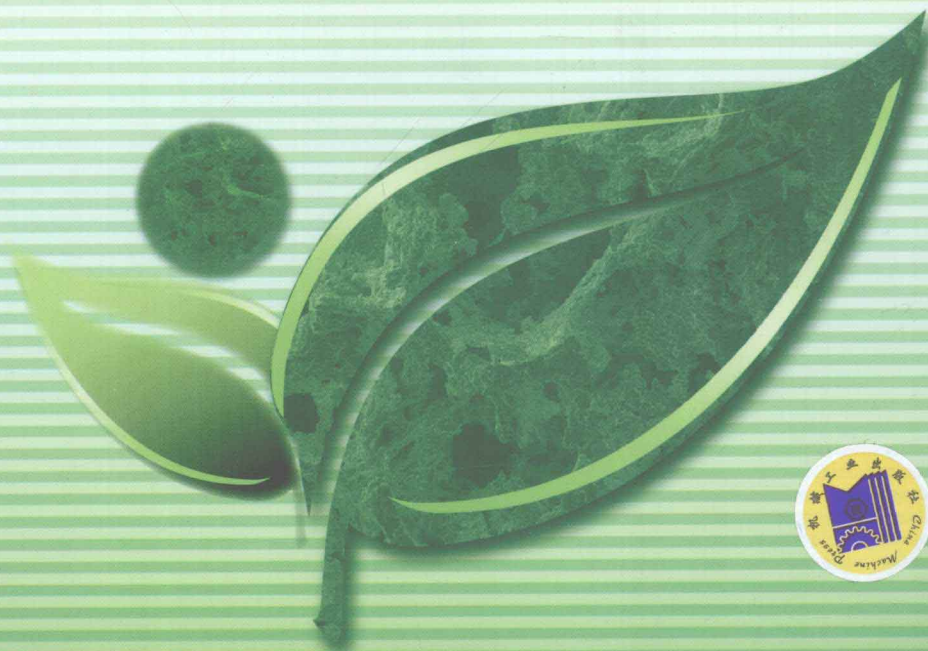


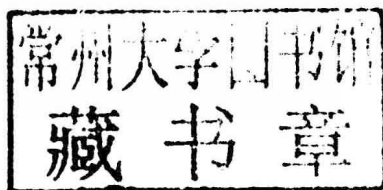
多孔生物材料

王 静 等编著



多孔生物材料

王 静 李星逸 孟祥才 编著
袁世丹 李洪波 王晶彦



机械工业出版社

本书系统地介绍了多孔生物材料的基础知识、概念、结构、制备和生物性能的检测表征评价方法。主要内容包括多孔生物高分子材料,多孔生物陶瓷及其复合材料,生物医用多孔金属材料,多孔生物材料的孔结构表征,多孔生物材料的降解与吸收及评价方法,多孔生物材料的生物学试验及方法。本书从基本概念、基本知识入手,注重实例分析,避免不必要的数学公式推导和深奥的医学专业知识,以帮助读者建立起多孔生物材料的化学成分、组织结构、加工工艺及其生物学性能之间的内在联系,了解多孔生物材料未来的发展方向。

本书可供从事生物材料研究和生产的技术人员使用,也可作为相关专业在校师生的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

多孔生物材料/王静等编著. —北京:机械工业出版社, 2012. 5
ISBN 978-7-111-37862-4

I. ①多… II. ①王… III. ①多孔性材料:生物材料 IV. ①TB39

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第054545号

机械工业出版社(北京市百万庄大街22号 邮政编码100037)

策划编辑:陈保华 责任编辑:陈保华 李建秀

版式设计:霍永明 责任校对:王欣

封面设计:姚毅 责任印制:李妍

北京诚信伟业印刷有限公司印刷

2012年5月第1版第1次印刷

169mm×239mm·14印张·288千字

0001—3000册

标准书号:ISBN 978-7-111-37862-4

定价:39.00元

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社发行部调换

电话服务

策划编辑:(010) 88379734

社服务中心:(010) 88361066 网络服务

销售一部:(010) 68326294 门户网:<http://www.cmpbook.com>

销售二部:(010) 88379649 教材网:<http://www.cmpedu.com>

读者购书热线:(010) 88379203 封面无防伪标均为盗版

前 言

生物材料是工程材料和生物医学相结合的一个新兴交叉领域。现代医学的发展对生物材料提出了更高的要求，加速了材料科学的发展和新型生物材料的研制与开发。当前我国生物材料研究与产业正处于高速增长时期，生物医用材料产业获得了长足的发展，为医学、药学和生物学等学科的发展提供了丰富的物质基础，已经成为医药学发展不可缺少的重要因素之一。由于生物材料学对探索人类生命奥秘、保障人类健康水平做出和即将做出的重大贡献，使它成为生物医学工程学的支柱分支学科之一。

国家已将生命科学和新材料科学列为 21 世纪重点发展的领域，而生物材料学作为生命科学和新材料科学的前沿性交叉学科，更是优先发展的重点。多孔生物材料是生物材料的一个重要分支，是近年来生物材料学中脱颖而出的一朵奇葩。它开辟了一个崭新的学科领域，它的研发对生物材料和医学的科学研究和产品产业化具有重要意义。

多孔生物材料这种新型医用材料涉及诸多学科的相互渗透和交叉融合，生物材料研究者及相关人员应对设计多孔生物材料的基本原理、制备方法、生物性能评价方法有很好的掌握和理解。对此领域感兴趣的读者也想对其相关知识有综合了解，但目前缺乏全面系统介绍其知识的书籍以满足读者的需求。为了解决此问题，特编著此书。

本书是作者在从事生物材料教学与相关研究基础上，参考国内外相关教材、论文与论著的最新研究成果编著而成。本书共有七章，内容包括绪论、多孔生物高分子材料、多孔生物陶瓷及其复合材料、生物医用多孔金属材料、多孔生物材料的孔结构表征、多孔生物材料的降解与吸收及评价方法、多孔生物材料的生物学试验及方法。本书以多孔生物高分子材料、多孔生物陶瓷及生物复合材料、多孔金属生物材料为主线，介绍了基本理论、制备技术、结构表征和生物性能。建立起材料的化学成分、组织结构、加工工艺及其生物学性能之间的内在联系，以弄清多孔生物材料未来的发展方向。我们把从事的硬组织修复及应用的研究工作融入到本书相关章节中，注重实例分析。

考虑到多孔生物材料涵盖多学科专业知识，涉及的领域较广，读者的知识背景有差异，因此在本书的编写过程中，尽量做到通俗易懂、深入浅出，从基本概念、基本知识入手，避免不必要的数学公式推导和深奥的医学专业知识，以利于不同知识背景的读者阅读。

本书可供从事生物材料研究和生产的技术人员使用，也可作为医学专业、生物医学工程专业、材料学专业研究生和高年级本科生的教学参考书。

本书由王静、李星逸、孟祥才、袁世丹、李洪波、王晶彦编著。第1章1.1至1.3节由孟祥才编写，1.4至1.6节由王静编写，第2章2.1至2.3节由李洪波编写，2.4、2.5节由王晶彦编写，第3、4、5章由王静编写，第6章由袁世丹编写，第7章7.1至7.3节由李星逸编写，7.4至7.6节由袁世丹编写，全书由王静统稿。

在本书编著过程中，笔者得到了李慕勤教授、吕迎讲师等的热情帮助，陈玉义研究生对本书部分章节进行了认真校对。本书的出版得到了黑龙江省生物医用材料及其表面改性创新团队、国家自然科学基金(331100367)、黑龙江省自然科学基金(E2010-40)、黑龙江省新世纪优秀人才培养计划(No. 1155-NCEF-017)的资助。在编著过程中，作者参考和引用了一些国内外相关作者的论文、著作和研究成果，在此一并表示衷心感谢。

由于多孔生物材料学是一门新兴的交叉学科，限于作者学识、能力、知识和工作经历的制约，本书难免有不妥之处，另外，由于受编著时间和阅览文献的限制，可能对一些最新研究成果理解不深，敬请各位读者批评指正。

编著者

目 录

前言

| | |
|-------------------------------|----|
| 第 1 章 绪论 | 1 |
| 1.1 多孔生物材料概述..... | 1 |
| 1.2 组织工程与多孔生物材料 | 2 |
| 1.2.1 组织工程概论 | 2 |
| 1.2.2 多孔生物材料的概念、分类及概况 | 2 |
| 1.3 多孔生物材料的特性 | 12 |
| 1.4 多孔生物材料的应用 | 14 |
| 1.4.1 多孔生物材料在人工器官的应用 | 14 |
| 1.4.2 用于组织工程学中生物活性分子的载体 | 21 |
| 1.4.3 多孔材料在药剂学中的应用 | 21 |
| 1.5 有序多孔生物材料的制备 | 22 |
| 1.5.1 有序大孔材料 | 22 |
| 1.5.2 有序介孔材料 | 25 |
| 1.6 多孔生物材料的发展趋势 | 29 |
| 1.6.1 存在的主要问题 | 29 |
| 1.6.2 多孔生物材料的发展方向 | 30 |
| 1.6.3 生物医学材料产业的现状与前景 | 30 |
| 1.6.4 结论 | 32 |
| 参考文献..... | 32 |
| 第 2 章 多孔生物高分子材料 | 35 |
| 2.1 多孔生物高分子材料的定义、分类和特点 | 35 |
| 2.2 高分子开孔型多孔材料的概况 | 35 |
| 2.3 组织工程支架用多孔高分子材料研究的进展..... | 37 |
| 2.3.1 天然生物医用多孔高分子材料 | 37 |
| 2.3.2 多孔聚合物 | 46 |
| 2.3.3 生物高分子多孔微球 | 47 |
| 2.4 多孔高分子材料的制备方法..... | 48 |

| | | |
|------------|------------------------|-----------|
| 2.4.1 | 纤维粘接(非编织网孔法) | 48 |
| 2.4.2 | 溶液浇注/粒子沥滤 | 49 |
| 2.4.3 | 熔融成型 | 50 |
| 2.4.4 | 气体发泡 | 50 |
| 2.4.5 | 相分离/冻干法 | 50 |
| 2.4.6 | 聚合物微球聚集 | 51 |
| 2.4.7 | 快速成型技术 | 51 |
| 2.4.8 | 拉伸法和射线照射法制备多孔薄膜 | 54 |
| 2.4.9 | 烧结法 | 54 |
| 2.4.10 | 酶消化法 | 55 |
| 2.5 | 存在的问题与展望 | 55 |
| | 参考文献 | 55 |
| 第3章 | 多孔生物陶瓷及其复合材料 | 58 |
| 3.1 | 多孔生物陶瓷的定义 | 58 |
| 3.2 | 骨修复材料的研究现状及发展方向 | 58 |
| 3.2.1 | 骨修复材料的研究现状 | 58 |
| 3.2.2 | 骨修复材料的发展方向——骨组织工程 | 59 |
| 3.2.3 | 骨组织工程支架材料的基本要求 | 59 |
| 3.3 | 多孔生物陶瓷及其复合材料的研究概况 | 60 |
| 3.3.1 | 多孔生物陶瓷的发展趋势 | 60 |
| 3.3.2 | 多孔钙-磷生物陶瓷及其复合材料的研究概况 | 61 |
| 3.4 | 多孔生物陶瓷及其复合材料特性对成骨性能的影响 | 64 |
| 3.4.1 | 材料的多孔性与骨再生的关系 | 64 |
| 3.4.2 | 材料的可降解性与骨再生的关系 | 66 |
| 3.4.3 | 材料的细胞亲和性与骨再生的关系 | 67 |
| 3.4.4 | 材料的力学性能与骨再生的关系 | 67 |
| 3.4.5 | 孔隙率与力学性能 | 68 |
| 3.4.6 | 孔隙与生物陶瓷降解性 | 68 |
| 3.5 | 多孔生物陶瓷制备技术 | 69 |
| 3.5.1 | 添加造孔剂工艺 | 71 |
| 3.5.2 | 有机泡沫浸渍法 | 83 |
| 3.5.3 | 溶胶-凝胶法制备多孔陶瓷 | 88 |
| 3.5.4 | 真空冷冻干燥技术 | 90 |

| | |
|----------------------------------|------------|
| 3.5.5 凝胶注模工艺 | 97 |
| 3.5.6 原位替代法 | 100 |
| 3.5.7 利用纤维制备多孔结构 | 100 |
| 3.5.8 自蔓延高温合成 (SHS) 工艺 | 102 |
| 3.5.9 快速成型技术 | 102 |
| 3.5.10 综合制备方法构建高贯通多孔材料 | 103 |
| 3.6 多孔生物陶瓷存在的问题及面临的挑战 | 104 |
| 参考文献 | 104 |
| 第4章 生物医用多孔金属材料 | 108 |
| 4.1 生物医用多孔金属材料的定义、分类及特点 | 108 |
| 4.2 生物医用多孔金属材料的研究进展 | 109 |
| 4.2.1 生物医用多孔钛材料 | 110 |
| 4.2.2 生物医用多孔镁材料 | 112 |
| 4.3 生物医用多孔金属材料的主要性能 | 114 |
| 4.3.1 生物相容性 | 114 |
| 4.3.2 耐蚀性 | 115 |
| 4.3.3 力学性能 | 115 |
| 4.3.4 低弹性模量 | 116 |
| 4.3.5 优良的力学性能 | 116 |
| 4.4 生物医用多孔金属材料的制备 | 117 |
| 4.4.1 直接发泡法 | 117 |
| 4.4.2 铸造法 | 118 |
| 4.4.3 粉末冶金法 | 118 |
| 4.4.4 金属沉积法 | 120 |
| 4.4.5 金属粉末纤维烧结法 | 120 |
| 4.4.6 中空球烧结法 | 121 |
| 4.4.7 金属空心球法 | 121 |
| 4.4.8 其他方法 | 122 |
| 4.5 多孔金属的结构与力学性能的关系 | 125 |
| 4.5.1 多孔泡沫金属的结构特征对性能的影响 | 125 |
| 4.5.2 多孔金属显微组织的影响 | 128 |
| 4.6 微弧氧化技术制备镁基和钛基多孔生物涂层 | 129 |
| 4.6.1 钛金属和镁金属用作生物材料的优势与局限性 | 129 |

| | |
|-------------------------------------|------------|
| 4.6.2 微弧氧化技术 | 130 |
| 4.6.3 超声波辅助微弧氧化技术制备镁基多孔生物涂层 | 133 |
| 参考文献 | 136 |
| 第5章 多孔生物材料的孔结构表征 | 139 |
| 5.1 直接测量法 | 139 |
| 5.1.1 称重计算法测孔隙率 | 139 |
| 5.1.2 断面图法分析孔隙率、孔径及其分布 | 141 |
| 5.2 显微法 | 142 |
| 5.2.1 显微镜的选择 | 142 |
| 5.2.2 显微分析实例 | 146 |
| 5.3 压汞法 | 148 |
| 5.3.1 测试原理 | 148 |
| 5.3.2 测试设备与方法 | 149 |
| 5.3.3 孔径及其分布的测定 | 149 |
| 5.3.4 开口孔隙比表面积的测定 | 150 |
| 5.3.5 表观密度和孔隙率的测定 | 151 |
| 5.3.6 压汞法的测试步骤 | 151 |
| 5.3.7 压汞法的测试误差问题 | 152 |
| 5.3.8 压汞法的测试实例 | 153 |
| 5.4 气体吸附法对孔结构的表征 | 154 |
| 5.4.1 测试原理 | 154 |
| 5.4.2 测试方法 | 156 |
| 5.5 分形维数法 | 159 |
| 5.5.1 分形与孔结构 | 159 |
| 5.5.2 分形维数的测定 | 160 |
| 5.5.3 CLSM 共焦激光扫描显微镜测定无机膜分形维数 | 162 |
| 5.6 X 射线小角度衍射 (SAXRD) | 163 |
| 5.7 显微 CT 法 | 164 |
| 5.7.1 测试原理 | 164 |
| 5.7.2 显微 CT 法测定多孔生物材料实例分析 | 164 |
| 5.8 核磁共振技术 (NMR) | 167 |
| 5.9 总结 | 168 |
| 参考文献 | 168 |

| | |
|--------------------------------------|-----|
| 第 6 章 多孔生物材料的降解与吸收及评价方法 | 170 |
| 6.1 影响降解的因素及分析 | 170 |
| 6.2 多孔高分子聚合物的降解与测试方法 | 172 |
| 6.2.1 植入高分子聚合物的变化和机理 | 172 |
| 6.2.2 聚合物医疗器械降解产物的定性与定量分析 | 177 |
| 6.3 多孔陶瓷的降解与测试方法 | 183 |
| 6.3.1 植入陶瓷的降解及钙沉积 | 183 |
| 6.3.2 陶瓷降解产物的定性与定量分析 | 185 |
| 6.4 多孔金属生物材料的降解与测试方法 | 187 |
| 6.4.1 金属材料的腐蚀和溶解 | 187 |
| 6.4.2 多孔金属与合金降解产物的定性与定量分析 | 188 |
| 参考文献 | 190 |
| 第 7 章 多孔生物材料的生物学试验及方法 | 191 |
| 7.1 细胞毒性试验 | 191 |
| 7.1.1 分子滤过法 | 191 |
| 7.1.2 细胞增殖度法 | 192 |
| 7.1.3 细胞生长抑制法 | 193 |
| 7.2 刺激与致敏试验 | 193 |
| 7.2.1 皮肤致敏试验 | 194 |
| 7.2.2 刺激试验 | 196 |
| 7.3 全身毒性试验 | 199 |
| 7.3.1 急性全身毒性试验 | 199 |
| 7.3.2 热原试验 | 200 |
| 7.3.3 细菌内毒素检查法 | 201 |
| 7.4 遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验 | 202 |
| 7.4.1 遗传毒性试验 | 202 |
| 7.4.2 致癌试验 | 206 |
| 7.4.3 生殖毒性试验 | 206 |
| 7.5 植入后局部反应试验 | 207 |
| 7.5.1 皮下植入试验 | 208 |
| 7.5.2 肌肉植入试验 | 208 |
| 7.5.3 骨骼植入试验 | 209 |

| | |
|--------------------------|-----|
| 7.6 与血液相互作用的试验 | 210 |
| 7.6.1 溶血试验 | 210 |
| 7.6.2 血小板粘附试验 | 211 |
| 7.6.3 动态凝血时间试验 | 211 |
| 7.6.4 凝血时间试验 | 212 |
| 7.6.5 血浆复钙时间试验 | 212 |
| 7.6.6 体内末梢静脉血栓形成试验 | 213 |
| 参考文献 | 213 |

第 1 章 绪 论

1.1 多孔生物材料概述

生物材料 (Biomaterials) 是生物医学工程学的重要内容之一。就学科研究的内容而言,涉及到化学、物理学、高分子化学、高分子物理学、金属材料学、无机非金属材料学、生物化学、生物物理学、生理学、解剖学、病理学、基础与临床医学、药理学、药剂学等多门学科。生物材料在医学上的应用为医学、药学、生物学等学科的发展提供了丰富的物质基础,反过来这些学科的进步也不断地推动生物材料的进一步发展。生物材料学正是多门学科的共同协作、互相借鉴、互相渗透、突破旧有学科的狭小范围而开创的一门新学科。这门学科作为材料科学的一个重要分支,对于探索人类生命的奥秘、促进人类的文明发展、保障人类的健康与长寿,必将做出重大的贡献。生物材料与制品业正在形成和发展中,它在整个国民经济中的作用和地位必将随着时间的推移,受到世人的瞩目和重视。

国家已将生命科学和新材料科学列为 21 世纪重点发展的领域,而生物材料作为生命科学和材料科学的前沿性交叉学科,更是优先发展的重点。多孔生物材料是生物材料的一个重要分支,为组织工程涉及的第三代生物材料未来发展方向,它的研发对医学和材料学的发展举足轻重,国家制定了一系列政策优先扶持此产业的发展。

多孔材料广泛存在于各种生物体中,如树木、骨骼、珊瑚等。由多孔结构构成的大量多孔物质在自然界存在了数千年。人类从自然界中受到启发,弄清自然物体结构的优点同样可帮助我们生产制备多孔材料。同实体材料相比,多孔材料具有一系列特殊性能。因为其相对于普通密实材料具有密度小、质量轻、比表面积大、阻尼性能好等优点,所以多孔材料凭借其优异的物理、力学性能已成为一种优秀的工程材料,具有功能和结构的双重属性,是一类具有巨大应用潜力的功能结构材料。

多孔生物材料是 20 世纪发展起来的崭新材料体系,是一种由相互贯通或封闭的孔洞构成的具有网络结构的材料,孔洞的边界或表面由支柱或平板构成。其具有规则排列并大小可调的孔道结构,相对密度低、比强度高、孔隙率和表面积大、渗透性和吸附性好等特异的结构性质特点,在大分子生物催化、血液净化、巨大分子、病毒、细胞成分吸附、分离和精制、纳米生物材料组装、生物化学、分子识别、生物传感及药物载体、人工器官、组织工程等生物医学领域具有广泛的应用前景,特别是在医学上,多孔材料的应用将引起更大的兴趣。

1.2 组织工程与多孔生物材料

1.2.1 组织工程概论

组织工程 (Tissue Engineering) 是生物医学工程学中一个正在兴起的新的学科分支。组织工程是应用生命科学和工程学的原理与技术, 设计、构造、改良、培育和保养活组织, 研制生物替代物, 以修复或重建组织器官的结构, 维持或改善组织器官功能的一门新兴边缘学科。它的研究目的就是可将可降解的材料制成一定形状, 在其中种植组织细胞, 孵育一定时间后形成相应组织, 然后再植入体内, 随着材料在体内逐渐降解, 新生的组织则在体内存活并行使功能。当然也可将组织工程支架材料直接植入体内进行组织培养, 随着材料的不断降解和新组织的形成而使病变组织恢复功能。

诱导细胞定向分化, 并维持、调控乃至优化这种分化, 从而形成具有与在体组织相似功能的组织或其他生物替代物, 是组织工程的核心问题。以解决这一核心问题为目标, 从不同学科出发提出的科学问题和方法学研究, 就是组织工程的主要科学问题和关键技术。

组织工程的根本特点在于在离体培养的过程中, 使细胞能真正三维生长, 并诱导、维持、调控其功能分化, 从而长成所需要的组织。细胞三维生长则是其必要条件。在细胞离体培养条件下, 化学微环境稳态的维持必须通过特殊设计的传质过程实现。

解决这个问题的主要途径: 以经过特定表面处理的生物可降解材料网络或多孔介质为生长构架, 在适当的环境条件 (物理的和化学的) 进行细胞培养。因此, 三维构架的设计和制备是组织工程的基础, 组织工程的兴起为多孔生物材料的发展提供了新的增长点。

1.2.2 多孔生物材料的概念、分类及概况

1. 多孔生物材料的概念

生物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、计划生育领域, 而对人体组织、血液不致产生不良影响的材料。而多孔生物材料是指生物材料连续固相基体中分布大量孔隙的生物材料。所含孔隙被用来满足某种或某些设计要求, 以达到所期待的生物性能指标, 为材料的生物性能提供优化作用。

2. 多孔生物材料的分类

医用材料品种繁多, 尤其是临床使用的要求多种多样。因此, 无论对于系统地研究医用材料的制备, 还是对于开发已有医用材料的新应用, 或是为了对医用材料

进行安全性评价及质量管理,都涉及到对生物材料的分类问题。

(1) 按材料的属性分类 多孔生物材料几乎涉及材料学科各个领域,将其按材料的属性分类,可分为以下几大类:

1) 多孔生物陶瓷材料。包括天然多孔生物陶瓷材料(如动物骨骼、珊瑚等)和合成多孔生物陶瓷材料(如磷酸钙陶瓷、生物玻璃等)两种。

2) 多孔生物高分子材料。包括天然多孔生物高分子材料(如再生纤维、胶原、弹性纤维蛋白、透明质酸钠、甲壳素、软骨素等)和合成多孔生物高分子材料(如硅橡胶、聚氨酯及其嵌段共聚物、涤纶、尼龙、聚丙烯腈、聚烯烃、聚碳酸酯、聚醚、聚砜、聚氯乙烯、聚丙烯酸酯等)两种。

3) 多孔生物金属及合金材料。如 316L 不锈钢、钴铬钼合金、钛及钛合金、镁及镁合金等。

4) 多孔复合生物材料,以上述三种材料所组成的复合体。

(2) 按孔径大小分类 多孔生物材料按孔径大小可分为:孔径小于 2nm 的微孔材料(Microporous Materials),孔径为 2~50nm 的中孔材料,即介孔材料(Mesoporous Materials),孔径大于 50nm 的大孔材料(Macroporous Materials)。

(3) 根据孔洞与孔洞之间的连通关系分类 多孔生物材料可分为开孔多孔材料、闭孔多孔材料、开孔/闭孔材料。

3. 多孔生物材料的概况

(1) 多孔生物高分子材料 多孔生物高分子材料包括天然多孔生物高分子材料和合成多孔生物高分子材料两种。

1) 合成多孔生物高分子材料。据美国麻萨诸塞州的 Lowell 大学统计分析,医用高分子制品年消耗价值为 31 亿美元,90% 以上的医用塑料用于制造体外医疗用品。用于高附加值的植入体内及与血液接触的材料,主要的品种是聚氨酯和硅橡胶;增塑改性的聚氯乙烯制作的一次性用品在临床上已得到广泛的应用。其他材料虽也能单独制成医用装置,但多数情况是与其他材料配合制成医用装置。

① 聚氨酯(PU)。聚氨酯是聚醚、聚酯和二异氰酸酯缩聚产物的总称。当前医疗上,特别是导管与人工器官上所用的一类 PU,是一种聚醚型聚氨基甲酸酯。近年来医用级聚氨酯的开发集中在以下几个方向:向 PU 分子上引入亲水性链段,并将其力学性能的降低值抑制在最小限度内,最终达到提高抗血栓能力的目的;由羟乙酯(EO)一羟丙酯(PO)一羟乙酯(EO)组成的嵌段共聚物,二烯丙基型醚作为软段合成的一系列聚醚型聚氨酯,具有优异的抗血栓能力和良好的力学性能。

② 聚氯乙烯(PVC)。聚氯乙烯是常用的一种制造医用导管的材料。由于 PVC 的熔点与分解温度非常接近,而且它的玻璃化温度较高,材料硬度大,加工成形困难。因此,一般都在 PVC 树脂中添加增塑剂及其他助剂,以降低熔点与玻璃化温度,提高材料的柔韧性以便加工成各种导管。但影响生物相容性的主要因素是增塑

剂的迁移与溶出物的毒性。

目前我国医用聚氯乙烯粒料通用的增塑剂均邻苯二甲酸二辛酯 (DOP), 其用量一般在 30 ~ 45 份左右 (PVC 为 100 份)。研究发现, DOP 作为一种低相对分子质量的液体增塑剂, 它与 PVC 大分子之间的作用力基本上是分子间的范德华力。由于两者之间的分子尺寸相差悬殊, 这种分子间的范德华力并不大, 因此, 不可避免地会从材料本身向外迁移。特别是在光照、加热、加压以及同血液等接触时尤为明显, 继而导致材料变硬、变脆、开裂, 强度下降, 析出的 DOP 对周围介质产生污染与反应。最近的研究还发现, 虽然 DOP 的急性毒性是很低的, 但是, 当 DOP 以较低的剂量连续地被摄入时, 则会对动物的肝脏、生殖系统等产生不良影响。同时还有许多研究表明, DOP 是一种肝细胞酶小体增生剂, 通过使肝细胞中细胞酶小体数目增加, DOP 可间接地激发臭氧及其他有很强反应活力的物质的产生, 从而可能损伤 DNA。DOP 对动物的生殖系统亦有不良的影响。还有一些文献报道过, 高剂量的 DOP 喂养大鼠及小鼠有致癌的作用。

因此, 减少医用制品 PVC 配方中的 DOP 用量, 提高它的生物相容性是国内外研究者共同努力的目标。目前, 主要采用如下三种方法:

第一种是采用被认为是更安全的小分子增塑剂, 如: 用苯偏三酸酯和柠檬酸酯来部分或全部代替 DOP, 但是发现它们的迁移与溶出也影响血液相容性。

第二种是采用无迁移的高分子化合物作为增塑剂, 实际上是制造一种高分子共混材料, 以两种高聚物分子 (PVC 分子和另一种与 PVC 有良好相容性的高聚物分子) 之间强大的分子间作用力来达到增塑目的, 同时又避免了增塑剂的渗出和迁移。例如, 日本绿十字公司研制的以热塑性聚氨酯 TPU 与 PVC 共同混制的医用塑料。

第三种采用其他类型的高分子材料 (如聚醚聚氨酯) 代替 PVC 制造介入导管, 但成本大大提高。也有采用聚乙烯、聚丙烯的高分子合金, 但目前尚未完全成熟。

因此, 从目前国际发展趋势还是采用大分子增塑剂来取代 DOP 制成一种高分子共混材料, 作为介入导管的材料, 优点是加工成型方便, 易于操作与控制, 价格便宜。

③ 聚有机硅氧烷。硅氧烷类是含有 Si—O—Si 链节的化合物。其最简单的母体有 $\text{H}_3\text{SiOSiH}_3$ (二硅氧烷)、 $\text{H}_3\text{SiOSiH}_2\text{SiH}_3$ (三硅氧烷), 派生出来的有机硅氧烷有 $(\text{CH}_3)_3\text{SiOSiO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ (六甲基二硅氧烷)。高分子量线型聚有机硅氧烷一般表示为 $(\text{RRSiO})_n$, R 为相同或不同的一价有机基团。若两端指名用某基团封头时, 则需写出, 如: $\text{CH}_2 = \text{CHSi}(\text{CH}_3)_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{CH} = \text{CH}_2$ (α , ω -二乙烯基聚二甲基硅氧烷)。

由于聚有机硅氧烷结构上的特点, 它可以制成液态的有机硅油, 也可制成固态的有机硅树脂, 还能制成高伸长率的有机硅弹性体。由此可见, 聚有机硅氧烷是一类能满足临床上多方面的需求、用途极为广泛的生物医用材料。相对分子质量较小

的聚有机硅氧烷，由于粘度低、呈油状，故习惯上称其为硅油。在医用上常用的是聚二甲硅氧烷，医用级硅油可用作润滑剂。

有机硅凝胶是在线型聚合物中含有三官能团的链节，从而使这类聚硅氧烷呈流动的凝胶状，或在添加催化剂后形成固体。

有机硅凝胶特点是透明、柔软，当两种组分混合后在一定时间内可流动，固化后具有一定硬度，适合于作各种灌封材料。

有机硅树脂与有机硅凝胶相比，是含有更多的三官能团链节。当发生反应固化后，材料呈现塑性，而不具备高弹性能。其用途是用作各种医疗器械的表面处理剂，使表面形成一层薄薄的有机硅硬膜，改善了器械与人体组织之间的性能。

有机硅橡胶由于它的特殊性能使它在医学上有一些独特的用途，非其他材料可比拟。主要用途包括：医用粘合剂，各种有机硅橡胶医用导管，在整形和修复外科上应用：人工指关节、皮肤扩张器、体内植入物（人工鼻梁等），以及在缓释和控释药物方面应用。

近年在硅橡胶的品种开发方面集中在以下几个方向：第一，开发硅橡胶的药品缓释系统，用于疾病的治疗与计划生育，改进“加成型”硅橡胶的合成与加工工艺；第二，研究 F-Si 橡胶，用于气体分离与氧合，用于作为膜式人工肺的表面涂层，有广泛的应用前景；第三，研究合成新型无低分子渗出、对细胞无刺激及无生物毒性供植入物使用的硅橡胶与硅凝胶。

④ 生物降解材料及药物控制释放体系。生物降解材料已广泛地应用于生物学各领域中，作为药物、激素、疫苗、基因控制释放体系的载体材料，体内埋植材料，神经导管材料，肠道吻合导管、骨支撑、修复材料，外科手术的伤口护膜材料等。国外一些发达国家已将生物降解材料列为 21 世纪重点发展的材料之一，预计它将会成为一类新型的特种材料。随着这些材料的产业化实施及其下游产品的开发，将会促进医学领域在药物新制剂、人体组织创伤治疗及医学手术技术等方面的革命。

目前广泛研究和使用的医药用生物降解材料包括以下几个方面：①天然高分子材料，主要是纤维素、壳聚糖、蛋白、胶原、明胶和脂质体等；②化学合成生物降解材料，主要是聚氨基酸、聚乳酸、聚羟基乙酸、聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物、聚 β 羟基丁酸酯、聚 β 羟基戊酸。天然材料一般降解周期较短，化学合成和生物合成的生物降解材料的组成、结构和降解行为易控制。

迄今为止，尽管人们已经研究过上述各种医药用生物降解材料，但已批准上市的产品并不多，目前美国 Medisorb 公司、Birmingham Polymer 公司及德国 Boehringer Ingelberim 公司均主要推出聚-DL-乳酸、聚羟基乙酸及不同组分比的聚-DL-乳酸-聚羟基乙酸共聚物，供科研和药物生产使用。北京大学、浙江大学、武汉大学和兰州大学等曾先后开展过聚乳酸及其共聚物的研究，在国家自然科学基金的连续资助下，中国科学院成都有机化学所在内酯开环反应、高效催化剂和生物降解材料的研究

究方面做了大量工作。

此外,在生物法合成生物降解材料方面,由细菌发酵产生的热塑性聚酯:聚- β -羟基丁酸酯(PHB),具有良好的组织相容性和物理力学性能,以及光学活性、压电性等特殊性质,作为医用材料、电子材料、光学材料,可望在许多领域中获得应用,成为引人瞩目的新品种。

⑤ 新型的多孔生物材料——多孔配位聚合物。多孔配位聚合物通常是指由过渡金属离子或金属簇与有机配体利用分子组装和晶体工程的方法得到的具有单一尺寸和形状的空腔的配位聚合物。多孔配位聚合物与传统的多孔材料(如沸石分子筛)相比,具有结构可塑、孔隙率高、孔大小分布均匀等特点。

在过去的几十年里,配位聚合物有各种表述,如金属-有机框架结构(Metal-Organic Frameworks, MOFs)、无机-有机杂化材料(Hybrid Organic-Inorganic Materials)等。金属-有机骨架多孔材料,又称金属-有机络合聚合物(Metal-Organic Coordination Polymers, MOCs),是利用有机配体与金属离子间的金属-配体络合作用而自组装形成的超分子微孔网络结构的一种颇具前途的类沸石(有机沸石类似物)材料。

通过对有机配体的选择和修饰可调节 MOFs 的孔结构和孔表面的物理化学性质;而选择具有不同配位构型的金属离子也可以改变 MOFs 的骨架结构;模板剂通过控制骨架网络结构从而决定 MOFs 的孔径大小和形状;温度、溶剂等反应条件有时也会在一定程度上影响聚合物的结构。

这种多孔骨架晶体材料,可以通过不同金属离子与各种刚性桥连有机配体进行络合,设计与合成出不同孔径的金属-有机骨架,从而使得 MOFs 的结构变化无穷,并且可以在有机配体上带上诸如—Br, —NH₂, —OC₃H₇, —OC₅H₁₁等一些功能性的修饰基团,使这种 MOFs 微孔聚合物可以根据催化反应或吸附等性能要求而功能化。由于 MOFs 在孔结构和孔表面上的独特性和功能化,以及表面积大、孔大小分布均匀、孔隙率高等特点,在可控和靶向释放的药物载体、催化、分离、气体储存、医学诊断等众多领域都拥有诱人的应用前景,引起了众多研究者的极大兴趣,多体配位聚合物已经成为近 10 年来学术界广泛重视的一类新型多孔功能材料。

Yaghi、Kitagawa、Kepert、Kim、Robson 等人在这一领域进行了深入的研究,合成了很多具有不同结构的多孔聚合物。尽管国内对该领域的研究起步相对较晚,但在该领域的研究中也已取得了一定的进展。

2) 天然多孔生物高分子材料。天然多孔生物高分子材料是人类最早使用的医学材料之一,它具有多功能性、生物相容性、生物可降解性,是当今重要的生物材料。天然多孔生物高分子材料主要包括多糖类材料和蛋白质材料两大类。

① 多糖类天然生物高分子材料。最常用的多糖类材料有纤维素、甲壳素等。

a) 纤维素(Cellulose)是一种非还原性的碳水化合物,不溶于水和一般有机溶剂,具有多种构型,是构成植物细胞壁的主要成分。纤维素在酸的作用下发生降