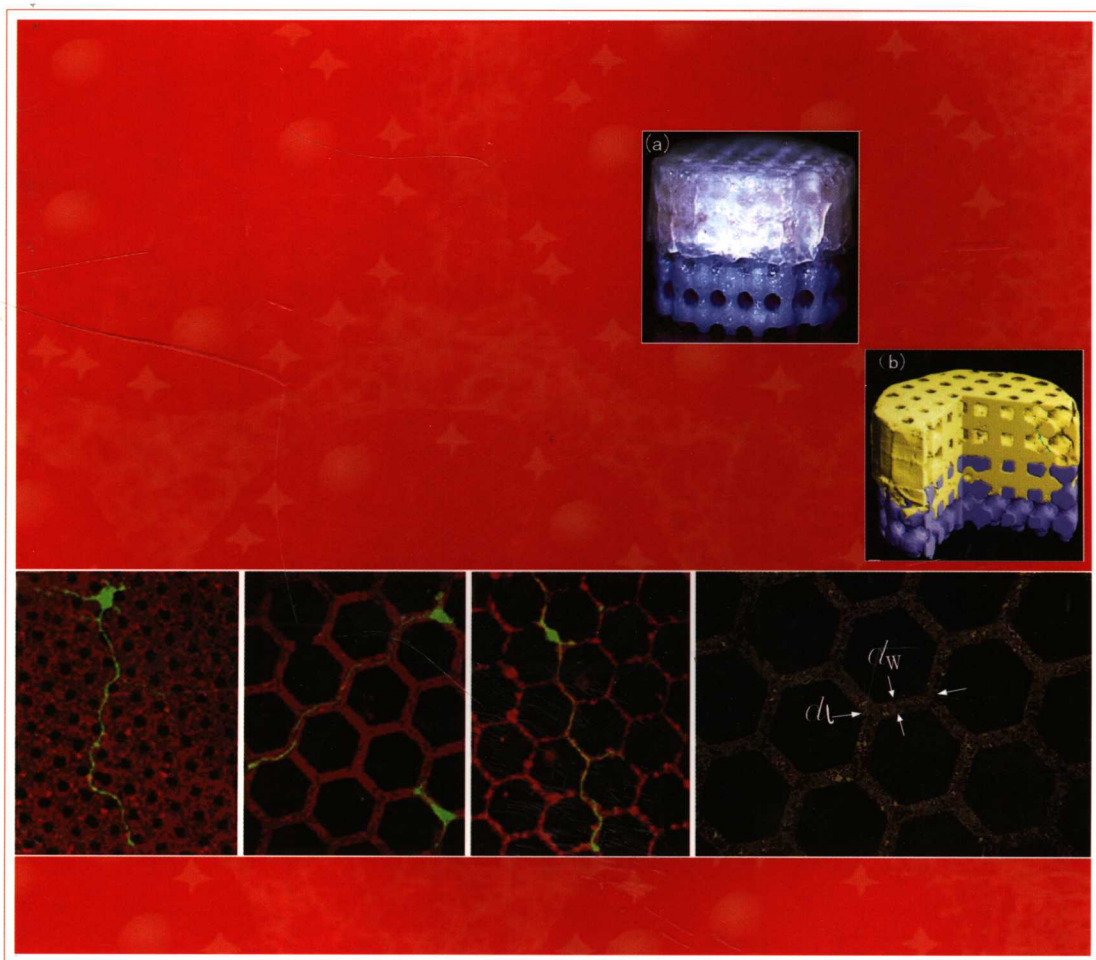


高长有 马列 编著

医用 高分子材料



化学工业出版社
材料科学与工程出版中心

医用高分子材料

高长有 马列 编著



化学工业出版社
材料科学与工程出版中心

北京

地址：北京朝阳区惠新东街甲15号 邮编：100029 电话：(010) 64788588

图书在版编目 (CIP) 数据

医用高分子材料/高长有, 马列编著. —北京: 化学工业出版社, 2006. 5
ISBN 7-5025-8578-8

I. 医… II. ①高…②马… III. 医用高分子材料
IV. R318.08

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 038732 号

医用高分子材料

高长有 马列 编著

责任编辑: 丁尚林

文字编辑: 焦欣渝

责任校对: 于志岩

封面设计: 九九设计工作室

*

化学工业出版社 出版发行
材料科学与工程出版中心
(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
三河市延风装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 19 $\frac{3}{4}$ 字数 490 千字

2006 年 6 月第 1 版 2006 年 6 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-8578-8

定 价: 48.00 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

医用高分子材料是生物医用材料的一个重要组成部分，是一类用于诊断、治疗和器官再生的材料，具有延长病人生命、提高病人生活质量的作用，是材料科学、化学和生命科学交叉的前沿发展领域。其研究与开发，既有重大的社会需求，也有重大的经济需求。高性能医用高分子材料和器械是现代医学各种先进诊断和治疗技术赖以存在的基础，并不断推动各种新诊断和治疗手段的出现。从外科整形材料、人工器官、血液透析装置到介入诊疗装置，从人工敷料、组织工程到再生医学，医用高分子材料几乎遍及生物医学的各个领域。在更加关爱人类自身健康状况的 21 世纪，医用高分子材料必将发挥日益重要的作用。生物医用材料的研究与开发也得到了国家相关部门的高度重视，“十五”和“十一五”“国家重点基础研究发展规划（973）”都设立了生物医用材料的研究项目。生物医用材料的未来发展必将是简单的借用到有目的地设计合成，获得更符合生命体需要的具有良好生物功能性和生物相容性的材料。

近年来，我们在聚合物组织工程材料、原位诱导再生材料与功能界面、胶囊智能微体系等方面开展了大量研究，并取得了一些成绩。在参阅国内外文献资料的基础上，结合我们自己的研究工作和对生命体-材料相互作用的理解，编写了本书。生物医用材料的第一个重要特征是生物功能性，体现在生命领域中的应用性，这也是该类材料发展的根本目标和驱动力。本书的第 1~3 章简要回顾了生物医用材料的发展历史、医用高分子材料的来源和已经取得的一些实际应用。生物医用材料的另外一个重要特征是生物相容性，体现在与生命体系的和谐相处，其决定性因素是材料-界面蛋白-生命体（细胞、组织）的相互作用。第 4~6 章分别介绍了蛋白质的黏附、血液相容性和细胞相容性的机理和抗凝血材料、介入治疗材料、人工器官等医用高分子材料的设计原则与制备技术。第 7 章介绍了各种聚合物组织工程材料的功能与制备。其中的许多原则和技术也适用于再生医学材料的设计和制备。

在编写本书过程中，谈华平、江兵兵、许海棠、王丰、胡玲、周庆亮、王涛、赵庆贺、周杰、毛峥伟、何涛、刘云肖、洪奕、龚逸鸿、封志强、陈波、石延超、刘慧、王洪霞、王颖俊、李林辉、朱一、赵海光参与了资料的收集和整理等工作；有关细胞增殖调控和细胞分化的部分内容得到了绍兴文理学院田润刚的帮助。另外，我的科学研究一直得到了沈家骢老师的鼎力支持和陈义镛老师的许多帮助；得到了国家自然科学基金、国家杰出青年基金和科技部“973”项目的经费资助。在此，一并表示衷心的感谢。

由于书中涉及较多生物学方面的知识，在名词术语的称谓和理解方面未必完全准确。此外，医用高分子材料的发展十分迅速，资料的收集整理未必全面，疏漏和不周之处，请不吝赐教。

高长有

2006 年 2 月于杭州

目 录

第 1 章 概论	1
1.1 生物医用材料的发展简史	1
1.2 生物医用材料的分类与功能	4
1.2.1 生物医用金属材料	4
1.2.2 生物医用高分子材料	6
1.2.3 生物医用陶瓷材料	8
1.2.4 生物医用复合材料	9
1.2.5 生物医用衍生材料	9
1.3 医用材料的发展前沿	10
1.3.1 生物相容性材料	10
1.3.2 组织工程与再生医学材料	11
1.3.3 纳米生物材料	11
1.3.4 生物矿化材料	12
1.3.5 智能材料	12
参考文献	12
第 2 章 医用高分子材料的来源	14
2.1 合成医用高分子材料	14
2.1.1 生物惰性(非生物降解性)高分子材料	14
2.1.2 生物降解高分子材料	17
2.2 天然高分子医用材料	22
2.2.1 天然蛋白类	22
2.2.2 多糖	24
2.2.3 生物合成聚酯	25
2.3 高分子医用复合材料	26
2.3.1 高分子医用结构复合材料	27
2.3.2 高分子医用功能复合材料	29
2.3.3 高分子医用复合材料的应用	30
2.4 智能材料	34
2.4.1 智能金属材料	34
2.4.2 智能无机非金属材料	35
2.4.3 智能高分子材料	35
2.4.4 智能材料的应用	40
参考文献	44

第 3 章 医用高分子材料的一般应用	50
3.1 外科整形材料与组织修复材料	50
3.1.1 头面部整形修复材料	50
3.1.2 口腔用生物材料	55
3.1.3 乳房填充及修复材料	57
3.1.4 人工关节用生物材料	59
3.2 治疗用材料	60
3.2.1 敷料、绷带治疗用材料	60
3.2.2 医用缝合线	64
3.2.3 骨钉	65
3.2.4 生物胶黏剂	66
3.2.5 注射器和输液器	69
3.3 检测与诊断用材料	70
3.3.1 电学生物传感器材料	70
3.3.2 磁共振信号增强材料	76
3.3.3 生物亲和色谱材料	77
3.3.4 光学生物传感器材料	77
3.4 医用高分子材料的生物安全性评价	79
3.4.1 生物医用材料生物学评价程序	79
3.4.2 生物安全性评价项目的选择	81
3.4.3 生物安全性评价方法的进展及趋势	84
3.4.4 组织工程产品的生物安全性评价	84
参考文献	85
第 4 章 蛋白质吸附与生物相容性	92
4.1 生物相容性概念与定义	92
4.1.1 血液相容性	93
4.1.2 组织相容性	93
4.2 蛋白质吸附	93
4.2.1 蛋白质黏附的重要性	93
4.2.2 蛋白质吸附热力学与动力学	93
4.2.3 蛋白质吸附研究方法	96
4.2.4 蛋白质吸附的 Vroman 效应	96
4.2.5 蛋白质吸附与生物相容性	97
4.3 宿主-生物材料的相互作用	100
4.3.1 材料反应	100
4.3.2 宿主反应	102
4.3.3 结构相容性问题	104
4.4 免疫细胞与组织修复	106
4.4.1 炎症细胞在组织修复中的作用	106
4.4.2 生长因子在组织修复中的作用	109

参考文献	110
第 5 章 血液相容性医用材料设计	116
5.1 血液相容性与抗凝设计原则	116
5.1.1 凝血过程与凝血途径	116
5.1.2 血液与植入物间的长期相互作用	118
5.1.3 材料的抗凝设计原则	120
5.2 抗凝血材料的表面设计	120
5.2.1 生物惰性表面	120
5.2.2 生物活性表面	126
5.2.3 伪内膜化与内皮化	130
5.3 介入治疗材料	132
5.3.1 导管	134
5.3.2 血管内支架	135
5.3.3 介入栓塞材料	139
5.3.4 血袋	140
5.4 人工器官	140
5.4.1 人工心脏瓣膜	140
5.4.2 人工心脏	141
5.4.3 人工肺	142
5.4.4 人工肾	144
5.4.5 人工肝	146
5.4.6 人工胰脏	148
5.4.7 人工食道	148
5.4.8 封堵器	148
5.5 人工血管	150
参考文献	152
第 6 章 细胞相容性医用材料设计	159
6.1 细胞的黏附、迁移、增殖和分化	159
6.1.1 细胞与细胞外基质的相互作用	159
6.1.2 细胞的黏附	160
6.1.3 细胞的迁移	166
6.1.4 细胞的增殖	170
6.1.5 细胞的分化	173
6.2 细胞相容性的影响因素	176
6.2.1 材料表面物理形貌对细胞相容性的影响	177
6.2.2 材料表面亲/疏水性对细胞相容性的影响	178
6.2.3 材料表面能对细胞相容性的影响	179
6.2.4 材料表面电荷对细胞相容性的影响	179
6.2.5 材料表面化学官能团和生物活性因子对细胞相容性的影响	180

6.2.6	力学环境对细胞行为的影响	181
6.3	细胞相容性表面设计方法	184
6.3.1	物理吸附或涂层	184
6.3.2	等离子体、辉光放电和电晕放电	187
6.3.3	表面接枝聚合	187
6.3.4	化学气相沉积技术	191
6.3.5	离子束注入技术	193
6.3.6	表面腐蚀和可控胺解	194
6.3.7	材料表面的单分子自组装修饰	198
6.3.8	LBL 技术	199
	参考文献	202
第 7 章	聚合物组织工程材料	217
7.1	组织工程技术	217
7.1.1	组织或器官的修复与再生	217
7.1.2	组织工程的定义	218
7.1.3	组织工程的发展历史	219
7.1.4	组织工程的研究内容	220
7.2	组织工程用生物材料	223
7.2.1	组织工程用天然生物材料	223
7.2.2	组织工程用合成生物材料	225
7.2.3	组织工程用复合生物材料	227
7.3	组织工程支架的制备技术	228
7.3.1	水凝胶与注射型支架	229
7.3.2	多孔型支架	234
7.3.3	天然组织工程支架	248
7.3.4	组织工程支架的发展	249
7.4	组织工程中的微胶囊技术	252
7.4.1	微胶囊概论	252
7.4.2	微胶囊的生物相容性	253
7.4.3	生物微胶囊的种类及其制备	254
7.4.4	微胶囊在医学中的应用	258
7.5	模板诱导矿化	263
7.5.1	生物矿物	263
7.5.2	生物矿化过程	266
7.5.3	模板诱导矿化	268
7.6	微观结构对细胞的影响	274
7.6.1	细胞与微环境	274
7.6.2	纯粹物理形貌的细胞响应	276
7.6.3	化学图案的细胞响应	281
	参考文献	286

生物材料 (biomaterial) 能够以一种安全、可靠、经济且生理相容的方式在结构或功能上代替身体部分组织或器官的功能^[1]。它既包括由化学或物理方法合成或改性的材料本身, 也包括由材料制作加工成的制品。随着生物材料的不断发展, 其概念的内涵也在不断地丰富和完善。目前生物材料通常指能直接与生理系统接触并发生相互作用, 能对细胞、组织和器官进行诊断治疗、替换修复或诱导再生的一类天然或人工合成的特殊功能材料^[1], 亦称生物医用材料 (biomedical material)。这里所说的生理系统既包括体内的生理环境 (in vivo), 如血液、组织和细胞等, 也包括体外的生理环境 (in vitro) 如细胞培养盘和生物反应器中的细胞-培养液系统。生物材料的特征之一是生物功能性 (biofunctionality), 即能够对生物体进行诊断、替代或修复; 其二是生物相容性 (biocompatibility), 即不引起生物体组织、血液等的不良反应。现代医学的进步与生物材料的发展密不可分, 如各种介入诊断和治疗导管、药物传递控释系统、创伤和烧伤敷料、血管内支架、人工关节与功能性假体等已得到广泛的应用。因此, 生物材料与人类生命和健康密切相关, 其研究与开发既具有重要的科学和技术价值, 又具有重大的社会需求和巨大的经济效益。生物材料涉及材料、生物、医学、化学以及物理等诸多学科领域, 其使用又与生理系统相接触, 因此该材料的研究与开发具有相当的难度和挑战性。

1.1 生物医用材料的发展简史

生物材料的发展历史悠久。早在公元前 3500 年, 人类就利用天然物质和材料治疗疾病, 如中国人和古埃及利用棉花纤维、马鬃做缝合线, 用柳树枝和象牙修复失牙; 墨西哥印第安人用木片修补受伤的颅骨^[2,3]。在中国和埃及公元前 2500 年的墓葬中, 已发现有假手、假鼻、假耳等人工假体。公元 2 世纪, 已有使用麻线、丝线结扎血管制止静脉出血的记载。16 世纪, 人们开始用黄金修复颞骨, 用陶瓷或金属做齿根, 用金属做固定骨折的内骨板等。金、银、铂等贵金属都具有良好的化学稳定性和加工性能, 因此是最先应用于临床的金属材料。1829 年通过对多种金属的系统生物实验, 发现金属铂对机体组织刺激性最小。1851 年天然橡胶的硫化技术问世, 天然高分子硬橡木制作的人工牙托和颞骨开始进行临床应用。1892 年, 硫酸钙用于充填骨缺损。

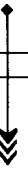
尽管生物医学材料的发展可追溯到几千年以前, 但取得实质性进展则始于 20 世纪 20 年代。新型金属、高分子与陶瓷材料的发展, 为生物材料研究与应用提供了新的机会。表 1-1

表 1-1 体内植入材料的重要进展

年代	研究者	发展状况
18~19 世纪晚期		用于骨折的各种器械; Fe、Au、Ag 和 Pt 做的导线和针
1860~1870	Lister J.	无菌外科技术
1886	Hansmann H.	镀镍钢质骨板
1893~1912	Lane W. A.	钢质骨钉和骨板
1912	Sherman W. D.	第一个专为医疗用制作的钒钢骨板 (Sherman plate); 较小的应力集中和腐蚀
1924	Zierold A. A.	引入 Stellites (CoCrMo 合金)
1926	Lange M. Z.	引入 18-8sMo 不锈钢, 性能比 18-8 不锈钢好
1926	Hey-Goves E. W.	用木工螺丝治疗股骨端骨折
1931	Sith-Petersen M. N.	第一个不锈钢股骨端骨折固定装置
1936	Venable C. S., Stuck W. G.	引入 Vitallium (19-9 不锈钢), 后来将材料改为 CoCr 合金
1938	Wiles P.	第一个全髌置换假体
1939	Burch J. C., Carney H. M.	引入金属钽 (Ta)
20 世纪 40 年代	Dorzee M. J., Franceschetti A.	第一次将 PMMA 用于角膜置换
1946	Judet J., Judet R.	第一个符合生物机械力学设计的股骨头置换假体; 第一次将塑料 (PMMA) 用于关节置换
1947	Cotton J.	引入 Ti 及其合金
1952	Voorhees A. B., Jaretza A., Balckmore A. B.	第一次将纺织布用于血管置换, 组织能够长入
1958	Furman S., Robinson G.	第一次成功的心脏刺激
1958	Charrley J.	在 D. Smith 建议下, 第一次用丙烯酸骨水泥进行了全髌置换术
1960	Starr A., Edwards M. I.	第一个商业化的心脏瓣膜
20 世纪 70 年代	Kolff W. J.	全心脏置换
20 世纪 80 年代	Yannas I. V., Langer R. R., Vacanti J. P.	组织工程概念与产品
21 世纪初		再生医学 (regenerative medicine)

总结了现代生物植入体材料的发展历程^[1]。

不锈钢是最早应用于骨科的一类医用金属材料。1921 年, 有人将铬加入钢中, 发现这种合金能抗酸腐蚀。1926 年, 含铬和镍的不锈钢首先用于骨科治疗, 随后在口腔矫形外科也得到了应用。1934 年, 高铬低镍单相组织不锈钢研制成功, 使不锈钢在体内生理环境下的耐腐蚀性能明显提高。在不锈钢发展的同时, 钴基合金作为生物医学材料也取得很大进展。20 世纪 30 年代末, 铸造钴铬钼合金被用于制作接骨板、骨钉等内固定器械; 1938 年钴基合金开始用于制作关节杯。进入 40 年代后, 开始研究全关节置换; 50 年代又成功地制成人工髌关节; 60 年代已广泛应用于临床。在不锈钢和钴基合金成功地用于临床的同时, 金属钛因具有优异的耐蚀性、生物相容性和低密度而引起研究者的广泛注意。1940 年, 纯金属钛用于动物实验, 发现钛具有较好的组织相容性。之后, 钛开始用于制作外科植入体。20 世纪 50 年代, 用纯金属钛制作的接骨板与骨钉开始应用于临床。随后, 钛与钛合金成为继不锈钢与钴基合金之后又一类重要的医用金属材料。20 世纪 70 年代以后, 形状记忆合金得到了发展。镍钛形状记忆合金和铜基形状记忆合金由于具有独特的形状记忆效应而在医学上获得广泛的应用, 并成为医用金属材料的重要组成部分。它们都具有优良的力学性能和良好的生物相容性, 适合应用于整形外科和口腔科及心血管支架。此外, 还有钽、铌、锆和一些磁性材料在临床医学上也得到应用。目前,



医用金属材料已广泛应用于研究和临床,如软硬组织、心血管的修复和替换及各种内、外科辅助器械等。近年来,利用表面改性技术来提高金属材料的性能进行了较多的研究。表面改性技术可提高金属材料的耐磨性能、抗腐蚀性能及生物相容性等,这也是医用金属材料今后的发展趋势之一。

生物陶瓷作为生物材料的研究与开发始于19世纪初。1808年初用于镶牙的陶齿研制成功。1892年,有关使用熟石膏填充骨缺损的第一篇报告发表。1963年和1964年,多晶氧化硅陶瓷分别应用于骨矫形和牙种植。1967年,低温各向同性碳成功地应用于临床。1969年,生物玻璃研制成功。1971年,羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)陶瓷取得了临床应用。从此,各种生物陶瓷材料在医学上的研究和应用受到广泛的重视,开始了生物活性陶瓷发展的新纪元。生物陶瓷材料与人体硬组织中无机质的组成或结晶结构差异很大,加之生物陶瓷疲劳强度低、韧性差,制造复杂形态较为困难,因而在一定程度上限制了其临床应用。进入20世纪80年代,人们对生物陶瓷复合材料进行了大量研究,以便在保持生物陶瓷良好的生物相容性条件下,提高其韧性与抗疲劳性能,改善其脆性。20世纪90年代以后,生物陶瓷的一个重要研究方向是与生物技术相结合,在生物陶瓷构架中引入活体细胞或生长因子,使生物陶瓷具有生物学功能。目前,羟基磷灰石、 β -磷酸三钙等生物活性陶瓷已广泛用于骨等硬组织工程。

进入20世纪,高分子科学迅速发展起来,新的合成高分子材料不断涌现。高分子科学的发展为其在医学领域的应用创造了条件^[3]。1936年发明了有机玻璃(聚甲基丙烯酸甲酯)后,很快应用于牙体缺损的修复。随着研究的深入,其性能得到不断提高,至今仍广泛应用于临床,目前在一定程度上取代了常用的银汞合金。1943年,赛璐珞(硝酸纤维素)薄膜开始用于血液透析。1950年,有机玻璃开始用于制作人工股骨。20世纪50年代,有机硅聚合物用于医学领域,使人工器官的应用范围大大扩大,包括器官替代和整形等诸多方面。进入60年代后,人们开始针对生物医学应用的客观需要设计合成新型高分子材料,医用高分子材料开始进入一个崭新的发展时期。期间发展了血液相容性高分子材料,用于血液接触的人工器官制造,如人工心脏等。从70年代开始,医用高分子材料快速发展,逐渐成为生物材料研究中最活跃的领域,许多重要的医疗器械与器材,如人工心脏瓣膜、人工血管、人工肾用透析膜、心脏起搏器、植入型全人工心脏、人工肝、肾、胰、膀胱、皮、骨、角膜、人工晶体、手术缝合线等相继研制成功,有力地促进了临床医学的发展。进入80年代,医用高分子材料产业化速度加快,基本形成了一个崭新的生物材料产业。

人体绝大多数组织的结构均可视为复合材料,采用单一的医用金属材料、医用高分子材料或生物陶瓷材料来修复人体组织常难以满足临床使用的要求,由此推动了医用复合材料的研究与开发,使其成为生物医学材料发展中最活跃的领域之一。20世纪90年代后,随着生物技术与基因工程的发展,生物材料的研究已由无生命的材料领域扩展到具有生物学功能的材料领域。当人体器官或组织因疾病或外伤受到损坏时,迫切需要器官移植。下自体器官可以满足需要的情况很少,而采用同种异体移植或异种移植,往往具有排异反应,严重时导致移植失败。因此,人们设想利用生物材料来修复或替代受损组织或器官。利用生物技术,通过生物化处理及分子设计使表面结构具有有序性、特定分子间的可识别性和运动性,可构建新型生物材料。

将组织细胞、生长因子、官能团等引入生物材料中,可以提高生物材料的诸多生物学功能,包括抗凝血性能、与抗体结合的活性以及对生长因子和细胞的黏附性能等。人们研究了

细胞基质与环境相互作用机制,这对生物材料的发展具有极大的意义。对于脊椎动物活体组织,存在多种通过特定信号分子使细胞和环境进行信息传达的相互作用机制。这种相互作用的原理是配体(ligand)和其相应受体(acceptor)之间发生黏合作用,由此导致各种细胞内外应答反应的产生^[4]。生长因子和激素都可以调节细胞生长和表型表达,将基质材料负载各种生长因子或激素,向种子细胞定量、持续释放,将有利于细胞的生长和分化。

纳米技术与生物、医学和材料科学相结合产生了纳米生物学材料的新时代。纳米复合生物活性材料具有优异的生物学性能,可用于软、硬组织的修复和替代。纳米微粒作为药物载体,可在其表面固定蛋白质、靶向基团、酶及DNA等,同时定向作用于多个病灶区的靶细胞或直接进入靶细胞缓释药物,可与目标细胞如肿瘤细胞特异性结合,达到杀死肿瘤细胞或使肿瘤细胞发生基因转染的目的。纳米微粒可以在血液中自由运行,在血液净化、有毒物质吸附、免疫疾病治疗等方面有奇特的作用。纳米口腔材料独特的性能更符合口腔生物学状况,能隔断口腔过高和过低的温度刺激。

1.2 生物医用材料的分类与功能

生物材料根据临床用途,可分为骨骼-肌肉系统修复和替换材料、软组织材料、齿科材料、心血管材料、医用膜材料、组织胶黏剂和缝合线材料、药物释放载体材料、临床诊断及生物传感器材料^[5]。根据在生物环境中发生的生物化学反应水平,生物材料可以分为生物惰性材料和生物活性材料。生物材料按照材料组成和性质可以分为医用金属材料、医用高分子材料、生物陶瓷材料、生物医用复合材料和生物医用衍生材料^[2]。

1.2.1 生物医用金属材料

生物医用金属材料具有高的机械强度、良好的韧性和抗弯曲疲劳强度、优异的加工性能等许多其他医用材料不可替代的优良性能,是临床应用最广泛的承力植入体。目前,应用于临床的医用金属材料主要有不锈钢、钴基合金、钛合金、形状记忆合金、贵金属及其合金等。

医用不锈钢具有良好的耐腐蚀性能和综合力学性能,且加工工艺简便,是生物医用金属材料中应用最广泛的一类材料。医用不锈钢的生物相容性问题主要涉及到不锈钢植入生物体后,由于腐蚀或磨损造成金属离子溶出所引起的组织反应等,特别是不锈钢中镍离子析出诱发的严重病变。目前,医用不锈钢分为三种类型——马氏体钢、奥氏体钢和沉淀硬化钢,主要应用于齿科、心脏外科、心血管植入支架、骨骼系统的置换和修复方面。

医用钴基合金更适合于制造体内承载条件苛刻的长期植入件,通过表面改性技术可以改善钴基合金的表面,使其更符合临床应用要求。钴-铬合金在矫形外科手术中应用较多,如骨折固定板、骨螺钉、骨固定针等。铸造钴铬合金的可锻性较好,应用于制作各类人工关节,包括人体内工作环境最恶劣的髋关节,如人造髋、膝、肩关节(图1-1)^[6]等。铸造和锻造的钴基合金还广泛用于齿科材料。

钛合金的显著特点是密度小、弹性模量低,密度接近人体硬组织,因此在骨科应用较广,主要用于骨折固定和关节置换方面,也可用来制作股骨头。在心血管外科方面,钛被用来制作人工心瓣、心脏起搏器的外壳;带有微孔的纯金属钛网和钛丝,可分别应用于损伤的颅骨及硬膜置换和口腔种植。图1-2为钛制作的人工股骨^[7]。

图 1-1 人造髋、膝、肩关节 (从左往右)^[6]图 1-2 钛股骨^[7]

形状记忆合金具有独特的形状记忆效应而在医学上获得广泛的应用，主要有镍钛形状记忆合金和铜基形状记忆合金，它们都具有优良的力学性能和良好的生物相容性，特别适合于整形外科和口腔科，如制作齿矫形器械、凝血过滤器、脊椎矫正丝等。镍钛记忆合金特别适用于心血管支架。

金、银等贵金属以及纯金属钽、铌、锆等，主要用于硬组织修复和替换，也用于心血管和软组织等的修复；骨科中主要用于制造各种人工关节、人工骨及各种内、外固定器械；牙科中主要用于制造义齿、充填体、种植体、矫形丝及各种辅助治疗器件；另外，还用于制造心脏瓣膜、肾瓣膜、血管扩张器、血管内支架、心脏起搏器及各种外科辅助器械等。贵金属的生物相容性较好，但价格昂贵，大规模应用受到限制。

临床应用中，除了力学性能要求外，医用金属材料还必须具有优良的抗生理腐蚀性和生物相容性。目前，生物医用金属材料存在的主要问题是生理腐蚀造成的金属离子向周围组织扩散及植入材料自身性质的蜕变，可能导致毒副作用甚至植入失败。近年来，国内外学者对表面改性提高金属材料的耐蚀性和生物相容性进行了较多的研究，尤其是对骨、齿等硬组织植入物，以及心血管金属支架的表面改性。表面改性技术包括等离子体表面改性、离子注入、表面涂层及自组装单分子层技术等。对钛合金或钴基合金人工关节采用离子束进行表面改性，可提高其耐磨性能和抗腐蚀性能，降低由于磨蚀产物离子析出对植入体周围组织产生的不良反应。

利用表面改性来提高医用金属材料的生物相容性是今后医用金属材料发展的趋势，同时，研究和开发耐蚀性、耐磨性、疲劳强度和韧性更高，并且生物相容性更好的新型生物医用金属材料依然重要^[8]。

1.2.2 生物医用高分子材料

人体绝大部分组织和器官都是由高分子化合物构成。因此生物医用高分子材料在医学上有其独特的功效和特性,发展前景广阔,已成为生物材料研究最活跃的领域之一。生物医用高分子材料按用途可分为人体功能替代或修复用高分子材料、药用高分子材料、高分子医疗器材及制品等^[9]。其中人体功能替代或修复高分子材料包括人工器官材料、功能修复材料、组织工程材料、医用黏合和缝合高分子材料等。药用高分子材料主要可以分为有药理活性的高分子药物、高分子药物载体材料、高分子薄膜包衣及控释膜材料、医药包装用高分子材料等。

生物医用高分子材料按其生物性能可分为非生物降解和可生物降解两大类。

非生物降解高分子材料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,并保持良好的力学性能,如聚乙烯醇、聚乙烯、聚酰胺、聚丙烯、聚丙烯酸酯、聚甲醛、聚硅氧烷等。该类材料应用要求其本身不对机体产生明显的毒副作用,主要用于药物释放,人体软、硬组织修复和人工血管、器官制造,如图 1-3 和图 1-4 为高分子材料制造的人工腿假肢和医用螺丝钉^[10]。

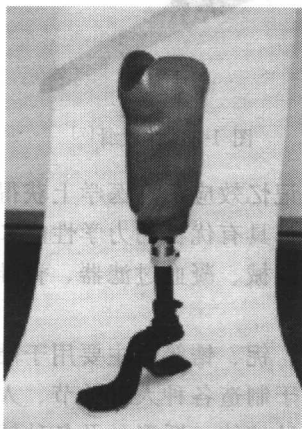


图 1-3 高分子材料制造的人工腿假肢^[10]

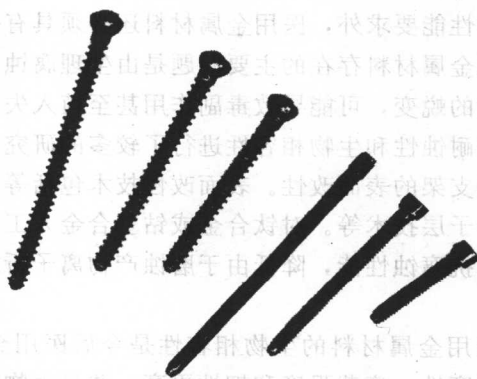


图 1-4 碳纤维/高分子复合螺丝钉^[10]

可生物降解材料是指在植入人体并经过一段时间后能被逐渐分解或破坏的材料,植入物在完成使命后会分解或降解成无毒的小分子物质并被排出体外。对这类材料的基本要求是生物相容性良好、高分子本身和降解产物均无毒;还要具有所需要的降解速度、适当的物理力学性能及可成型性。目前广泛研究和使用的医用生物降解材料包括天然高分子材料和化学合成高分子材料两类。天然高分子材料(生物合成或生物衍生材料)主要包括纤维素、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸、甲壳素、壳聚糖、海藻酸盐、胶原、明胶、氨基葡聚糖、琼脂和脂质体等;化学合成高分子材料主要有聚乳酸、聚羟基乙酸、聚氨基酸、聚己内酯、聚酸酐等。天然高分子材料降解周期一般较短,而化学合成的生物降解材料的组成、结构和降解行为更易于控制。可生物降解材料主要用于药物释放载体、非永久性植入器械、组织诱导再生和组织工程等。

随着纳米技术、现代医学、药物学和生物学的发展,高分子药物控制释放体系已成为当前医用高分子中十分重要和活跃的研究领域。高分子药物控制释放体系可由天然的或合成的高分子材料制备,一般通过在局部组织环境中将药物释放或使药物在其表面固定而发挥作用,在提高药效的同时能降低药物的毒副作用。药物的释放或固定由药物与高分子载体之间的亲和力控制,这取决于两者分子间相互作用的大小,这些相互作用是通过药物和载体间的非特异性黏附或互补黏合点的结合而产生的^[11]。纳米靶向控制释放体系使药物在预定的部位,按设计的剂量,在需要的时间范围内以一定的速度在体内缓慢释放。蛋白质、磷脂、胶原蛋白、脂质体等生物活性高分子或超分子聚集体与基因片段和药物具有亲和力,可以结合形成生物性高分子纳米颗粒。今后,高分子控制释放将会成为多肽、蛋白质、激素、疫苗和基因等药物的主要剂型。

在组织工程的研究中,人们选用可生物降解和吸收材料来构建人体的组织或器官。组织工程是近10年来发展起来的一门新兴学科,它是应用生命科学和工程原理及方法,利用生物材料构建一个三维支架来维护、增进人体细胞和组织的生长,用于组织和器官修复与替换,以恢复受损组织或器官的功能。组织工程分为两个主要的领域:组织重建和器官替代(人工器官)^[12]。组织工程的关键问题之一是构建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,是新的具有形态和功能的基础。利用降解材料做成三维支架,使生物体的细胞在其表面繁殖增长;在生长出相应的组织或器官的同时,支架逐渐降解消失。理想的组织工程支架材料要求具有如下特征:能形成具有高孔隙率的三维结构,其相互贯穿的多孔网络结构适合细胞生长和营养、代谢产物的运输;要具有良好的生物相容性和生物可吸收性,其降解和吸收速率要求具有可控性,并能与细胞和组织的生长速度相匹配;具有合适的细胞相容性表面,有利于细胞黏附、增殖和分化;具有与所修复的组织相匹配的力学性能^[13]。

天然可降解高分子材料是组织工程材料发展的一个重要方向,其本身来源于生物体,能保证足够的细胞亲和性和组织亲和性,最终降解产物为多糖或氨基酸,容易被机体吸收。该类材料的缺点是力学性能差,难于满足组织构建的速度要求,应用时需要改性。合成可降解高分子材料的降解速度和强度可调,易构建高孔隙率三维支架,但材料本身对细胞亲和力弱,往往需要引入适量能促进细胞黏附和增殖的活性基因、生长因子或黏附因子等。例如,在骨组织工程研究中,成骨细胞在聚乳酸等可降解材料制成的支架表面生长,骨细胞生长成熟后形成新的软骨或骨,与此同时,三维支架不断自动降解而排出体外。在材料中引入生长因子、黏附因子等,可以对细胞生长、分化、增殖起到促进作用。将骨形态发生蛋白

(bone morphogenic protein, BMP) 复合到聚乳酸支架上, 可以诱导具有自然骨功能的新骨再生。这方面研究较多的材料除了聚乳酸外, 还有聚羟基乙酸及二者的共聚物。聚己内酯、聚羟基丁酸、胶原、纤维蛋白、氨基葡聚糖等也可制备成三维支架。利用天然生物降解高分子材料, 特别是天然细胞外基质成分对细胞有特别强的黏附、增殖、分泌基质作用, 与具有一定力学强度的无毒、可降解的合成高分子复合, 有望制备出更理想的支架材料。近来仿生材料的设计成为生物材料在组织工程应用中的热点。这种新型仿生材料采用化学或物理的方法, 用天然的细胞外基质对生物材料进行改性, 在材料表面或本体引入能被细胞特异性识别的结合点, 赋予材料特殊的细胞应答能力, 使其能通过分子识别指引新组织的形成, 并且这种材料可通过改变设计参数而方便地对其进行操控^[14]。

细胞体外培养的环境无法完全模拟人体内部的细胞生长环境, 细胞在体外培养时很容易丧失其功能表达 (去分化), 不能进行正常的基质分泌、分化和增殖。机械应力通过培养基质作用于细胞, 可调节不同组织细胞的生长和表型表达, 因此在新生组织生长过程中通过基质材料给予适当的应力作用是必要的。用水凝胶制备的可注射型支架具有无创或微创的优点, 细胞完全处于凝胶包围中, 凝胶的应变易于对细胞产生应力刺激, 能够为细胞的分裂与分化提供更接近于天然细胞外基质的化学与物理环境, 是细胞支架的一个重要组成部分与发展方向。近来, 多种水凝胶如纤维素、胶原、壳聚糖、海藻酸钠等, 以及以水凝胶材料作为载体制备的各种可注射型支架的研究很多^[15]。这些研究成果预示着注射型支架具有重要的临床应用价值和很大的发展前景, 必将有力推动组织工程技术的发展。

1.2.3 生物医用陶瓷材料

生物医用陶瓷在人体内较稳定, 压缩强度高, 对生物组织有良好的相容性和亲和性, 且耐腐蚀, 无毒副作用。生物医用陶瓷按其在体内的活性可分为惰性生物陶瓷、活性生物陶瓷。

惰性生物陶瓷材料有氧化物陶瓷和非氧化物陶瓷: 氧化物陶瓷主要有 Al、Mg、Ti、Zr 等的氧化物; 非氧化物陶瓷主要有硼化物、氮化物、硅化物及碳素材料等。这类陶瓷材料的结构都比较稳定, 而且都具有较高的强度、耐磨性和化学稳定性, 主要用于制造生物植入体、修复或替代损坏的器官。碳素材料具有突出的生物相容性、适中的力学性能和良好的抗凝血性能, 用于骨科、心血管系统修复材料。

生物活性陶瓷, 主要包括羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA)、磷酸钙材料和生物活性玻璃等, 这类陶瓷材料在生理环境中可通过其表面发生的生物化学反应与生物体组织形成化学键结合。生物活性的产生是由这种材料本身和活体组织化学整合的结果。材料表面具有特殊组成和结构的纳米晶体作为表面功能形成点, 通过在这些功能点上发生的作用和反应, 能形成具有新型物理、化学和生物功能的生物交互式材料^[16]。常用于组织工程的有羟基磷灰石、 β -磷酸三钙 (tricalcium phosphate, TCP) 等, 可在生物体内发生降解, 被新生骨组织吸收和替代, 是一种骨的重建材料。它们压缩强度高, 与细胞亲和力好, 降解产物形成利于细胞增殖的微碱环境。但存在多孔体强度较差、加工困难、形成的支架孔隙率低、脆性大等缺点, 应用时可以和聚合物材料复合^[17]。羟基磷灰石是脊椎动物骨和齿的主要无机成分, 与动物体组织的相容性好, 广泛应用于生物硬组织的修复和替换, 如口腔种植、骨科替换等。磷酸三钙生物活性陶瓷可用于修复良性骨肿瘤。磷酸钙骨水泥 (calcium phosphate cement, CPC) 可用于填充硬组织缺损。生物活性玻璃在临床修复中具有高的生物活性, 既

能与硬组织结合,又能和软组织结合,并有诱导成骨的性能。

此外,生物陶瓷也用于药物释放体系。生物陶瓷药物释放载体是一类新型药物缓释系统,其特点是可以利用其特殊的物理、化学或生物学性质实现靶向释放药物、射线或热量等,以达到最佳治疗目的。

1.2.4 生物医用复合材料

生物医用复合材料是由两种或两种以上材料复合而成的生物材料。人体的大多数组织均可视为复合材料,利用多种材料的复合来模拟人体组织成分、结构和力学性能,为获得真正仿生的类人体组织或器官的材料开辟了广阔的前景^[2]。生物医用复合材料可分为金属基、高分子基、陶瓷基复合材料。

金属与合金虽然具有足够的强度和韧性,但属于生物惰性材料,与骨的结合不理想。近年来,利用表面改性技术不仅能提高金属材料的表面稳定性和耐磨性,更重要的是赋予其生物活性,改善材料的生物相容性,促进新生骨与金属表面的结合。例如,在钛及钛合金等金属材料表面涂覆羟基磷灰石涂层,可得到金属基体复合生物材料,其兼备金属材料优良的力学性能和生物陶瓷材料良好的生物活性,从而成为一种新型的生物材料。骨和关节等硬组织是人体主要承受负荷的器官,因此其缺损的修复材料应具有高强度,采用的材料主要是生物陶瓷、聚合物与金属或合金形成的复合材料^[10]。骨组织工程细胞外基质材料的制备可考虑到生物陶瓷、高分子材料的优缺点,通过合适的方法组合形成复合材料,取长补短,模拟天然骨基质组成成分。

利用表面涂层、接枝等改性技术,在材料表面可以固定某些活性因子,如生长因子、黏附因子等,向种子细胞定量、持续释放,将有利于细胞的生长和分化,可改善其生物学性能,拓展成为新型的生物医用复合材料。在材料表面种植内皮细胞、涂布白蛋白层、表面PEO接枝、磷脂基团的导入等,均可改善血液与材料的接触状况,使材料血液相容性大幅度提高^[5]。在材料表面固定RGD多肽,可以促进受体介导的细胞在材料表面的黏附,提高材料对细胞的黏附性。此外,RGD多肽不仅能触发细胞对材料的有效黏附,而且能够引发特殊的细胞应答^[18]。负载血管内皮生长因子的高分子基质材料,可刺激工程化组织的血管再生。将生长因子缓释系统应用于骨组织工程细胞外基质材料中,可以促进成骨细胞的黏附、增殖和分化。

1.2.5 生物医用衍生材料

生物衍生材料是由天然生物组织经过去脂、去细胞、去抗原等处理而形成的无生命活力的活体组织材料。生物组织可取自同种或异种生物体,处理手段主要有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,如经戊二醛固定的猪心瓣膜、牛心包、牛颈动脉、人脐动脉以及冻干的骨片、猪皮、牛皮、羊膜等;还有拆散原有构型、重建新的物理形态的强烈处理,如用再生的胶原、弹性蛋白、透明质酸、硫酸软骨素和壳聚糖等构成的粉体、纤维、膜、海绵体等^[2,19]。生物衍生材料具有类似自然组织的构型和功能,组成类似于自然组织,仍含有各类生长因子,具有和人细胞外基质非常接近的网架结构和成分,因此它在维持人体动态过程的修复和替代中具有重要的作用,主要用作纤维蛋白制品、组织修复体、血浆增强剂和血液透析膜等。近来出现的脱细胞组织基质(acellular tissue matrix, ACTM)是用化学试剂脱去组织中所有细胞、抗原、脂质、可溶性蛋白质和可溶性糖胺多