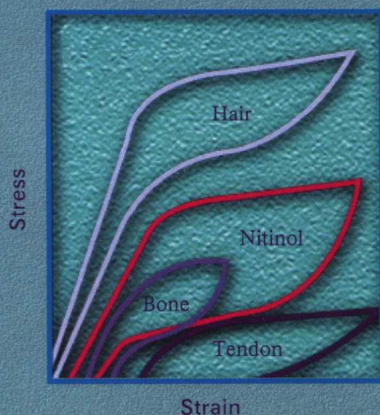


Biomedical Applications
of Ni-Ti Shape Memory Alloys

Ni-Ti 形状记忆合金 在生物医学领域的应用

杨大智 吴明雄 著



冶金工业出版社

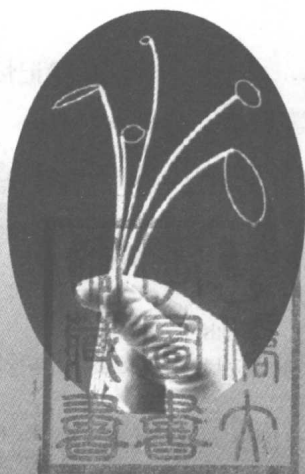
R318
Y242
Biomedical Applications
of Ni-Ti Shape Memory Alloys

Ni-Ti 形状记忆合金 在生物医学领域的应用

杨大智 吴明雄 著



A1102340



北 京
冶 金 工 业 出 版 社

2003

内 容 提 要

Ni-Ti 形状记忆合金是一种智能型生物医用材料。本书介绍 Ni-Ti 形状记忆合金的基本原理及其在生物医学领域的应用。前四章通过阐述 Ni-Ti 形状记忆合金的基本原理及其具有的生物相容性,说明 Ni-Ti 形状记忆合金可以作为生物医用材料应用于医学领域;同时对医用 Ni-Ti 合金的表面改性等加以介绍。后两章详尽介绍了 Ni-Ti 形状记忆合金在正畸、骨科矫形,乃至介入医疗领域的应用。

本书适合于从事生物医用材料研究的科技人员和高等院校师生阅读,也可供相关医学领域的医务人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

Ni-Ti 形状记忆合金在生物医学领域的应用/杨大智等著. —北京:冶金工业出版社,2003.9

ISBN 7-5024-3301-5

I. N… II. ①杨… ②吴… III. 形状记忆合金, Ni-Ti—应用—生物医学工程 IV. R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 046391 号

出版人 曹胜利(北京沙滩嵩祝院北巷 39 号,邮编 100009)

特邀编辑 刘冀琼 责任编辑 宋 良 美术编辑 王耀忠

责任校对 卿文春 责任印制 李玉山

北京兴华印刷厂印刷;冶金工业出版社发行;各地新华书店经销

2003 年 9 月第 1 版,2003 年 9 月第 1 次印刷

880mm×1230mm; 8.625 印张; 8 插页; 245 千字; 268 页; 1-3000 册

33.00 元

冶金工业出版社发行部 电话:(010)64044283 传真:(010)64027893

冶金书店 地址:北京东四西大街 46 号(100711) 电话:(010)65289081

(本社图书如有印装质量问题,本社发行部负责退换)

序

言

材料在人类文明发展史中占有重要地位。远古时代,材料就是人类发展的里程碑;在近代社会,新材料更是高新技术发展的先导。本书所介绍的形状记忆合金就是一种新颖的金属功能材料。1962年,美国海军军械研究所的 Buehler 偶然发现了 Ni-Ti 合金中的形状记忆效应(SME)。金属也能具有“记忆”功能,这无疑是人们对材料认识上的一个重大突破。从此,这种神奇的材料开始进入人们的研究和应用领域。如今,形状记忆合金已被广泛应用到仪器仪表、电器、自动控制、汽车、航空航天、医疗、生物工程及机器人等各个领域。至今已发现形状记忆合金有 30 多种,但真正具有实用价值的主要是 Ni-Ti 系、Cu-Zn-Al 系、Cu-Al-Ni 系和 Fe-Mn-Si 系,其中 Ni-Ti 系应用最成熟最广泛。现在又发现,有机弹性材料,甚至陶瓷,都可具有记忆功能,它们统称形状记忆材料。

Ni-Ti 形状记忆合金在生物医学领域的应用是最为成功的。实际上,形状记忆合金在牙科和骨科领域早已得到广泛应用。近年来,介入医学成为医学界的一个新领域,所谓介入²治疗法就是采用经皮穿刺途径或

通过某种原有体内通道,将特殊的导管和器械插入人体并到达病变区,以进行特殊的诊断和治疗。只要是器械能通达的地方,就能够进行有效的治疗。Ni-Ti 形状记忆合金的形状记忆效应和超弹性恰恰能满足这种功能器械的需要,它在介入疗法中的成功应用也开创了生物医学器械中采用智能型材料的先河。

我们二人于 20 世纪 80 年代曾在美国 UNIVERSITY of ILLINOIS at URBANA-CHAMPAIGN 学习,师从著名教授 Wayman CM.。Wayman 教授在马氏体相变及形状记忆合金研究领域堪称国际大师,令我们受益匪浅。此后,我们都在各自的工作岗位继续从事形状记忆合金的理论研究以及形状记忆合金的制备、加工,乃至在生物医学应用领域中的研究。为了推广 Ni-Ti 形状记忆合金在医学领域中的应用,我们把各自多年积累的知识和研究成果(其中也包括研究生的成果)及经验汇集成书,以奉献给读者。

我们在形状记忆合金方面所取得的成就首先应归功于 Wayman 教授的殷勤指导,谨以此书奉献他,并祝愿他身体健康。

本书涉及医学领域的部分,可能由于我们知识不足,难免出现错误,欢迎读者批评指正。书中部分图表数据取自国内外文献及产品说明书,谨向原作者及厂商表示谢意。

中国大连理工大学材料工程系 教授 **杨大智**

美国 MEMRY 公司技术副总裁 **吴明雄**

2003 年 9 月



杨大智 1938年生，大连理工大学教授，博士生导师，国家级有突出贡献专家。1962年毕业于清华大学(北京)，先后在美国伊利诺斯大学和佛罗里达国际大学做访问学者和访问教授。现任大连市形状记忆合金研究所所长，兼任中国材料研究学会理事、中国金属学会材料科学学会理事、中国仪器仪表学会仪表材料学会副理事长、大连市材料学会理事长等。主要从事马氏体相变，形状记忆合金，智能材料和生物医用材料等新材料、新工艺的研究；在国内外期刊和会议上发表论文310篇，合著及主编6部专著；获得国家专利6项，形状记忆合金基础理论研究获得教育部二等奖，冠状动脉支架的研制获得“九五”国家重点科技攻关优秀奖。



吴明雄 1955年生，现任美国 MEMRY 公司技术副总裁。1977年毕业于清华大学（新竹），1983年和1986年先后取得美国伊利诺斯大学材料科学硕士和博士学位。曾在美国海军研究所和康涅狄格州FAIRFIELD大学担任访问教授。1986年至今任职于MEMRY公司，先后担任冶金总工程师、工程部主任、总经理和副总裁等职，兼任美国 SMST 学会理事，ASM 会议组织和 ASTM NiTi 材料规格与测试委员会委员。主要专长在 NiTi 系、Cu 系、Ti 系、合金相变、生产技术及生物医学应用产品开发研究。曾在期刊和会议上发表论文 30 余篇。

目

录

1 绪论	(1)
1.1 生物医学材料的研究发展概况	(1)
1.2 生物医学材料的概念	(2)
1.3 生物医学材料的分类	(2)
1.4 生物医学材料的研究发展趋势	(4)
1.4.1 可降解材料	(4)
1.4.2 具有全面生理功能的人工器官 和组织材料	(4)
1.4.3 药物释放体系和药物载体 材料	(5)
1.4.4 材料的表面改性	(6)
参考文献	(8)
2 形状记忆合金的基本原理	(10)
2.1 热弹性马氏体相变与形状记忆 效应	(11)
2.2 形状记忆合金的基本原理	(18)
2.3 形状记忆合金的特性	(24)
2.3.1 单程形状记忆(One Way Shape Memory, 简称 OWSM)	(24)
2.3.2 双程形状记忆(Two Way Shape Memory, 简称 TWSM)	(25)
2.4 形状记忆效应和相变伪弹性	(27)
2.5 伪弹性与超弹性	(31)
2.6 弹性模量和屈服应力	(33)
2.7 恢复力	(35)
2.8 Ni-Ti-X 三元形状记忆合金	(37)
2.8.1 Ni-Ti-Fe 合金	(37)
2.8.2 Ni-Ti-Mo 合金	(40)

2.8.3	Ni-Ti-Ta 合金	(49)
2.8.4	Ti-Pd-Ni 合金	(52)
参考文献		(54)
3	生物医用形状记忆合金	(57)
3.1	Ni-Ti 形状记忆合金与医学有关的性能	(59)
3.1.1	Ni-Ti 合金的基本物理性能	(59)
3.1.2	Ni-Ti 合金的形状记忆效应及机械性能	(60)
3.1.3	Ni-Ti 合金的抗腐蚀性	(83)
3.1.4	Ni-Ti 合金的生物相容性	(101)
3.2	多孔 Ni-Ti 形状记忆合金在生物医学 领域的应用	(129)
3.2.1	概述	(129)
3.2.2	多孔 Ni-Ti 形状记忆合金制备方法	(130)
3.2.3	自蔓延高温合成判据	(132)
3.2.4	多孔 Ni-Ti 形状记忆合金的机械性能和 形状记忆性能	(135)
3.2.5	多孔 Ni-Ti 合金的生物相容性	(137)
3.2.6	多孔 Ni-Ti 形状记忆合金的应用	(138)
3.3	Ni-Ti 合金溅射沉积薄膜	(138)
参考文献		(141)
4	植入物的生物相容性及医用 Ni-Ti 合金的表面改性	(149)
4.1	生物相容性的基本概念及其内涵	(149)
4.2	生物相容性与植入物表面性能之间的关系	(156)
4.2.1	硬组织植入物生物相容性与表面 性能的关系	(158)
4.2.2	影响植入物血液相容性的表面性能因素	(160)
4.3	Ni-Ti 合金的表面改性	(167)
4.3.1	Ni-Ti 合金在空气、水、蒸汽中的氧化	(167)

4.3.2	Ni-Ti 合金不同表面处理方法的比较	(168)
4.3.3	Ni-Ti 合金丝的表面	(170)
4.3.4	Ni-Ti 合金的表面改性	(170)
4.3.5	Ni-Ti 合金表面的电子结构研究	(182)
参考文献.....		(186)
5	形状记忆合金在牙科和骨科矫形中的应用	(192)
5.1	在牙科中的应用	(192)
5.1.1	正畸牙弓丝	(192)
5.1.2	牙髓针	(193)
5.1.3	牙根种植体	(194)
5.1.4	口腔正畸用拉簧和推簧	(195)
5.2	在耳鼻喉科领域的应用	(195)
5.2.1	听小骨连锁用的假体	(196)
5.2.2	带人工鼓膜的 Ni-Ti 合金外耳假体	(199)
5.3	在矫形外科中的应用	(201)
5.3.1	脊柱手术	(201)
5.3.2	治疗近关节骨折的形状记忆植入物	(203)
5.3.3	长管状骨骨折中的形状记忆植入物	(209)
5.3.4	弓形主动记忆加压接骨器	(213)
5.3.5	飞艇式形状记忆腰骶内固定器	(215)
5.3.6	手部手术植入器械	(217)
5.3.7	镍钛形状记忆合金弧形钉在颅骨成形术中的应用	(218)
5.3.8	髌骨修复术中的形状记忆双杯	(220)
5.3.9	颅骨成形板和固定钉	(222)
5.3.10	肩锁关节与锁骨外段内固定器.....	(222)
参考文献.....		(222)
6	形状记忆合金在介入医疗领域的应用	(225)

6.1 形状记忆合金在介入医疗领域应用的分类	(225)
6.1.1 基于超弹性设计	(225)
6.1.2 基于形状记忆效应设计	(227)
6.1.3 基于形状记忆效应和超弹性设计	(230)
6.2 经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)	(233)
6.2.1 经皮冠状动脉腔内成形术	(234)
6.2.2 冠状动脉内支架术	(238)
6.3 形状记忆合金在介入医疗领域的应用	(243)
6.3.1 冠心病介入治疗	(243)
6.3.2 神经介入治疗	(245)
6.3.3 腹部介入治疗	(246)
6.3.4 非血管支架介入治疗	(250)
6.4 形状记忆合金在其他医疗器械中的应用	(253)
6.4.1 封堵器	(254)
6.4.2 血栓过滤器	(255)
6.4.3 内窥镜	(256)
6.4.4 血管内异物套取器械	(257)
6.4.5 内镜检查稳定器	(258)
6.4.6 组织摊开器	(259)
6.4.7 活体组织切片检查钳	(259)
6.4.8 人工肾脏系统的微型泵	(260)
6.4.9 形状记忆合金节育器及其配套装置	(260)
6.4.10 人造心脏	(262)
6.4.11 脑动脉瘤夹	(263)
6.4.12 针/丝定位器	(264)
6.4.13 射频间质组织消融设备	(265)
6.4.14 多点注射器	(265)
6.4.15 皮内缝合针	(266)
参考文献	(266)

绪 论

1.1 生物医学材料的研究发展概况

生物医学材料具有悠久的历史,早在公元前 5000 年就已经出现了最原始的生物医学材料,当时主要是采用人工制作的义齿植入口腔颌骨来修复失牙,由于主要原料都是天然的,如木块、石块、兽骨等,虽对人体无害,但质量不高,只是作为一种简单的修复手段。16~17 世纪,骨折的治疗、伤口的缝合使用白金和银等贵金属丝、钉。19 世纪后半期,人们试图用高碳素钢、含钒钢等高熔点金属固定骨折,但因受到体液的腐蚀而失败。1890 年,德国人用象牙成功地研制了人工关节。直到 20 世纪 30 年代,随着工业的兴起,一些金属材料开始在生物医学领域得到了应用,不锈钢成为一种重要的人体植入材料。1936 年,随着 Co-Cr 合金(即维塔利姆高钴铬钼耐热合金)的使用,整形外科得到突飞猛进的发展。在 20 世纪中后期高分子材料的迅猛发展,更进一步推动了生物医学材料的研究。当时一些临床应用的生物医学材料原来并不是针对医用而设计的。例如透析膜,最初是选用商品塑料醋酸纤维素制造的,人工心脏材料则选用聚氨酯,而 Dacron 血管植入物则源于纺织工业的聚酯纤维。但当时未考虑到植入人体的特殊性,因此存在着与生物相容性有关的诸多问题,如透析膜可激活血小板和补体,Dacron 血管植入物只能在直径大于 6mm 时才可使用,否则因材料界面与血液发生生物反应而使血管堵塞,使得人们逐渐开始重视生物医学材料的设计与研制,以使其具有一些有别于其他功能材料的特性,从而使生物医学材料的研究进入了一个快速发

展的时期。

1.2 生物医学材料的概念

生物材料(Biomaterials)通常包含两个方面的内容,一方面是天然生物材料(Biological Materials),也就是由生物过程形成的材料,如结构蛋白(胶原纤维、蚕丝等),生物矿物(骨、牙、贝壳等)和复合纤维(木材、竹等),所涉及的范围十分明确;另一方面就是指生物医学材料(Biomedical Materials),最初认为它属于一类无生命的材料,直到 20 世纪 80 年代末美国 Clemson 大学生物材料顾问委员会还将其狭义地定义为“与活体接合的人工非生命材料”。但随着人体植入材料的发展,这种狭义的概念已趋淘汰。1992 年著名的《材料的生物学性能》一书作者美国的 Black 教授将生物医学材料定义为“用于取代、修复活组织的天然或人造材料”。目前通常认为生物医学材料是指“用于医疗的能植入生物体或能与生物组织相接合的一类特殊的功能材料”。随着人们将先进的生物技术运用到生物医学材料的研制当中,又发展出一种新兴的材料——组织工程材料,其核心是建立由活性细胞和生物材料构成的三维空间复合体。组织工程材料的产生标志着医学将走出组织器官移植的范畴,步入到制造组织和器官的新时代。近年来,生物医学材料学领域内的热点之一是材料的仿生学研究(bio-inspired),即仿制天然生物材料或利用生物学原理去设计和制造具有生物功能,甚至是具有真正生物活性的材料以用于工程学或生物医学领域,这必将逐渐增大生物医学材料的范围,对相关的生物医学材料的发展提出了新的挑战,也代表了 21 世纪生物医学材料发展的重要方向^[1]。

1.3 生物医学材料的分类

生物医学材料包含的类型和品种很多,其分类方法也有很多种。按照材料的组成和性质可以分为医用金属及合金材料、医用高分子材料、生物陶瓷材料、生物医学复合材料^[2]以及生物技术

衍生材料;根据临床用途可分为骨、牙、关节、肌腱等骨骼—肌肉系统修复材料和替换材料,皮肤、乳房、食道、呼吸道、膀胱等软组织材料,人工心脏瓣膜、血管、心血管内插管等心血管系统材料,血液净化膜和分离膜、气体选择性透过膜、角膜接触镜等医用膜材料,组织粘合剂和缝线材料,药物释放载体材料,临床诊断及生物传感器材料等。按材料在生理环境中的生物化学反应水平,又可分为近于惰性的生物医学材料、生物活性材料、可生物降解和吸收的生物材料。

大多数的医用金属及合金、碳素材料都属于生物惰性材料(Bioinert Materials),即在生理环境下能保持稳定,与环境不发生或仅发生微弱的化学反应,不产生降解,生物医学材料植入人体后,将不可避免地受到生物体免疫系统的排斥,产生一系列生物相容性的问题。如医用金属及合金材料,由于生理环境的腐蚀而造成的金属离子向周围组织扩散及植入材料自身性质的退变,前者可能导致毒副作用,后者导致植入失效。因而生物医学材料研究方向多是进一步提高惰性,使其耐腐蚀性提高;同时,也可以对其表面进行改性,使其由生物惰性转变为生物活性^[3]。

随着研究工作的深入,新型组织工程材料也不断问世,如人工皮肤、人造角膜,通过肝细胞培养来解决肝替代,制造人工肾等。组织工程学是应用工程学和生命科学的原理设计、构造、改良、培育和保养活细胞,用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。它的具体方法是将体外培养的、高浓度的、功能相关的细胞种植于天然或人工合成的支架上,经过一段时间的共同培养,再将它们移植入体内,以得到新的有功能的组织。新型组织工程材料可以引导和诱导细胞、组织及器官修复和再生功能,将对人工器官的修复和重建带来革命性变革。如将细胞种植于空心纤维生物反应器中,这种装置中的肾小管细胞可持续发挥相应的生物效应,从而替代丧失的肾小管功能。

分子设计、仿生模拟、表面改性、智能化药物控释等是 21 世纪生物医学材料的研究发展方向,这期间将会出现一批性能优异的

新材料和具有全面生理功能的人工器官,为全面提高人们的生活水平,维护人类的身体健康做出贡献^[3~4]。

1.4 生物医学材料的研究发展趋势

随着人们对生物医学材料认识的提高,生物医学材料将逐渐向新材料设计的方向转化。

1.4.1 可降解材料

近 10 年来,随着药物控释和组织工程技术的发展,可降解材料得到迅速发展,其应用范围涉及几乎所有非永久性的植入器械,包括药物释放载体、手术缝线、骨折固定装置、器官修复材料、人工皮肤、手术防粘连膜及组织和细胞工程等。由于在许多情况下,生物组织只需要材料暂时存在,如作为骨的内固定材料,既有利于骨折恢复,又不需要二次手术取出,所以对可生物降解材料的需求更加迫切。

另外,组织工程是现代科学发展的一个重要方向,而可生物降解高分子材料是培养组织细胞的理想载体。降解材料今后研究发展的趋势是设计制作具有特殊功能的材料,即应用已有的信息和经验进行材料的分子设计,例如研制低模量、高柔顺性、高强度的可降解纤维材料,用于单丝手术缝线及外科高柔软性导管等;研制能在体内维持较长时间的高强度并在伤口愈合后短时间内可吸收的缝线材料;耐辐射聚合物;按照自然界生物大分子模式,利用 20 个 L 型氨基酸来设计、合成可降解的材料等^[5~7]。

1.4.2 具有全面生理功能的人工器官和组织材料

组织工程是一个多学科交叉的新领域,其基本原理和方法是将体外培养的组织细胞吸附扩增于一种生物相容性良好并可被人体逐步降解吸收的生物材料上,形成细胞—生物材料复合体。主要关注以下四个方面:种子细胞、支架材料、器官构建、临床使用,其中前两者是组织工程目前研究的重要内容。生物可降解材料是

目前研究较多的一类材料,其研究方向主要包括:研究新型可降解材料并控制其降解速度,降解产物应不含毒性,具有不同强度、不同孔径结构和物理结构及符合力学原理,并且能释放各种生物活性物质;研究用物理、化学方法和生物方法改造和修饰原有材料,使其具备生物功能;研究材料与细胞之间的反应机制和促进细胞再生的规律和原理;研究细胞基质的作用和原理,在体内外进行模拟和仿制具有生物功能的三维支架;研制具有选择通透性的膜材;用自组装方法制备无机、有机结构交替的仿天然材料;利用智能高分子材料传导细胞与材料之间的应答反应;大力发展对细胞和组织具有诱导作用的材料,促进受损器官的修复和再生;用基因工程手段改造细胞,使其具有特殊功能;在体外大量培养、增殖、储存和运输细胞及其复合物。要合成一种新的完全符合组织工程支架的新材料很难,但可利用材料的表面改性、接枝共聚或复合来改善某些材料性能,使其更有利于组织细胞的培养和繁殖。

新一代人工器官应具有生理、生化、力学和生命的所有功能,用这些功能完善的器官修复受损器官,大大延长人的生命和全面、显著提高人类生活质量和健康水平^[8~13]。

1.4.3 药物释放体系和药物载体材料

药物释放体系应具备以下的功能:药物控制释放功能,使需药部位的血药浓度维持在需要的范围内;药物靶向释放功能,使药物只输送到治疗目标部位;在通常环境下具有一定的物理和化学稳定性;药物的毒副作用最小且安全、可靠;在达到要求的前提下,尽量减少药物的投放量。药物释放体系的发展大致如下:20世纪50年代以前长期使用传统型药物制剂;50年代起出现缓释型药物制剂;70年代起出现控释型药物制剂;80年代起出现靶向型药物制剂以及智能型药物制剂。智能性药物释放是今后研究的重要方向,它可随外界条件的要求和变化释放药物。例如,靶向型药物释放体系的研究可提高疗效、降低药物用量和毒副作用;pH敏感释放,可在酸性介质中不释放而在碱性环境中控制释放;温度敏感水

凝胶可在不同温度下快速释放、慢速释放或不释放。近年来聚电解质与蛋白质复合物正越来越受到人们的重视,将蛋白质与特定的聚电解质复合,可以实现蛋白质的 pH 响应释放,还有希望保持蛋白质的活性,而且已在蛋白质的分离、固定化酶等方面得到应用。同时也要研制和开发新的高性能药物载体,加强剂型设计和制备技术的研究,如微包囊、微球药物释放均是今后的发展趋势。

纳米控释系统作为药物、基因传递和控释的载体将成为一种非常有前途的控释系统。纳米粒子能穿透组织间隙和被细胞吸收,可在组织和细胞内驻留并长期释放药物,因此可用于许多特殊给药方式,如可用于介入方法导入血管内,可穿越血脑屏障导入脑内,口服后可被肠黏膜吸收并驻留在肠壁内,静脉注射可导向靶细胞,可将 DNA 导入细胞浆质内。在 21 世纪将会出现新型药物载体材料、新剂型和新的给药释放体系,减轻患者用药的不便和痛苦,在疾病治疗、保健、计划生育及健康与卫生方面发挥更重要的作用^[14~18]。

1.4.4 材料的表面改性

为了提高材料的生物相容性,除了设计、制取性能优异的新材料以外,对现有材料进行表面改性也是一个重要的途径。

现有的材料表面改性方法包括材料表面修饰、等离子体表面改性、离子注入、表面涂层与薄膜合成、自组装单分子层、梯度功能化表面改性等。材料表面修饰通常有以下几种方法:种植内皮细胞、涂布白蛋白涂层、聚氧化乙烯表面接枝、磷脂基团表面接枝等。等离子体表面改性包括等离子体表面聚合、等离子体表面处理及等离子体表面接枝。

20 世纪 80 年代末离子注入技术开始应用于生物材料的表面改性,它能准确地在材料表面预定深度注入预定剂量的高能量离子,使材料表层的化学成分、相结构和组织发生显著变化,从而改变材料与生物体相互作用行为,成为生物材料表面改性的一个新的研究领域。20 世纪 80 年代起许多研究者采用此方法来改善金