



2004 CHINA MATERIALS
BEIJING • CHINA

生物医用材料专业论坛 Biomaterials 文集

Sept. 23, 2004

主办单位/Organizers

北京新材料发展中心

Beijing Advanced Materials Development Center

上海新材料协会

Shanghai Society for Advanced Materials

国家新材料产业发展战略咨询委员会

National New Materials Strategic Consulting Committee

承办单位

中国生物医学工程学会生物材料分会

全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会

中国药品生物制品检定所

特别鸣谢

有研亿金新材料股份有限公司

北京意华健科贸有限责任公司

www.materials.net.cn
www.materials-expo.com

中国国际新材料产业发展研讨会 暨中外新材料企业家峰会

生物医用材料专业论坛

2004 年 9 月 23 日

承办单位:中国生物医学工程学会生物材料分会
全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会
中国药品生物制品检定所

中方执行主席:奚廷斐(中国医疗器械生物学评价标准化技术委员会主
任)
李玉宝(四川大学教授)

外方执行主席:Prof. Lee Chou(美国波士顿大学教授)
Prof. Xiaojun Zhao (MIT)

专业论坛 - "生物医用材料专业 论坛" 会议日程安排

2004 年 9 月 23 日(中苑厅 B)

时间	演讲报告	演讲人
9 月 23 日上午 8:30 - 11:50 主持人: 奚廷斐 Xiaojun Zhao		
8:30 - 8:40	主持人发言	
8:40 - 9:10	Convergent Biotechnologies	美国波士顿大学教授 - Prof. L. Lee Chou
8:40 - 9:10	Convergent Biotechnologies	美国波士顿大学教授 - Prof. L. Lee Chou
9:40 - 10:00	医疗器械注册管理办法	国家食品药品监督管理局医疗器械司 - 常永亨处长
10:00 - 10:20 茶歇		
10:20 - 10:50	生物材料在介入医学中的应用	美国 Horizon Scientific Inc. 总经理 - Frank Zeng
10:50 - 11:20	Biomimetic Nano - crystalline Apatite Coating Technology and its Commercialization	美国强生公司 - Pangjian. li
11:20 - 11:50	短肽自组装纳米生物技术与纳米医学及其发展前景	美国麻省理工大学博士 - 赵晓军
12:00 AM - 1:30 PM 午餐		
9 月 23 日下午 1:30 - 5:30 主持人: Lee Chou 李玉宝		
1:30 - 2:00	生物材料和医疗器械临床实验	中国药品生物制品检定所 - 奚廷斐
2:00 - 2:30	骨组织工程支架材料	清华大学教授 - 崔福斋
2:30 - 3:10	人工心脏: 左心室辅助装置的进展和临床应用	美国哥伦比亚大学医学院教授 - 王捷
3:10 - 3:30 茶歇		
3:30 - 4:00	生物材料标准进展	中国医疗器械行业协会 - 姚志修博士
4:00 - 4:30	从自固化磷酸钙人工骨的研制应用过程谈对生物材料产业化的思考	上海瑞邦生物材料有限公司董事长 - 刘昌胜

时间	演讲报告	演讲人
4:30 - 5:00	生物材料小企业生存与发展	上海其胜生物材料有限公司总经理——顾其胜
5:00 - 5:30	拉曼光谱在实时分析商务分子、内脂化合物和食用油的质量控制的应用	Stamford CT 米德学院信托投资联盟董事会——维克托. 萨帕斯坦博士
9 月 23 日晚上 19:30 - 21:00 圆桌互动会议		

目 录

周来生	(1)
骨修复纳米生物材料及其发展前景	(4)
医疗器械注册管理办法	(13)
Biomimetic Nano - crystalline Apatite Coating Technology and its Commercialization	(21)
Self - assembling Peptide in Nanobiomedical Technology, Stem Cell, Tissue Engineer- ing, Regenerative Medicine and Beyond	(26)
生物材料和医疗器械临床研究	(32)
骨组织工程支架材料	(39)
人工心脏: 左心室辅助装置的进展和临床应用	(45)
姚志修	(46)
从自固化磷酸钙人工骨的研制应用过程谈对生物材料产业化的思考	(49)
生物材料小企业生存与发展	(56)
维克托·萨帕斯坦	(59)
拉曼光谱在实时分析生物分子、类脂化合物和食用油的质量控制的应用	(63)
喷涂型福爱乐医用胶性能及临床应用和内镜下止血	(67)



周来生

简历

周来生 (L. Lee Chou, DMD, PhD) 学历: 博士、博士后

现任职务: 美国波士顿大学 - 生物材料学教授、博士生导师

- 生物材料分子相容学研究室主任

- 医学临床诊断学教授、口腔内科主任

- 口腔艾滋病临床专科主任、主任医师

中国科学院海外评审专家 (生物材料与组织工程学)

中国科技部 863 国家组织工程重大科技项目首席科学家

中国国家自然科学基金会海外评审专家 (生物材料, 组织工程学, 口腔医学)

中国艾滋病基金会顾问

中国科学院上海硅酸盐研究所客座教授、博导

成果奖励: 1988 年 美国首届欧氏杰出学术成就奖

(部分摘录) 1988 年 美国国家医学研究奖

1989 年 美国佐罗医学病理纪念学术奖

1992 年 加拿大国家研究院医学研究奖

1993 年 加拿大英属哥伦比亚大学梁氏纪念学术奖

1997 年 美国国家医学研究院研究项目首席科学家奖

1998 年 美国波士顿大学口腔医学院杰出教授奖

2002 年 美国波士顿大学最佳教授奖

(全大学 4000 名教授中评选出的唯一最佳教授)

2003 年 中国科学院杰出海外学者奖



2004 中国国际新材料产业研讨会

生物医用材料专业论坛

国际性学术刊物编审: 世界生物材料科学杂志 编审

世界生物医学材料研究杂志 编审

世界牙科研究杂志 编审

Convergent Biotechnologies

L.lee Chou (周来生), D.M.D., Ph.D

Professor of Biomaterials

Director, Molecular Biocompatibility Laboratory

Professor of Diagnostic Sciences

Chief, Division of Oral Medicine

Director, Oral AIDS Clinic

Boston University, Boston, USA

Lchou@bu.edu

Emerging scientific disciplines are characterized by convergence. The trends of innovative convergent biotechnologies (biomaterials, bionanotechnology, biophotonics, biosensors, and biorobotics) and their impact on global biohealth are briefly reviewed. The strategic plans for stimulating the development of biotechnology in China are proposed. The key steps include: 1) reforming the graduate program system in Chinese universities and institutes for multidisciplinary graduates who are capable of challenging research and development of biotechnology; 2) reforming the state research funding reviewing system for the efficient use of funding in cutting-edge research projects of biotechnology.



李玉宝

简历

李玉宝,男,1962年生于西安市,籍贯江西吉水。1969-1981年在西安市庆安小学和庆安中学学习;1985和1988年在电子科技大学电子材料与元件、敏感材料与传感器专业获得学士和硕士学位。1988-1992年在四川大学分析测试中心和材料所工作;1992-1994年获欧共体居里夫人奖学金赴荷兰莱顿(Leiden)大学医学院生物材料系学习,1994年获莱顿大学博士学位;1995年至今,在四川大学分析测试中心,四川大学纳米生物材料研究中心工作。

现为四川大学生物医学工程学科和生物无机化学学科博士生导师,兼任荷兰奈美根(Nijmegen)大学博士生导师。迄今出版专著4部,发表学术论文150余篇,申请专利19项,获国家级和部省级奖励6项,目前指导博士后3人,博士生18人,硕士生12人。

目前还担任国务院学位委员会生物医学工程学科评议组成员;科技部国家863计划特种功能材料技术主题专家组专家(生物医用材料责任专家);科技部国家纳米科技重大专项生物医药专家组专家;国家纳米生物医用材料产业化孵化基地主任;中-荷先进生物材料研究与开发中心主任;四川省纳米技术协会理事长;四川省科技厅新材料技术专家组组长;四川省科技青年联合会副主席。负责制定了国家材料领域生物医用材料中长期科技发展战略研究规划,以及四川省新材料中长期科技发展规划。

骨修复纳米生物材料 及其发展前景

李玉宝
(四川大学)

一、引言

生物医用材料及其产业发展是我国全面建设小康社会必须面对和解决的重大社会经济问题。目前国际医疗器械产业的年销售额已达 1800 亿美元,其中近一半为生物医用材料所占据。骨修复生物材料已成为医疗器械的重要市场,目前全世界骨科修复器材市场已超过 150 亿美元。我国是一个拥有 13 亿人口的大国,也是一个骨组织修复材料的需求大国。我国有 6000 万残疾人,其中肢残者约 800 万人;由风湿和类风湿引发的大骨节病患者有数百万人;有 7000 万伴随人口老龄化的骨质疏松症患者;每年由于疾病、交通事故和运动创伤等造成的骨缺损、骨折和骨缺失患者人数超过 700 万人;需要行颌颌面和肢体整形、美容的人数也在千万人以上。对肢骨、脊柱、颌骨、颅骨等硬组织的修复一直是临床上的一个难点,此类骨缺损和骨折已成为影响人们健康和生活的严重社会问题。当前国产骨修复生物材料存在数量少、品种规格不全、难于满足临床手术需要等不足。

生物医用材料要应用于人体,必须与人体组织相接触,由此引起活体组织、细胞、蛋白等对材料产生响应。任何材料,无论其在体内是生物惰性的、生物活性的还是可被降解或吸收,都存在与生物体之间的相互作用,进而引发出对材料生物相容性、生物安全性和生物功能性的具体要求。植入体内的生物材

料在人体复杂的生理环境中长期受物理、化学、生物等因素的影响,同时各组织以及器官间普遍存在着许多动态的相互作用,因此医用生物材料必须具有良好的生物相容性,良好的生物稳定性或可控的降解吸收性能,与组织形成生物性键合的生物活性,足够的强度和韧性或与组织匹配的力学性能,以及良好的加工、灭菌和临床操作性能等。

自体骨和异体骨是当前骨损伤修复广泛采用的材料。自体骨易被患者接受,但会给患者带来新的创伤和痛苦;异体骨取材简便,但是在生物安全性上存在免疫排斥和疾病传播的隐患。所以,临床上越来越多地采用人工制备的材料作为硬组织修复材料。硬组织修复材料是生物医用材料中发展最重要的一个方向,也是市场需求最大的一个领域。目前用于骨组织修复的生物材料主要有金属、陶瓷和聚合物几大类。金属材料已成功应用于关节修复,具有强度好、加工方便等优点。但金属材料缺乏与人体组织结合的生物活性,加之过于坚硬,其弹性模量较人体骨过高,常常造成对骨的应力刺激或对正常应力传递的屏蔽,引起骨吸收和修复失败。陶瓷类材料主要存在质脆、在体内易于断裂和发生疲劳破坏等不足,因而一般用于非承力的骨修复场合。聚合物可以具有与人骨相近的模量,但不具备与骨组织形成生物键合的活性,因而通常用于对骨折或金属植入体的机械固定场合。

人体硬组织修复材料的研究起步较早。

公元前人们就已经尝试用柳条、象牙、石头等来修复骨骼及牙的缺损。十九世纪中叶开始应用金属板针来固定骨折,这一方法沿用至今。迄今为止,用于硬组织修复与替换的材料依然以金属为主。第一次世界大战的严重伤亡,确立了用不锈钢和其它金属作为矫形植入材料的地位;第二次世界大战后高分子工业的发展,促进了医用合成聚合物材料的使用。随后一些惰性陶瓷材料也开始应用于临床,包括氧化铝陶瓷、碳素材料等。1969年, L. L. Hench 研制出生物活性玻璃,并提出“生物活性”这一核心概念。Jarcho 在 1976 年研究了羟基磷灰石 (HA) 陶瓷, Corjello 研究了 β -磷酸三钙 (β -TCP) 陶瓷, 1984 年 K. de Groot 研究了在金属基体上制备 HA 涂层的工艺, 1990 年后磷酸钙骨水泥的出现进一步拓展了磷酸钙生物材料的使用方法, 随后磷酸钙陶瓷、涂层及骨水泥成为各国学者研究的重点之一。20 世纪八十年代以来, 人们开始研究材料与细胞或活性生物大分子的复合, 如多孔 HA 陶瓷与骨形态发生蛋白 (BMP) 的复合以及 HA 陶瓷与细胞结合的组织工程材料的研究等。

对承力硬组织的修复一直是临床上的一个难点, 迄今仍没有比较理想的材料可以使用, 临床上迫切需要提供一类具有优异生物学和力学性能的骨组织修复材料和制品。制备生物相容性和力学相容性好, 以及有生物活性的类人体组织替代和修复材料是当今生物材料研究领域中的前沿性课题, 磷酸钙与天然和合成高分子复合生物材料的研究向此类材料开发迈出了重要一步。新材料和纳米技术的飞速发展为实现这一需求提供了可能。

二、纳米复合骨修复材料研究

单一材料, 无论陶瓷、金属还是高分子一般都不能满足临床对硬组织修复和重建的要求, 复合材料可综合各类现存生物材料的优势。复合材料不仅兼具组分材料的性质, 而且可以得到单组分材料不具备的新性能, 在众多的骨修复材料中, 羟基磷灰石 (HA)/高分

子复合生物材料由于能够兼具 HA 的生物活性和高分子的韧性而备受瞩目。特别是纳米 HA 和天然或合成高分子形成的复合材料, 它模仿了自然骨无机-有机相的组成或结构。这种纳米复合骨生物材料的出现和发展, 为获得组成和性质类似于人体组织的仿生生物材料开辟了一条新途径, 为人工骨修复材料的开发与应用带来了新的希望。

成熟骨主要是由纳米 HA 晶体与胶原基体构成的, 因此可被看作在基体中含有纳米晶体的双相复合材料, 其中纳米 HA 晶体对胶原起增强作用, 胶原对纳米 HA 晶体起增韧作用, 由此赋予骨良好的力学性能。骨的无机矿物组成主要是弱结晶、非化学计量的纳米 HA 晶体, 尺寸在几个纳米至 100 纳米范围, 在骨中约占 60-65wt%, 牙釉质中约占 95wt% 以上, 其钙磷摩尔比介于 1.60-1.67 之间。因此模仿自然骨的组成结构和功能, 将纳米 HA 与高分子复合, 将二者性能充分结合起来, 可望得到力学性能好(强度高、韧性好), 弹性模量与人骨匹配且具有良好生物相容性和生物活性的骨修复材料。

1. 纳米磷灰石/胶原复合生物材料

天然骨中纳米 HA 晶体与胶原蛋白两者极为均匀、有序地结合在一起, 因而, 制备纳米 HA 与胶原复合材料是仿生人工骨材料研究中的热点之一。

根据仿生矿化原理, 美国、欧洲以及我国学者采用纳米自组装化学途径研制不仅成分而且结构仿天然骨组织的纳米磷酸钙胶原复合骨组织工程框架材料, 并将其与生长因子复合。通过体外细胞培养、小动物和大动物植入实验, 探讨了框架结构降解与成骨过程匹配的一些问题。纳米磷酸钙胶原基材料的多孔结构与天然松质骨微观结构相同, 有利于细胞的长入和营养物质的交换, 使得该材料具有优良的生物相容性和可降解性。Jeffrey D. Hartgerink 等将分子自组装技术同模拟生物矿化结合起来, 制备出复合仿生骨结构, 与天然骨组织相比, 不但成分相似, 而且在多级微结构上具有很高的仿生程度。这项研究刊登在最近出版的 Science 上, 对制备仿生骨材

料具有十分重要的指导作用。

HA胶原仿生骨材料能有效促进骨组织的再生、促进和加快骨创愈合的作用明显,是一种有前途的骨缺损充填修复材料。实验中观察到该材料可同时诱发膜内成骨和软骨内成骨两种成骨机制,可能也是促进新骨生长、加速骨创愈合的原因之一。这种 HA胶原复合材料其力学强度较低,一般用于不承重的骨缺损修复,如骨缺损腔的填充。

在 HA 与天然高分子材料复合中,一类是上面提到的将胶原等物质与 HA 形成两相复合材料,另一类是依据一些生物活性物质(如骨形成蛋白 BMP)在体内能促进骨生长的原理,将 HA 与这些生物活性物质复合以提高材料的骨诱导性。HA 与生物活性物质 BMP 等复合后,初期有较快的成骨速度,但由于在复合过程中,HA 陶瓷的机械性能并没有得到改善,因而 HA/生物活性物质复合体系应用较多的仍是对无负荷或低负荷骨的修复,一般应用于对应力、应变要求较低的场合。

2. 纳米磷灰石/合成聚合物复合生物材料

合成高分子有良好的力学性能和加工性能,可将其与纳米 HA 复合制备纳米复合生物材料用于骨组织的修复。羟基磷灰石(HA)/高分子复合材料是当前硬组织修复材料研究中的重要方向。理想的骨替代材料,应该具有高的生物相容性和生物活性,机械性能与天然骨相当或优于天然骨。国际上于 20 世纪 90 年代开始兴起对纳米生物复合材料的研究,主要集中在纳米磷灰石的合成及其与高分子复合材料方面。目前报道的一般合成方法还很难获得一种分散均匀、高磷灰石含量(高生物活性)的复合生物材料。

英国 William Marsh Rish 大学研究了纳米磷灰石粉 聚合物复合材料的机械特性和物理化学性能。将针状的纳米磷灰石(n-HA)粉作为一种填料加入到聚乙二醇(PEG) 聚对苯二甲酸丁二酯(PBT)嵌段共聚物中。共聚比为 PEG:PBT=70:30,n-HA 的颗粒直径为 9~25nm,长为 80~200nm。研究发现,当无机粒子进入共聚比为 70:30 的 PEG/PBT 干态嵌段

共聚物中时,n-HA 对共聚物有明显的钙化作用,提高了基体的物理机械性能,而当共聚物为湿态时,n-HA 对共聚物物理机械性能的提高不明显,包覆在 n-HA 外面的聚丙烯酸则无论共聚物处在干态还是湿态情况下对复合材料机械性能的影响都很小。W. Bonfield 和 M. Wang 等人将高分子量聚乙烯(PE)和纳米羟基磷灰石复合,其方法是将 n-HA 与熔融的高分子量聚乙烯在高速搅拌下混合。研究表明尽管 HA 在复合材料中分布比较均匀,但两相之间无化学键形成,而且力学性能较差。荷兰学者也进行了 n-HA 晶体与 Polyactive 聚合物复合材料的探索研究。Thomas J. Webster 等用聚乳酸(PLA)溶液和纳米级粉末(羟基磷灰石,氧化铝,二氧化钛)共混、干燥、热压,并对复合材料进行力学和生物学性能评价。复合中采用的是干燥后的纳米级粉末,由于高的表面活性,纳米粉末干燥后已团聚成微米颗粒,影响了在复合材料中的含量和均匀分散性。国内中科院成都有机所等单位也开展了 HA 与聚乳酸的复合研究。

上述 HA-PLA、HA-PE 和 HA-Polyactive 等复合材料的研究,材料的性能优化往往只限于聚合物的结晶化,复合材料两相间缺乏化学键的结合,HA 在复合材料中的比例不高,因而限制了复合材料生物活性和力学性能的发挥,影响了修复效果。PE 与人体胶原组织缺乏相似性,这在相当程度上影响了该种材料的生物学性能。聚乳酸具有良好的生物相容性和可降解性,但缺乏与骨的结合能力,对 X 光具有穿透性,不利于临床上显影观察。而且,大量临床观察发现,聚乳酸材料在体内降解速率无法控制,降解产物有时会造成无菌性感染或四肢乏力。

理想的无机/有机复合骨生物材料的结构和性质应该与人体组织相类似。但已报道的一般制备方法很难获得一种分散均匀、高 HA 含量的生物活性复合材料。复合材料的性能,特别是反映生物活性的 HA 含量,以及抗压、抗弯强度和弹性模量等与人体自然骨还相差较大。最近无机/有机仿生复合材料研究取得

了一些新进展,如四川大学提出的纳米磷灰石晶体/聚酰胺仿生复合生物材料,其结果是非常令人鼓舞的,复合材料的生物学性能、力学性能、加工性能和使用性能得到很大提高。

3. 纳米磷灰石类骨晶体/聚酰胺复合生物材料新体系

对于纳米 HA/高分子复合生物材料而言,HA 含量越高,复合材料的生物活性就越好。通常,在无机高分子复合材料体系中,当无机材料颗粒尺寸较大时,难于获得高的无机含量。因此,无机材料的颗粒越小,在高分子基体中的分布越均匀,无机材料在高分子中的含量就越高。然而,如果缺乏牢固的两相界面化学键合,过高的含量会造成复合材料力学性能的下降。为了保证复合材料的生物活性和机械力学性能,纳米 HA 和极性高分子的复合就成为选择的方向之一。

人工磷灰石晶体若与天然骨的羟基磷灰石晶体有相近的尺寸,则有助于人体细胞及大分子对其的识别,从而可提高材料的生物活性。现有的复合人工骨,不是无机 HA 颗粒粗大、结晶度过高,就是有机/无机相界面结合不牢、复合不均匀,从而影响了力学和生物效能的发挥。

为了克服现有骨修复材料的不足,开发一类能满足临床使用要求的高性能骨修复材料,本文作者提出了一种新的仿生无机/有机复合骨生物材料新体系。无机纳米 HA 类骨晶体采用 1992 年作者提出的水热合成方法制备,此种磷灰石晶体在形态、尺寸、组成、结构和结晶度上与人骨磷灰石晶体类似,该种纳米类骨 HA 晶体是制备仿生复合骨生物材料的基础。使用该种纳米类骨 HA 晶体是为了在复合材料体系获得高的 HA 含量,由此获得与骨组织生物键合的高的生物活性,同时对有机相起到增强作用。有机相选择了极性聚酰胺高分子。聚酰胺高分子具有与胶原类似的分子和基团结构,生物相容性好,其极性基团有利于与纳米 HA 晶体形成牢固的化学界面键合,从而确保纳米 HA 晶体在复合体系中的高含量,以及复合材料与骨匹配的力学性能。为了防止纳米 HA 晶体在干燥后

团聚成微米颗粒,影响材料的复合性能,在复合材料制备上专门设计了“常压共溶复合”新工艺,直接使用水热合成的纳米 HA 晶体浆料,在常压下与聚酰胺溶液形成了均匀、高比例复合。

透射电镜(TEM)、原子力显微镜(AFM)和 X 射线衍射(XRD)分析表明,纳米磷灰石晶体在复合材料中以纳米级尺寸均匀分布于 PA 聚合物基体中,两相的相组成未发生变化。红外光谱(IR)、激光拉曼光谱和 X 光电子能谱(XPS)分析表明,在纳米磷灰石与聚酰胺之间形成了化学性界面键合。力学测试表明,该种纳米复合生物材料具有与人体骨一致的力学性能。生物学实验表明,该种复合材料具有优良的生物活性,与自然骨形成了牢固的生物性键合。在软组织植入中还发现在复合材料周围有骨和软骨形成,即骨诱导和软骨诱导特性。由此可见,纳米磷灰石晶体/聚酰胺复合材料具有优良的生物相容性、生物活性和与骨匹配的力学性能,是一种可用于承重力骨修复和替代的新型高性能生物材料。

三、发展前景

纳米无机/有机复合骨生物材料的构想源于天然组织。实际上人体绝大多数组织都可视为纳米结构复合材料,其中牙齿和骨骼就是由纳米磷灰石晶体和有机高分子组成的纳米复合材料,它们都具有良好的力学性能。制备纳米磷灰石/高分子复合材料已成为发展新型骨修复和重建材料的核心领域和方向。

制备生物相容性、力学相容性和生物活性好的硬组织修复材料是当今国际生物材料研究中的难点和热点,纳米磷灰石/聚酰胺高分子组成的复合材料已向此类人体组织材料迈出了重要一步。纳米 HA/聚酰胺(PA66)复合材料在骨缺损修复的初期可提供足够的力学支撑,在新骨重建的过程中,纳米 HA 晶体的仿生结构便于被人体组织和细胞识别和利用,从而提高了骨创的愈合能力。纳米 HA 为细胞繁殖、蛋白粘附和新骨的生长提供了附着点。聚酰胺与胶原有类似的结构,含有极性

酰胺键、羧基以及羟基基团,使其能引导组织细胞生长,促进细胞生成类骨质进而矿化,加快骨创的愈合,最终形成由纳米 HA 聚酰胺复合材料与新骨共同构成的具有生命力的、可长期发挥作用的活的重建骨。

纳米羟基磷灰石(HA)是构成人体硬组织的主要无机质,它具有良好的生物相容性和生物活性。其表面带有极性,与人体细胞、多糖和蛋白质能以氢键结合,与机体组织有较强的亲和力,它能起到钙盐沉积的支点作用,诱发新骨的形成,并直接和人体硬组织形成键合,在骨骼修复中发挥着重要作用。纳米磷灰石/聚酰胺复合材料既有纳米 HA 赋予的高生物活性,又具有聚酰胺高分子的良好强度、韧性和可加工性能,是一种应用前景广阔的骨组织修复生物活性材料。

目前我国开展的纳米复合骨修复材料研究,主要有纳米 HA 胶原和纳米 HA 聚酰胺两类。今后开发的重点应该放在对 HA 胶原复合材料力学性能的改善和功能完善等方面。对纳米 HA 聚酰胺复合材料则应针对临床复杂的各种骨修复场合加强其修复体设计和规格品种的完善上。另外还应加强对其他新型纳米复合骨修复材料的研究,如耦合生长因子或药物的纳米 HA 高分子复合生物材料研究,表面生物活性纳米复合材料的研究,可注射骨折固定和修复的纳米复合生物材料研究,以及纳米生物芯片、纳米敏感材料与医疗诊断传感器等。

实际上,大多数现有生物医用材料与制品均可通过纳米技术予以改性和完善。纳米材料与技术生物医用材料领域的拓展与应用,将为各类新型生物医用材料的产生和传统生物材料的升级换代起到推动作用。纳米无机/有机复合生物材料,纳米无机/金属复合生物材料,纳米无机/无机复合生物材料,纳米有机/金属复合生物材料,以及纳米材料与药物、蛋白、细胞、DNA、多肽、生长因子等复合生物材料的不断推陈出新,将为临床提供各类丰富的可供选择的组织、器官修复材料与制品,并形成在国民经济和社会发展中占有重要地位的生物医用材料产业。

主要参考文献

1. The European market for dental bone graft substitutes, *Implant Dentistry*, v.12,no.1,2003, 3-5
2. US markets for orthopedic biomaterials, 2002, Millennium Research Group, USB002, Canada
3. 科技部国家材料领域生物医用材料中长期科技发展战略研究报告,李玉宝,俞跃庭,莫廷斐,孙福玉撰写,2003 年
4. 《生物医学材料》,李玉宝主编,化学工业出版社,2003 年
5. 《纳米生物医药材料》,李玉宝主编,化学工业出版社,2004 年
6. *Bone* 33(2003)270-282
7. Larry L.Hench, Julia M. Polak. Third-generation biomedical materials. *Science*, 2002, 295: 1014, 1016-1017
8. Nicholas A.Peppas, Robert Langer. New challenges in biomaterials. *Science*, 1994, 263: 1715-1720
9. Bonfield W. Composites for bone replacement. *Journal of Biomedical Engineering*, 1988, 10, (6): 522-526
10. Stephen Weiner, Wolfie Traub. Bone structure: from angstroms to microns. *FASEB J*, 1992, 6: 879-885
11. Wolfie Traub, Talmon Arad, Stephen Weiner. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989, 86: 9822-9826
12. Wang Xuejiang Li Yubao et al.. Development of biomimetic nano-hydroxyapatite/poly (hexamethylene adipamide) composites. *Biomaterials*, 2002, 23: 4787-4791
13. Qing Liu, Joost R. de Wijn et al.. Surface modification of nano-apatite by grafting organic polymer. *Biomaterials*, 1998, 19: 1067-1072
14. Anderson HC. Molecular biology of matrix vesicles. *Clin Orthop*, 1995, (314): 266-280
15. Li Yubao, C.P.A.T. Klein et al.. Formation of a bone apatite-like layer on the surface of porous hydroxyapatite ceramics. *Biomaterials*, 1994, 15: 835-841
16. Li Yubao, J. de Wijn et al.. Preparation and characterization of nanograde osteoapatite-like rodcrystals. *J Mater Sci: Materials in Medicine*, 1994, 5: 252-255
17. Li Yubao, C. Klein et al.. Morphology and phase structure of nanograde bone apatite-like rodshaped crystals. *Biomaterials*, 1993, 6: 173-178
18. Heuer, A. H. et al.. Innovative materials processing strategies: a biomimetic approach. *Science*, 1992, 255: 1098-1105



19. S Mann. Molecular recognition in biomineralization. *Nature*, 1988, 332: 119-124
20. Aksay I A, Tran M, S Mann. Biomimetic pathways for assembling inorganic thin films. *Science*, 1996, 273: 892-896
21. C.L. Ma, H.B. Lu, R. Z. Wang et al.. Comparison of controlled crystallization of calcium phosphates under three kinds of monolayers. *J. Crystal Growth*, 1997, 173: 141-149
22. F.Z. Cui, L.F. Zhou, H. Cui et al.. Phase diagram for controlled crystallization of calcium phosphate under acidic organic monolayers. *J. Crystal Growth*, 1996, 169: 557-562
23. Zhang J, Kirkham J, Wallwork ML et al.. Use of self-assembled monolayers as substrates for atomic force imaging of hydroxyapatite crystals from mammalian skeletal tissues. *Langmuir*, 1999, 15 (23): 8178-8183
24. Kazuo Onuma, Ayako Oyane, Tadashi Kokubo. Nucleation of calcium phosphate on 11-Mercaptoundecanoic acid self-assembled monolayer in a pseudo-physiological solution. *J. Phys. Chem. B*, 2000, 104 (50): 11950-11956
25. Guofeng Xu, Ilhan A. Aksay, John T. Continuous crystalline carbonate apatite thin films. *Abiomimetic approach*. *J Am. Chem. Soc.*, 2001, 123: 2196-2203
26. Dominic Walsh, Stephen Mann. Chemical synthesis of microskeletal calcium phosphate in biocontinuous microemulsions. *Chem. Mater.*, 1996, 8: 1944-1953
27. P.A. Ngankam, Ph. Lavallo, J.C. Voegel et al., Influence of polyelectrolyte multilayer films in calcium phosphate nucleation. *J Am. Chem. Soc.*, 2000, 122: 8998-9005

参考文献:

1. 骨修复材料现状

研究骨修复与替代材料不但可以医治伤残者的身体,使他们具有像正常人一样的功能,也给他们创造了自尊、自立、自强的物质基础。目前国内外现有人工骨和骨关节材料规格品种还较少,销售价格十分昂贵,而且还没有一种在力学性能上更接近自然骨,并具有理想的重建生物活性、可承重的骨修复或替代材料。

目前国际医疗器械产业的年销售额已达

1800 亿美元,其中近一半为生物医用材料所占据。骨科修复器材约占医疗器械市场的十分之一,年增长率高达 26%。以美国年产 32 亿美元的矫形器械为例,生物材料的直接贡献率高达 75%。骨修复材料已成为医疗器械的重要市场,目前全世界骨科修复器材市场已达 147 亿美元,仅美国骨修复材料的市场销售额已在 30 亿美元以上,美国每年的骨修复手术中约 80% (近 100 万例) 需植入人工骨材料。我国是一个拥有 13 亿人口的发展中国家,每年因疾病、运动创伤、工伤、交通事故造成的颅骨、颌骨、肢骨等骨组织缺损或缺失在 300 万人以上,因骨质疏松引起的脊柱、股骨和肢骨等的骨折患者人数也在 200 万人以上。骨缺损和骨折已成为影响人们健康和生活的一种严重的社会问题。另外随着生活水平的提高,人们对整形和美容的要求亦日趋迫切。对肢骨、脊柱、颌骨、颅骨等硬组织的修复一直是临床上的一个难点,迄今仍没有比较理想的材料可以使用。目前国产骨修复生物材料存在数量少、品种规格不全、产品质量不高,难于满足临床手术需要等不足。

(1) 人工关节

美国人工关节置换病例约为 40 万例,国内人工关节置换病例约为 3 万多例。在国内市场销售产品的国外和国内人工关节企业有二十来家,其中国外产品约占国内市场的 80%。近年来我国在人工关节的科研投入不断加大,国内在人工关节方面取得了不少研究成果,使我国的人工关节水平不断提高,接近国际先进水平。铬钼合金和钛合金 (Ti6Al4V) 是目前人工关节常用的两种材料。为了降低 Ti6Al4V 钛合金中 V 和 Al 带来的潜在毒性,国际上不断在开发无 V 或 Al 的钛合金,目前已有多种无 V 或 Al 的钛合金用于临床,国内西北有色研究院也开发了无 V 的 TAMZ 钛合金,并用于制备人工关节和骨固定器材。为了提高钛合金的耐磨性,目前采用离子氮化和氧扩渗处理。例如国外开发的 Ti-13Nb-13Zr 合金人工关节经离子氮化处理后,表面硬度有大幅度提高,其力学性能和生物相容性也得到提高。国内也在研究金属材料

料表面离子氮化技术。为了提高人工关节材料的生物相容性,已有在金属材料表面进行生物陶瓷(生物玻璃、羟基磷灰石)涂层的研究和制品。

关节松动仍是人工关节失败的主要原因,其中主要是超高分子量聚乙烯的磨损碎屑引起的骨质吸收和炎症。但目前还没有更好的材料和方法来代替金属和超高分子量聚乙烯组成的髌臼假体。国外和国内清华大学采用氧化锆等陶瓷制备髌臼,以提高耐磨性,降低磨损产生。为了解决髌臼的耐磨问题,国际上正在研究模拟人体关节,用软垫支撑型人工关节。采用在金属表面结合聚乙烯醇水凝胶,中间加入润滑剂(例如透明质酸钠),以降低磨损,目前仍处于实验室研究阶段。

PMMA 等有机骨水泥材料的固定技术有较大提高,由原先的调型和向调注射型发展。例如采用髓腔栓、骨水泥枪、髓腔冲洗,压力固定及假体柄的中心化,可减少骨水泥中的气泡含量,增加了骨水泥承受的应力,加强了界面结合强度,从而降低了松动发生率。非骨水泥人工关节目前也已在临床广泛应用,这种关节在设计上要求达到假体与骨腔紧压配合;柄要有颈托,防止下滑,达到较好的预期固定,上段的锥度应与股骨峡部宽度相配合,柄远段的柄粗要与髓腔相配合。国内已可生产不同型号的髓腔扩大器,而且对关节柄表面也已研究出巨孔型、微孔型和复合型三种,但国内关节的品种和规格尚不齐全,有待进一步改进。

(2) 骨修复材料

目前美国自体骨和同种异体骨在骨修复材料中仍占据主要市场,国内山西也有同种异体骨产品销售。自体骨存在来源、尺寸和选择限制,也存在二次手术痛苦等不足;同种异体骨存在来路不明、免疫排斥、疾病和病毒传播、感染等不足。使用同种异体骨还存在宗教、法律、伦理、道德等问题。

羟基磷灰石(HA)作为常用的不承重的骨缺损修复材料,国外(如 Interpore 公司)已有用珊瑚转化的 HA 产品,已获美国食品与药品管理局(FDA)批准,1997 年上半年该

公司国际市场销售额达 630 万美元。国内有四川大学、清华大学、华东理工大学、华中科技大学和华南理工大学等多家高校及企业生产。美国 Hench 教授开发的生物玻璃(Bio-glass),由于表面有一富硅层,易被体液浸润,可传导骨生长,与骨组织结合好,已在临床获得使用,但应用面和使用量还很小。国内市场已有美国公司生产的倍骼生(口腔科用)和骨骼生(骨科用)产品。 β -磷酸三钙(β -TCP)可在体内降解,主要用于不承受力的骨缺损修复和制备组织工程支架。用特定的磷酸钙盐制备的骨水泥产品,其特点是生物相容性好,固化条件温和(37°C),可预固化成型或通过注射等多种方式使用,并可用于药物控制释放等。美国、欧洲等国以及上海瑞邦生物材料公司开发了自固化磷酸钙人工骨,由于有可塑性和自固化特性,可用于骨、牙充填和椎体成形术等。美国 Norian 公司开发的这种可注射骨水泥已批准进入市场,用于腕和髌骨骨折治疗。1993 年 FDA 批准了 Zimmer 公司的 Collagraft 制品,它是羟基磷灰石/磷酸三钙和牛胶原组成物与患者自身骨髓的混合物。1996 年末,美国 Interpore 决定和 Quantec Biomedical 公司共同开发珊瑚基 ProOsteon 与源于患者自身血液的骨生长因子复合的凝胶材料,1997 年底开始了其临床试验。

骨形态发生蛋白(BMP)具有诱导间充质细胞向成软骨细胞和成骨细胞分化,促进软骨和骨形成的作用。BMP 已分离纯化出 13 种制品。目前采用基因工程技术,已制备了重组人骨形态发生蛋白-2 和-7(rhBMP2 和 rhBMP7),并被证实具有在体内诱导软骨和骨形成的作用。制备可缓释 BMP 的复合骨修复材料也是近年来国际上研究的热点。缓释载体可采用磷酸钙骨水泥(CPC),羟基磷灰石(HA),聚乳酸,聚乙醇酸,胶原,异体骨等。美国 FDA 在 2002 年正式批准一种含 BMP-7 的复合骨修复材料用于临床。国内第四军医大学和钢铁研究院等在此领域开展了很好的工作,天津有一家企业在销售含 BMP 的骨修复产品。

(3) 骨内固定器材

骨内固定器材包括骨钉、骨板、骨针、骨棒、脊柱内固定器材等,通常采用医用不锈钢材料制备。为了进一步提高骨内固定器材的力学性能和耐生理腐蚀性能,不少品种已采用钛合金制造。国内西北有色金属研究院,大连大学等单位采用表面涂 TiO₂ 和 TiN 层,进一步提高骨钉、骨板的性能,并推出了相关新产品。近十年来可吸收聚合物材料也已用于制备骨内固定器材。聚乳酸及其共聚物最早被用于制备骨固定板、骨钉,并已用于临床。目前正在开发一些新型的高分子材料用于制备骨内固定器材。例如商品名为 Polyactive 是一种由聚环氧乙烷 (PEO) 和聚对苯二甲酸丁酯 (PBT) 组成的弹性嵌段共聚物;由 ϵ -己内酯与磷酸乙烯共聚物与聚乳酸共混制备骨固定器材。芬兰制造的百伏 BIOFZX (聚乳酸 P(LDL)LA) 最早进入国内市场。中科院成都有机所开发的 DIKFIX (超高分子量聚乳酸 PDLA) 也已进入国内临床。临床使用中发现,聚乳酸及其共聚物产品在体内存在造成无菌性炎症的问题。

(4) 骨组织工程制品

国内外对骨组织工程产品正在进行大量研究,目前还处于实验室研究阶段。研究方向可分为两种,一种是载体材料与成骨因子在体外组装后植入体内,通过成骨因子诱导成骨性细胞分化形成,进而生成新骨;另一种是

利用外体细胞培养技术获得足够数量的成骨性细胞,并与载体材料在体外培养组装后植入骨缺损部位。研究主要集中在支架材料 (HAP/TCP、HAP 和胶原复合材料、PLA、PGA),种子细胞 (骨膜成骨细胞、骨髓基质干细胞)、骨组织工程物件及动物试验。预计组织工程制品和器官上市后,可开拓 800 亿美元的新市场。尽管国内外在组织工程研究领域已经取得明显进展,但是在大量组织工程产品进入临床应用之前,还面临许多问题。制约组织工程产品开发进程的因素有:1) 目前应用的各种支架材料生物学性能有待进一步提高。由于支架材料研制水平较落后,因此众多研究单位目前还处在不断筛选细胞支架材料的初级研究阶段;2) 在移植细胞研究领域,还有待克服所面临的基本细胞生物学限制,例如,如何获得大规模生物学性状良好的自体细胞,如何将人骨髓间充质干细胞定向诱导分化为目的细胞,如何保存和运输含细胞的组织工程材料;3) 载体材料在人体内的在位组织工程化是否会改变目前组织工程研究的方式;4) 组织工程产品质量控制和生产标准化的研究,有待进一步深入;5) 缺乏对再造的组织工程化人体组织或器官在生物力学方面的评价;6) 组织工程学是一门涉及多学科的新领域,需要众多不同领域专家协同攻关,但往往缺乏不同领域的有效协作,进而影响到产品的研制进程。



常永亨

简历

常永亨,男,1955年6月25日北京出生,北京外国语大学英语系本科毕业,学士学位,已婚,中共党员,现任国家食品药品监督管理局医疗器械司产品注册处处长。北京生物医学工程学会第五届理事会理事、中国医学影像技术研究会医学工程分会理事、中国老年学学会骨质疏松委员会第三届委员、中国药学会高级会员

工作简况:

1972-1979:北京医用低温设备厂;

(1979-1983:大学4年);

1983-1987:北京制药厂;

1987-1996:国家医药管理局国际合作司,主任科员、副处长;

1996-1998:国家医药管理局医疗器械行政监督司国外产品注册处,处长;

1998-2003:国家药品监督管理局医疗器械司产品注册处,处长;

2003-目前:国家食品药品监督管理局医疗器械司产品注册处,处长。