

SHIYONG SHENGWU YIYONG

CAILIAOXUE

实用生物医用 材料学

主 编 顾其胜 侯春林 徐 政

上海科学技术出版社

SHIYONG SHENGWU YIYONG
CAILIAOXUE

实用生物医用 材料学

主 编 顾其胜 侯春林 徐 政



上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

实用生物医用材料学/顾其胜, 侯春林, 徐政主编.
上海: 上海科学技术出版社, 2005.9

ISBN 7-5323-8011-4

I. 实... II. ①顾...②侯...③徐... III. 生物医学工程-生物材料 IV. R318.08

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 039243 号

世纪出版集团 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

新华书店上海发行所经销

上海新华印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 32.75 插页 4

字数 779 000

2005 年 9 月第 1 版

2005 年 9 月第 1 次印刷

定价: 80.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

内 容 提 要

生物医用材料是当前材料科学中的一个亮点,是运用多学科的知识和技术制成的各种装置和器械,可用于人体的各种组织器官。本书汇集了数十位专家教授的实践经验和丰富知识,以实用为准则,以临床为重点,历时3年编写而成。

本书内容分为3个层次。第一篇,即基础知识,根据材料性质的分类介绍各类生物材料。第二篇,即技术篇,介绍材料学表征、生产工艺验证、生物学评价以及欲做生物材料必须了解的法规。第三篇,即临床篇,分别从外科、骨科等近10个科室的角度来阐述应用生物材料的临床实践。

本书的读者对象为医药科研工作者、生物材料企业的生产与科研人员以及工程技术和医学院校的学生及研究生等。

编者名单

主 编 顾其胜 侯春林 徐 政
编委会委员 侯春林 顾其胜 徐 政 丁建东
孙 皎 郅志清 刘昌胜 蒋丽霞

撰 稿 人(以姓氏笔画为序)

丁建东	王文斌	王诗波	王朝静
尹承慧	叶朝阳	刘昌胜	孙 皎
李 由	严 凯	邱 杰	应 豪
沈 刚	张 伟	张秀芳	陈庆泉
陈芳萍	郑军华	赵良瑜	赵学维
赵舒薇	侯春林	秦 雄	袁湘斌
顾其胜	徐 政	郭尚春	郭 琰
郅志清	黄远亮	斯清庆	蒋丽霞
程金伟	樊东辉	薛 锋	魏文佳

序

生物材料是一门正在蓬勃发展的交叉性学科。在不同发展阶段,从不同学科固有的理念出发,对生物材料都有一个逐渐调整的认识过程。到目前为止,事实上,材料科学家和临床医学家在对生物材料的认识和为之努力的理念(目的、效益等)上,还有待逐步获得共识。

生物材料的发展对临床医学的贡献是不言而喻的,而生物材料的发展也逐步丰富了材料科学的内容。对生物材料的发展和临床医学的进步以及学科间的共同协作攻关是完全必要的,但从事生物材料研究者(材料、临床医学等)很需要通过对相关学科的学习进行结构沟通和拓展,使临床医学家“本人”对所设想器件的材料有足够的了解;材料科学家“自己”能充分认识所研究的对象。

为了反映现代生物材料学的进展,并能使不同学科从事生物材料研究人员了解相关学科的情况,顾其胜、侯春林和徐政几位主编和上海从事生物材料的各方面专家,共同编写了《实用生物医用材料学》。该书不但总结了国内外近年来在生物材料学方面有关材料及其医学基础研究、应用技术研究、产业化和临床实践的资料和经验,还充分应用了上海各校、院、所、企业,在生物学、组织工程学、生物材料生物学检测和评价、金属材料科学、无机材料科学、高分子材料科学以及整形、胸外、骨科、口腔、眼耳鼻喉科等临床医学的优势和科研情况,充分反映了我国现代生物材料学的成果及其进展。

与以前一些生物材料学的著作相比,本书突出了“实用”和“医用”,强调了材料科学和临床医学的结合,创议了生物材料“以人为本”的精神。编者把本书分成基础、技术和临床三大篇,在基础篇中充分论述了制作生物材料的各类材料的结构和物性;在技术篇中详细地介绍了材料学的表征、灭菌技术的验证、生物学评价及其标准化,以及生物材料法规和监督管理;在临床篇中编入了几乎所有临床医学科室的生物材料及其器件的应用。我认为这本书适用于材料科学和生物医学工程学、组织工程和临床医学各学科从事生物材料的研究、开发、应用,特别是可作为有关材料科学和临床医学研究生使用的参考书,相关专业的大学本科学生在学有余力的情况下,学习这本书也是十分有益的。

中国生物医学工程学会生物材料分科学会 顾问
上海生物医学工程学会生物材料专业委员会 名誉主任委员
上海生物材料研究测试中心 名誉中心主任
终身教授 薛 森

前言

生物医用材料,可简称为生物材料。简单的理解就是,直接或间接与人体接触、处置和诊治的相关材料。在人类漫长的历史长河中,生物材料的发展也经历了几个世纪,在科学家们的不断努力下,如今生物材料的发展,从材料科学本身看,从单一材料发展到复合材料,从智能材料到仿生材料,小到纳米材料,大到人工器官,品种繁多且作用各异。从临床应用上看,有疾病或损伤组织的修复与替代,各种创伤的伤口愈合,各种异常纠正和功能的改善,人体及各组织器官的塑形,疾病诊断和治疗等等。可以这样说,从人体头部到脚跟,及至内脏各器官,无不涉及生物材料的使用。与其说生物材料离不开临床,不如说临床更离不开生物材料。

在本书的编撰过程中,我们始终掌握两个原则,第一原则是实用,让广大读者不仅了解、熟悉生物材料的相关知识,而且掌握其材料学表征、生物学评价、工艺验证及相关法规。因此,就生物材料的研发思路及具体做法,根据作者的工作经验,可以从以下3个层面去理解、思考乃至实施。第一层面是材料的设计。首先应了解欲用材料其本身的特性,如物理、化学、光学等性质及其相应的变化。其次要掌握应用对象的具体实况,如使用部位、生物环境、力学要求以确认其使用目的,尤其是用于人体的植入材料,对人体的生理、病理、细胞及相关参数都应严加考虑,综合后根据应用来设计材料。第二层面是材料的制造。依据上述设计要求、各项指标以及相关标准制造出适宜的材料,显然制造过程中应考虑在制造工艺和制造过程中材料本身的损耗及相关变化,以及由制造工艺所用试剂及用具等带入的各种杂质。因此,成型的材料必须进行严格的材料学表征和生物学评价。第三层面是材料的应用。无论是直接或间接用于人体,都应以达到预期目标为准则。同样,应用时应对材料作全程验证,不仅要观察临床使用的效果,是否达到预期目的,更重要的是预后的持续观察、跟踪及服务,以不断修正和完善所使用的材料。

第二原则是侧重临床,临床是生物材料应用的对象或目的,看一种生物材料是否有用,临床应用结果或效果是检验生物材料的最佳判断。这不仅是生物材料安全与效果的结合,而且更体现生物材料研制的目的和意义。本书在临床应用部分共分7章,占全书篇幅的40%。由于临床各科室几乎都能用到生物医用材料,单本书不能面面俱到,涉及所用的每一科室,因此仍着重以临床上常用且业已获得治疗效果以及各科室应用后的经验总结汇集而成。因此,我们组织近30位临床专家及大夫,将他们在本科室应用生物材料的结果、经验及注意事项一并汇总。但同时限于篇幅及整理平衡,本书也不以临床正规科室的排列顺序来

论述。例如,在外科中的应用部分,本书就将普外科、整形外科、胸心外科和泌尿外科合并在一个章节内;又如将眼科与耳鼻喉科放在一起予以论述;最后将材料发展,即药物缓释与组织工程作为临床新用途予以阐述。

我们组织了复旦大学、同济大学、东华大学、华东理工大学、第二军医大学、上海生物医学材料测试中心和上海其胜生物材料技术研究所共 7 家单位近 40 位专家和教授,根据其本人工作性质和多年的研究以及常年积累的工作经验共同参与本书的编写工作。

总之,读者通过阅读本书,既能熟悉生物医用材料的基础知识,掌握材料学表征和生物学评价的技能,又能懂得临床应用生物医用材料的范围及要求,同时全面及深刻地了解材料未来的发展。由于本书作者较多,所以在各章节之间连接、平衡、规范用词用语等诸多方面可能存在不足和缺陷。另外,由于生物医用材料涉及面广,无法做到面面俱到,遗漏在所难免。最后也希望读者与我们互勉共进。

顾其胜 侯春林 徐 政

2004 年 12 月

目 录

第一篇 基础篇	1
第一章 生物医用材料概述 顾其胜 郭 琰	3
第一节 生物材料的概念与应用.....	3
第二节 材料性质与设计	11
第三节 人体结构、生理及病理.....	17
第四节 实验动物	23
第五节 最新研究进展	28
第二章 有机高分子材料	丁建东 41
第一节 常见的生物医用高分子材料	41
第二节 生物医用高分子材料的主要用途	54
第三节 组织工程与相关支架材料	57
第四节 材料与细胞的相互作用以及材料的表面改性	69
第五节 可降解高分子材料支架的生物降解机制	80
第三章 无机生物材料	刘昌胜 陈芳萍 90
第一节 骨水泥	90
第二节 生物陶瓷.....	102
第三节 生物玻璃.....	108
第四章 天然高分子材料 蒋丽霞 顾其胜	119
第一节 透明质酸.....	119
第二节 甲壳质和壳聚糖.....	126
第三节 海藻酸.....	132
第四节 纤维素.....	136
第五节 胶原蛋白.....	140
第六节 纤维蛋白.....	147
第七节 丝素蛋白.....	152

第五章 生物医用金属材料	顾其胜	158
第一节 医用金属材料概述.....		158
第二节 镍钛形状记忆合金.....		170
第三节 金属腐蚀和无菌性松动.....		181
第六章 生物医用复合材料	郑志清 蒋丽霞 张秀芳	190
第一节 复合材料的基本概念.....		190
第二节 无机-无机复合材料		193
第三节 无机-金属复合材料		196
第四节 无机-有机高分子复合材料		199
第五节 有机-有机高分子复合材料		204
第六节 天然-天然高分子生物医用复合材料		206
第七节 天然高分子-无机生物医用复合材料		212
第二篇 技术篇		219
第七章 生物材料的物理表征技术	徐 政 樊东辉	221
第一节 紫外-可见吸收光谱		221
第二节 红外吸收光谱.....		225
第三节 激光拉曼散射光谱.....		229
第四节 穆斯堡尔谱法.....		233
第五节 原子力显微镜.....		240
第六节 磁共振波谱.....		244
第七节 差示扫描量热分析法.....		255
第八章 灭菌技术与验证	严 凯 顾其胜	263
第一节 湿热灭菌与验证.....		263
第二节 干热灭菌与验证.....		268
第三节 除菌过滤与验证.....		273
第四节 环氧乙烷灭菌与验证.....		279
第五节 辐射灭菌与验证.....		286
第六节 验证报告的编写.....		291
第九章 生物学评价	孙 皎	300
第一节 生物学评价的国内外标准.....		301
第二节 生物学评价的基本原则、特点与分类		304
第三节 生物学评价试验.....		310
第四节 生物学评价中尚存在的问题.....		317
第五节 生物学评价的现状与发展趋势.....		318
第六节 生物学评价与风险分析.....		320
第十章 生物医用材料的法规管理	王文斌 王朝静	322

第一节	法规管理及产品分类·····	323
第二节	生物医用材料的产品申报程序及文件资料准备·····	329
第三节	生物医用材料注册上市后的监督管理和质量体系建设·····	344
第三篇	临床篇 ·····	349
第十一章	生物材料在外科的应用 ····· 王诗波 张 伟 袁湘斌 等	351
第一节	在普外科的应用·····	351
第二节	在整形外科的应用·····	358
第三节	在胸心外科的应用·····	362
第四节	在泌尿外科的应用·····	368
第十二章	生物材料在骨科的应用 ····· 侯春林 薛 锋 赵良瑜 等	379
第一节	用于骨折固定的材料及其器械·····	379
第二节	骨及软骨替代材料·····	403
第三节	人工关节·····	412
第四节	生物材料在软组织修复中的应用·····	426
第十三章	生物材料在眼耳鼻喉科的应用 ····· 李 由 程金伟 赵舒薇 等	435
第一节	在眼科的应用·····	435
第二节	在耳鼻喉科的应用·····	444
第十四章	生物材料在口腔科的应用 ····· 孙 皎 黄远亮 沈 刚 等	451
第一节	在口腔修复科的应用·····	451
第二节	在口腔内科的应用·····	456
第三节	在口腔颌面外科的应用·····	460
第四节	在正畸固定矫正中的应用·····	465
第十五章	生物材料在妇产科的应用 ····· 应 豪	469
第一节	宫内节育器·····	469
第二节	避孕药缓释系统·····	476
第三节	屏障避孕·····	478
第十六章	生物材料在血液净化方面的应用 ····· 叶朝阳	480
第一节	血液透析机·····	480
第二节	水处理系统·····	483
第三节	透析液·····	484
第四节	透析器·····	486
第五节	血管通路·····	488
第十七章	生物材料在临床其他方面的应用 ····· 尹承慧 蒋丽霞	491
第一节	缓释、控释材料 ·····	491
第二节	组织工程支架·····	496

第一篇

基础篇

DIYIPIAN
JICHUPIAN

第一章

生物医用材料概述

生物医用材料(biomedical materials),亦可简称为生物材料(biomaterials),是直接间接与人体组织接触的材料。因此,从生物材料的设计、研究、制造、检测、动物实验、人体临床验证、上市销售、售后服务的大循环中,始终应围绕一点,即以人为本。

要做生物医用材料,无论是研究者,还是生产者,都应了解并掌握人体生理及病理学、人体结构及组织学,根据材料的应用对象来考虑设计;在制造的整个过程中,无论是制备工艺、技术,还是生产的最终产品,都应始终围绕应用对象的接受能力和程度。同样,在材料检测时,除了理应做的物理、化学、力学等材料学方面的检测外,更应作生物学评价,而且还应强调作用对象可能在其病理状态下的应对与接受。最重要的是,模拟人体环境对所使用材料作严格的动物实验;在此基础上,再谨慎地进行人体临床验证。显然,这一过程还必须充分认识到售后服务的重要性,因为大多数的植入物进入体内后的反应往往需要数月甚至数年并一直在行使其功能,因此必须跟踪服务,掌握使用后的各项信息。所以,只有了解生物医用材料的全过程才能掌握并运用生物医用材料。

本章主要就生物医用材料的基本情况,如发展概况,材料设计思路,人体组织结构、生理与病理,动物实验的基本要领,以及生物医用材料的发展动向等方面,进行比较详细的介绍。

第一节 生物材料的概念与应用

一、生物医用材料的定义

生物医用材料是以材料学为基础,以医学,或者准确地说,人体医学为目标,采用工程技术并吸收生物学、生理学、动物学、遗传学、药学等诸多学科的营养所培育出来的一棵“树”。作者将生物医用材料比喻为“一棵树”,“树根”处吸收多种学科营养形成交叉,“树干”为成长状态,即以单一材料向复合材料、智能材料、仿生材料逐步发展,同时又引出“树枝”以示生物材料的衍生、开花、结果等。例如,作为组织工程支架,衍生出再生医学,即各种人工器官;作为药物载体,衍生出一类药物缓释系统,推动药物革命性发展等等(图 1-1)。所以发展迄今的生物医用材料学成为人类生命科学中一门十分重要的基础学科。“这棵树”不仅逐渐成长壮大,而且根深叶茂,并结出许多丰盛的硕果。

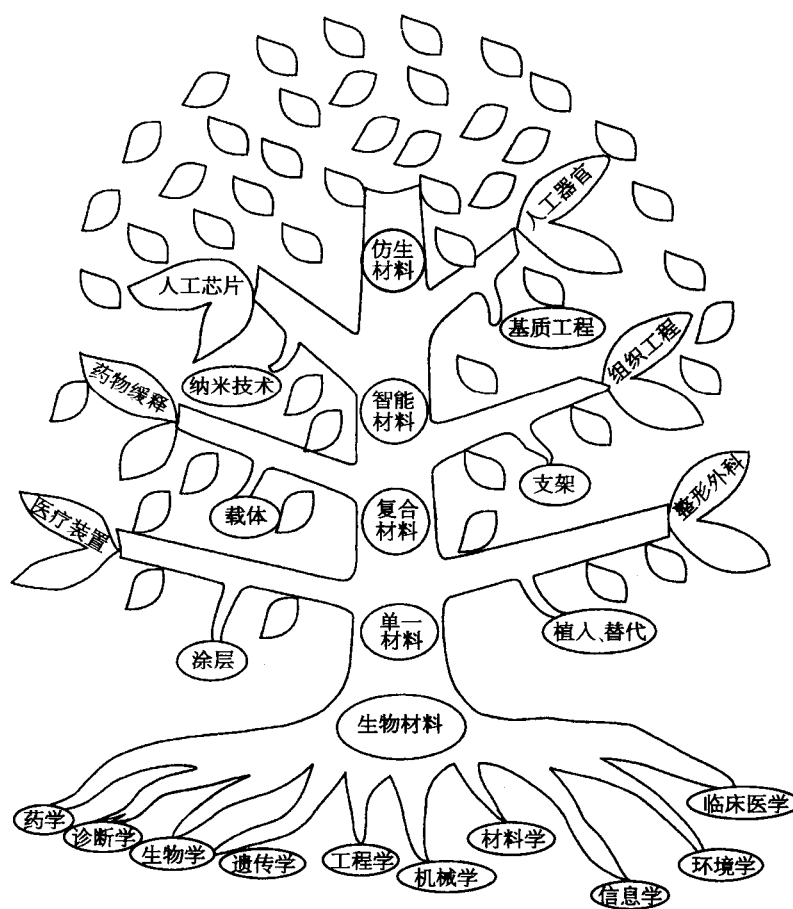


图 1-1 生物医用材料“树”

多年来,人们一直在对发展着的生物医用材料下定义,虽然说法不一、解释各异,但这也是从不同的角度看问题,而且随着科学技术的发展又在不断完善。最为经典的是,早在1980年,Bruck将其解释为:“源自合成或天然资源,与组织、血液和体液接触的,用于修复、诊断、治疗和贮藏而对机体及其成分无不良影响的材料。”随后在1992年,美国Black教授在其著名的《材料的生物学性能》一书中,定义生物材料为:“用于取代、修复活组织的天然或人造材料。”日本学者筏義人在其《生物材料开发》一书中则认为:“生物医用材料是以人工脏器、医疗用具等为中心的材料。”最近,在美国夏威夷召开的第六届国际生物材料大会上,生物医用材料被定义为:“一种植入生命系统内或与生命系统相结合而设计的物质,它与生命体不起药理反应。”我国也有几位学者在其生物医用材料专著中有着一些自己的见解和大同小异的解释。在此,我们引用我国著名材料学专家师昌诸院士在《材料大辞典》中的定义与解释:“生物医学材料,又称生物材料。用以和生物系统结合,以诊断、治疗或替换机体中的组织、器官或增进其功能的材料。它可以是天然产物,也可以是合成材料,或者是它们的结合,还可以是有生命力的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。生物医学材料不同于药物,它的主要治疗目的是不必通过在体内的化学反应或新陈代谢来实现,但是可以结合药理作用,甚至起药理活性物质的作用。与生物系统直接结合是生物医用材

料最基本的特征,如直接进入体内的植入材料,人工心肺、肝、肾等辅助装置中与血液直接接触的材料等。除应满足一定的理化性质要求外,生物医用材料还必须满足生物学性能要求,即生物相容性要求,这是它区别于其他功能材料的最重要特征。”

经初步统计,迄今所进行研究的生物医用材料已超过 1 000 种。同时,即使同一种产品,在临床使用中要求其多样化和多形式,这样更增加了生物医用材料的复杂性。因此,我们认为对生物医用材料定义的理解可以更广些,涵盖的内容也应更多些。

二、国内外生物材料发展简况

生物医用材料业已得到众多学者的重视和积极参与,其参与者包括材料学研究人员以及医学、生物学、药学的研究人员等,该队伍不仅越来越壮大,涉及面也越来越广,多年来为人类的健康事业作出了巨大贡献。据此,世界各国都相继成立了生物材料学会,如美国、意大利、英国、法国、加拿大、澳大利亚和日本等。他们几乎每年都举办有相当规模的年会,而且有的在其生物材料学会下还设有专题分会,每年也举办许多相应的学术会议。国际上自 1980 年召开第一届生物材料大会以来每 4 年举办 1 次,其规模、投稿和参加人数及学术水平都在逐年增长。现将历届的国际生物材料大会简况列表如下(表 1-1)。

表 1-1 国际生物材料大会简况

届 数	年份	举办地点	参加人数	发表论文(篇)
第一届	1980	奥地利维也纳	400	281
第二届	1984	美国华盛顿	800	358
第三届	1988	日本京都	1 200	571
第四届	1992	德国柏林	1 071	714
第五届	1996	加拿大多伦多	1 500	1 000
第六届	2000	美国夏威夷	2 500	1 650
第七届	2004	澳大利亚悉尼	3 000	2 000

据有关文献记载,国内生物医用材料学会最早是于 1980 年在北京成立中国生物医学工程学会之后的两年,即 1982 年,在重庆成立了中国生物医学工程学会下属二级学会,即:生物材料与人工器官专业委员会。1985 年,在广州成立了全国生物材料学科组,当时为三级学会。1989 年上升为二级学会,更名为全国生物材料分会,此后,开辟了中国以生物医学材料为主的医用材料学术团体。在此,根据有关专家提供并汇总最近几年来我国生物材料学术会议的资料,迄今已召开了 10 届全国性生物材料学术会议,参加人数、论文数目和学术水平也都在逐年提高。最近 5 届的情况列表如表 1-2 所示。第十届全国生物材料学术会议于 2004 年 4 月在武汉召开,与会代表 170 多人,会议论文 150 多篇,基本反映了我国目前的生物材料现状。为了促进我国生物材料的发展并与国际同行进行广泛的学术交流,中国生物医学工程学会生物材料分会曾于 2001 年 7 月 24~26 日在北京举办了中国第一届国际生物材料会议暨第八届全国性生物材料学术会议,当时参加人数多达 170 人,其中有来自美国、英国、日本、加拿大、荷兰、意大利、澳大利亚、韩国、以色列等国家和香港地区的学者 26 人,出席会议的许多代表是国内外生物材料界的著名学者,这是一次高水平的学术会议,会议共收到论文 212 篇(英文),反映了中国在生物材料领域的有些研究已接近或达到国际水平。

表 1-2 最近 5 届全国生物材料学术会议简况

届数	年份	地点	参加人数	发表论文
第十届	2004	武汉	170	150
第九届	2002	成都	150	140
第八届	2001	北京	170*	212*
第七届	2000	扬州	80	116
第六届	1999	广州	118	106

* 其中国外学者为 26 人,发表论文 40 多篇。

在生物医用材料投入与产出方面,各国政府、科研机构以及大中型企业和许多小型企业都不惜投入巨资耗时数十年研发生物医用材料,业已显示出十分诱人的前景。

三、生物医用材料的类型与应用

生物医用材料有许多分类方法。本文依据材料的组成和性质来分类,将生物医用材料分为医用金属材料、医用无机材料、医用有机高分子材料、医用天然高分子材料、医用天然衍生材料以及它们结合而成的医用复合材料。

(一) 医用金属材料

生物医用材料中,金属材料应用最早,已有数百年的历史。目前临床上主要应用的金属材料有不锈钢、钴基合金、钛及其合金、镍-钛合金等。各种材料对某种应用各具优缺点。这些金属材料半永久或永久性地植入人体内,置换被损坏的、病变的或部分磨损的组织,或进行骨骼、关节、血管、牙齿等的修复。

1. 不锈钢 不锈钢为铁基耐蚀合金,尽管其抗蚀性不如钴基合金,但易加工,价格低廉。所含元素各有其作用,可增强并维持合金结构的稳定性、强度和抗蚀性能。目前最常用的不锈钢为 18-8 铬镍不锈钢和 316 及 316L 超低碳不锈钢。不锈钢可制成多种形态,如针、板、螺钉、髓内针、金属丝、三棱钉等器件和各种人工假体,目前应用较为广泛,同时还可制作医疗仪器和手术器械。

2. 钴基合金 钴基合金为钴基奥氏体结构,即钴铬钼合金。可以铸造或锻造,但硬度大,加工制作工艺较困难;而耐腐蚀性和机械性能都较不锈钢优越,是目前较优良的材料。铸造钴基合金因其耐磨性能高,适用于制作人工关节的金属间滑动联接。钴基合金由于价格较高,加工比较困难,应用尚未普及。

3. 钛及其合金 钛质轻,比重与人骨接近,弹性模量与骨相近似,耐腐蚀和抗疲劳性能均优于不锈钢和钴基合金,生物相容性好,是较理想且有发展前途的一种植入材料。加入铝和钒的钛合金,借助于时效强化和固溶强化,提高了机械性能和强度,而抗蚀性未损失,因此得到了推广。由于钛及其合金的优越性,现已广泛应用于临床,如人工关节、人工骨、矫形物,以及人工假体、血管套管吻合、脑止血夹、人工心脏瓣膜支架、人工心脏部件等,还可用于其制作手术器械、医疗仪器等,有取代不锈钢和钴基合金之势。

4. 镍-钛合金 镍-钛合金是等原子比(1:1)的镍(Ni)与钛(Ti)的合金(称为 nitinol),含镍 54%~56%,具有形状记忆效应和超弹性,包括低温变形和升温回复两个过程。低于逆转变温度时,延性高,在 70~140 MPa 应力下发生塑性变形。在逆转变温度以上时,变坚硬。强度高于钴基合金,耐磨性优于钛合金和不锈钢。由于镍-钛记忆合金的良好性能,可