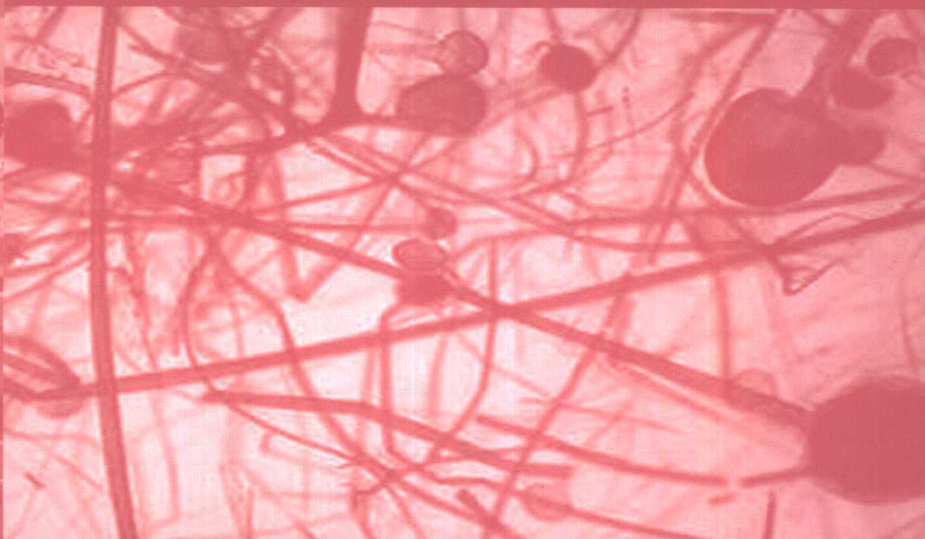
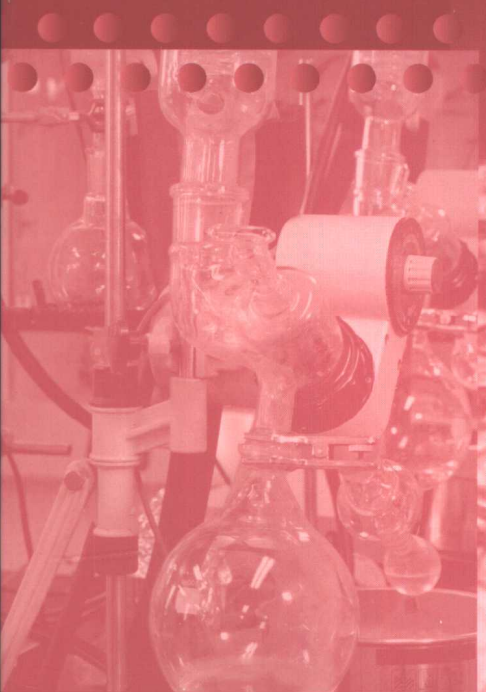


李玉宝 主编

生物医学材料



化学工业出版社

生物医学材料

李玉宝 主编

化学工业出版社

·北京·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

生物医学材料/李玉宝主编. —北京: 化学工业出版社,
2003. 8

ISBN 7-5025-4737-1

I. 生… II. 李… III. 生物医学工程 IV. R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 073969 号

生物医学材料

李玉宝 主编

责任编辑: 王秀鸾 刘俊之

文字编辑: 王清颢

责任校对: 凌亚男

封面设计: 于 兵

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 19½ 字数 485 千字

2003 年 9 月第 1 版 2003 年 9 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4737 1/TQ · 1799

定 价: 44.00 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

编写人员名单

主 编	李玉宝		
副主编	张阳德	奚廷斐	
编 者	李玉宝	张阳德	奚廷斐
	魏世成	魏 杰	

前言

作为文明古国的中国在世界上最早创造了陶器。陶瓷材料用于烹饪食物改变了人类的生活方式，材料奠定了人类文明的基础。材料一直是人类社会进步和经济发展的象征。

生物医学材料是一类与生物系统相互作用，用以评价、诊断、治疗、修复和替代人体病变或损伤的组织和器官以及增进其功能的材料。最早的生物医学材料不是来自实验室而是产生于自然界，在古代中国、埃及和希腊等国人们使用柳树枝、象牙或石头来修复缺损的牙齿。伴随时代的进步，不锈钢、钴基合金和钛合金等金属，氧化铝、磷酸钙和玻璃等陶瓷，硅橡胶、聚乳酸、聚酰胺和胶原等高分子材料先后被应用于临床，由此构成了现代生物医学材料的主要分支。随着生物技术、医药技术、信息技术、制造技术、纳米技术和材料科学技术的迅猛发展与交互融合，新型和新概念生物医学材料层出不穷。药物控制释放材料、纳米生物医学材料、生物活性材料、组织工程材料、介入诊断和治疗材料、可降解和吸收生物材料等代表了新的发展趋势和方向。

生物医学材料持续高速发展的驱动力无疑是临床应用需求所致，“救死扶伤”是文明社会的不尽追求。自体、同种异体和异种异体组织由于存在来源有限、二次手术痛苦、大量失血、免疫排斥、感染、疾病传播等不足，且受宗教、传统和伦理道德的制约，其在临床上的使用越来越多地被人工材料所替代。生物医学材料应用于人体，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和生物安全性的评价问题。生物医学材料从研究到临床应用要历经一系列规范的过程，大致包括材料设计与制备，理化和力学性能测试，生物安全性和相容性评价，动物实验和临床试用，以及制定相关标准等过程。

一直就有这样的想法，写一本关于生物医学材料方面的专业性书籍，幸好参与本书撰写的几位同行也有共同的志向。本书第一章~第四章由李玉宝撰写，第五章、第六章是由中南大学湘雅医学院张阳德教授撰写，第七章、第八章由四川大学口腔医学院魏世成教授撰写，第九章由中国药品生物制品检定所奚廷斐教授撰写。魏杰同志参与第二章、第三章部分内容的撰写工作，并由左奕同志对全书进行了校对。

本书力求根据作者们掌握的知识和自身在此领域的研究结果，对上述新型和新概念生物医学材料及其与生物体的相互作用进行论述和归纳。目的是与同行间展开相互学习和交流，并期望步入该领域的同行们深入了解生物医学材料领域的相关知识和发展动态、能通过本书各章节的内容，学习一些新方法、关注一些新应用，进而启发新观点和新创意，最终做出对医学和健康有益的创造和发明。

李玉宝

2003年6月于四川大学

目 录

第一章 生物医学材料分类和发展方向	1
第一节 生物医学材料的概念和分类.....	1
第二节 生物医学材料的发展方向.....	5
参考文献	10
第二章 纳米生物医学材料	11
第一节 生物体与纳米结构	11
第二节 纳米无机生物材料	20
第三节 纳米高分子生物材料	29
第四节 纳米复合生物材料	36
参考文献	42
第三章 药物控制释放载体材料	46
第一节 药物的控制释放	46
第二节 药物控制释放的载体材料	48
第三节 高分子微胶囊药物释放体系	55
第四节 靶向药物控释体系	59
第五节 智能化药物控释体系	64
第六节 蛋白和基因治疗运载材料	70
参考文献	76
第四章 生物活性材料	80
第一节 生物活性材料的一般概念	80
第二节 生物活性玻璃	81
第三节 磷酸钙生物活性材料	86
第四节 磷酸钙骨水泥	97
第五节 磷酸钙/聚合物复合生物材料	107
第六节 表面生物活化与生物活性涂层.....	112
参考文献.....	122
第五章 组织工程支架和载体材料	127
第一节 组织工程原理.....	127
第二节 软组织工程材料.....	135
第三节 硬组织工程材料.....	140
第四节 组织工程材料的应用.....	149
参考文献.....	161
第六章 介入诊断、治疗和心血管材料	166
第一节 带药血管内支架.....	166
第二节 非血管空腔脏器导管及支架.....	174

第三节	介入封堵器械及材料	176
第四节	新型造影材料	187
第五节	介入支架的临床应用	197
参考文献		207
第七章	可降解和吸收生物医学材料	209
第一节	可降解和吸收生物医学材料概况	209
第二节	材料降解和吸收机理及其调控	213
第三节	天然生物可降解与吸收材料	217
第四节	合成生物可降解和吸收材料	220
第五节	生物降解材料医学制品	228
第六节	可吸收骨内固定系统研究与应用	231
第七节	生物降解材料在骨科或矫形外科学的应用	233
第八节	生物降解材料在口腔医学领域的应用研究	237
参考文献		239
第八章	整形美容外科生物材料	243
第一节	概述	243
第二节	整形美容外科用生物材料分类	245
第三节	常用整形美容材料	248
第四节	美容牙医学用生物材料	256
参考文献		262
第九章	生物医学材料生物学评价方法及相关标准	265
第一节	生物医学材料的生物相容性和安全性	265
第二节	生物医学材料生物学评价标准和试验	269
第三节	生物医学材料生物学评价试验方法	280
第四节	生物医学材料降解	294
参考文献		302

第一章 生物医学材料分类和发展方向

从古至今，材料一直是人类文明和技术发展的物质基础。追溯材料的发展史，它经历了简单到复杂，以经验为主到以知识和技术为基础的过程。进入 21 世纪，具有特种功能、特殊性能的新材料日益崛起和壮大。新材料是知识密集、技术密集、具有高附加值的材料，它品种丰富，与新技术密切相关，更新换代快，是多学科交叉渗透的产物。生物医学材料作为特种功能材料的一员，其发展日益受到人们的关注。

第一节 生物医学材料的概念和分类

一、生物医学材料的概念

生物医学材料 (biomaterials) 或叫生物材料，是和生物系统相作用，用以诊断、治疗修复或替换机体中的组织、器官或增进其功能的材料。生物医学材料是与人类生命和健康密切相关的，对人体组织、血液不致产生不良反应的材料。

生物医学材料的发展已有很长的历史，自人类认识了解材料起，就有了生物医学材料的端倪。早在公元前 3500 年，古埃及人和中国人等就利用棉花纤维、马鬃做缝合线，用柳树枝和象牙修复失牙。16 世纪开始人们用黄金板修复颞骨，陶材或金属做齿根，用金属作固定骨折的内骨板等。20 世纪，高分子、新型金属与陶瓷材料的发展为生物医学材料研究与应用提供了新的机会。目前除了脑组织以及大多数内分泌器官外，可以说从天灵盖到脚趾骨、从内脏到皮肤，从血液到五官都可以用人工材料和器官来代替。医疗水平的提高和生活质量的改善反过来也促进了生物医学材料的发展。

生物医学材料又是一门多学科交叉的边缘性学科，它涉及材料、生物、医学、物理、化学、制造以及临床医学等诸多学科领域，不仅关系到人类的健康，而且日益成为国民经济发展的新的增长点。目前，临床应用对生物医学材料的特殊和基本要求如下。

- ① 材料无毒，不致癌、不致畸，不引起人体细胞的突变和不良组织反应。
- ② 与人体生物相容性好，不引起中毒、溶血、凝血、发热和过敏等现象。
- ③ 具有与天然组织相适应的力学性能。
- ④ 针对不同的使用目的而具有特定的功能。

生物医学材料直接与生物系统相作用，除了各种理化性质要求外，生物医学材料必须具有良好的生物或组织相容性，这是生物医学材料区别于其他功能材料最重要的特征。

二、生物医学材料的分类

1. 按与活体组织作用的方式分类

根据与活体组织之间是否形成化学键合的方式，生物医学材料可以分成两类：生物惰性材料 (bioinert materials) 和生物活性材料 (bioactive materials)。

生物惰性材料是，指在生物体内能保持稳定，几乎不发生化学反应的材料。生物惰性材料植入体内后，基本上不发生化学反应和降解反应，它所引起的组织反应，是围绕植入体的表面形成一层包被性纤维膜，与组织间的结合主要是靠组织长入其粗糙不平的表面或孔中，从而形成一种物理嵌合。一些氧化物陶瓷、医用碳素材料、及大多数医用金属和高分子材料

都是生物惰性材料。

生物活性材料是，指能在材料-组织界面上诱出特殊生物或化学反应的材料，这种反应导致材料和组织之间形成化学键合。生物活性的概念是由美国人 L·亨奇在 1969 年首先提出，按他的定义，生物医学材料科学中所指的“生物活性”，其原义是一种特殊的能导致材料和组织在界面上形成化学键接的性质。但也有学者认为生物活性是增进细胞活性或促进新组织再生的性质。经过 30 多年的发展，生物活性材料的概念已建立了牢固的基础，并被广泛使用。

2. 按材料的属性分类

根据材料的属性生物医学材料可以分为 6 大类。

- ① 生物医用金属材料 (biomedical metallic materials)。
- ② 生物医用高分子材料 (biomedical polymer)。
- ③ 生物医用陶瓷或称生物陶瓷 (bioceramics)。
- ④ 生物医用复合材料 (biomedical composites)。
- ⑤ 生物衍生材料 (biologically derived materials)。
- ⑥ 组织工程材料 (tissue engineering materials)。

(1) 生物医用金属材料 又称医用金属材料，属生物惰性材料。1963 年 Venable 等人成功应用合金作内固定器具，确立了金属植入物在医学上的地位。这类材料具有高的机械强度和抗疲劳性能，是临床应用最广泛的承力植入体。除力学性能外，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。

已应用于临床的医用金属材料主要有不锈钢、钴基合金、钛及其合金等三大类，还有形状记忆合金、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、人工气管、心脏起搏器、生殖避孕器材及各种外科辅助器械等。

临床应用中存在的主要问题是，由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，前者可能导致毒副作用，后者可能导致植入失败。

(2) 生物医用高分子材料 近年，生物医用高分子材料可谓异军突起，成为发展最快的生物医学材料。医用高分子材料发展的第一阶段始于 1937 年，特点是所用高分子材料都是已有的现成材料，如用丙烯酸甲酯制造义齿的牙床。第二阶段始于 1953 年，以医用有机硅橡胶的出现为标志。随后，又发展了聚羟基乙酸酯缝合线以及聚酯类心血管材料。该阶段的显著特点是，在分子水平上对合成高分子的组成、配方和工艺进行优化设计，有目的地开发所需高分子材料。目前研究已从寻找替代生物组织的合成材料，转向研究具有主动诱导、激发人体组织再生修复的一类新材料，这标志着医用高分子材料的发展进入了新的阶段。这种材料一般由活体组织或细胞与人工材料有机结合而成，在体内以促进周围组织和细胞生长为目的。

- ① 按性质，生物医用高分子材料可分为非降解和可生物降解两大类。

非降解高分子包括，聚乙烯、聚丙烯、聚丙烯酸酯、芳香聚酯、聚硅氧烷、聚甲醛等，其在生理环境中能长期保持稳定，不发生降解、交联或物理磨损等，并具有良好的力学性能。虽然不存在绝对稳定的聚合物，但要求其本身和降解产物不对机体产生明显的毒副作用。

用,同时材料不发生灾难性破坏。该类材料主要用于人体软、硬组织修复和制造人工器官、人造血管、接触镜和黏结剂等。

可生物降解高分子材料包括胶原、脂肪族聚酯、甲壳素、纤维素、聚氨基酸、聚乙烯醇、聚己内酯等,这些材料能在生理环境中发生结构性破坏,且降解产物能通过正常的新陈代谢被机体吸收或排出体外,主要用于药物释放载体及非永久性植入器械。

② 按使用目的或用途,医用高分子材料可分为心血管系统、软组织和硬组织修复材料。用于心血管系统的医用高分子材料应具有抗凝血性好,不破坏红细胞、血小板,不改变血液中的蛋白和不干扰电解质等。

医用高分子材料是生物医学材料中发展最早、应用最为广泛、用量最大的材料。某些高分子材料与生物体有极相似的化学结构,可满足医学对生物材料性能提出的多功能性的要求。因此,合成高分子材料在生物医用材料中占据绝对优势。

(3) 生物陶瓷 主要包括生物玻璃、生物玻璃陶瓷、氧化物及磷酸钙陶瓷,以及碳素等。这些生物材料在人体内要么化学稳定性好,要么组织亲和性和生物活性好。

按体内性质生物陶瓷可分为两类,一类为生物惰性陶瓷,如氧化铝、氧化锆、碳素材料等。这类陶瓷材料的结构都比较稳定,分子中的键力较强,而且都具有较高的强度、耐磨性和化学稳定性。另一类为生物活性陶瓷,如羟基磷灰石,生物玻璃陶瓷等,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性结合。另外还有在体内可发生降解和吸收的生物陶瓷,如磷酸三钙生物活性陶瓷,在生理环境中可被逐步降解和吸收,并为新生组织所替代。

生物陶瓷材料作为无机生物医学材料,没有毒、副作用,与生物体组织有良好的生物相容性,越来越受到人们的重视。生物陶瓷研究与临床应用,已从生物惰性材料发展到生物活性材料,从简单的填充发展为牢固性种植和永久性修复。

生物陶瓷已在整形外科、齿科和骨科获得了广泛应用。但由于生物陶瓷材料与人体硬组织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它的临床应用。

(4) 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医学材料。生物医用复合材料不仅要求各组分材料满足生物相容性的要求,而且复合后不会损害复合材料的生物学性能。医用高分子材料、医用金属和合金以及生物陶瓷均既可作为复合材料基材,又可作为其增强体或填料,它们相互搭配或组合形成了大量性质各异的生物医用复合材料。利用生物技术,将活体组织、细胞、生长因子或药物引入有关生物医用材料,可大大改善其生物学性能,拓展其功能性,已成为一类新型的生物医用复合材料。

沿用复合材料的一般分类方法,生物医用复合材料可分为高分子基、陶瓷基、金属基复合材料等;按复合方式又可分为整体复合和表面复合;按增强体或填料性质又可分为纤维增强、颗粒增强、相变增韧和生物活性物质充填等。人体中大多数组织均可视为复合材料,如广泛存在于骨和牙中的纳米磷灰石-胶原复合材料。模拟人体组织成分、结构和力学性能的纳米复合生物材料是一个十分重要的发展方向,生物医用复合材料的发展为获得真正仿生的类人体组织的材料和器官开辟了广阔的前景。

(5) 生物医用衍生材料 又称生物衍生材料,是由天然生物组织经过特殊处理而形成的。生物组织可取自同种或异种生物体,特殊处理包括维持组织原有构型而进行的固定、灭菌和消除抗原性的较轻微的处理,以及拆散原有构型、重建新的物理形态的强烈处理。前者

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、胚胎皮等；后者如用再生的胶原、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。由于经过处理的生物组织已失去生命力，生物衍生材料是无生命活力的活体组织材料。由于生物衍生材料或有类似于自然组织的构型和功能，或其组成类似于自然组织，或仍含有各类生长因子。因此它在维持人体动态过程的修复和替换中具有重要的作用。主要用作人工心瓣膜、血管修复体、皮肤掩膜、纤维蛋白制品、骨修复体、巩膜修复体、鼻种植体、血浆增强剂和血液透析膜等。

(6) 组织工程(支架)材料 人体组织和器官是一个复杂的系统，不可能用单一无活性的材料来修复或模仿其全部功能。因此在组织和器官供体来源非常有限的情况下，如何在体外将材料与组织、细胞和蛋白结合培养出正常的组织供临床使用，是医学和生物医学材料研究追求的目标。组织工程的出现和发展为这一目标的实现提供了可能。

器官和组织中的细胞，其行为不仅取决于细胞内在的基因序列，还在很大程度上受到外界环境因素的影响，包括细胞与细胞外基质(ECM)的相互作用。ECM不仅为细胞生长提供支持 and 保护，更重要的是细胞与ECM的相互作用调节细胞的形态发生过程，影响细胞生存、迁移、增殖和功能代谢。因此，在组织工程研究中挑选和制备利于种子细胞的黏附、增殖和分化的细胞外基质材料是十分重要和迫切的任务。

目前应用于组织工程研究的生物材料分为可降解性天然或合成高分子材料，无机陶瓷、玻璃或珊瑚等。天然可降解高分子材料主要有甲壳素、壳聚糖、海藻酸盐、胶原蛋白、葡聚糖、透明质酸、明胶、琼脂、毛发、血管、血清纤维蛋白和聚氨基酸等，应用较多的是胶原和血清纤维蛋白。该类材料的最大优点是，降解产物易被吸收而不产生炎症反应，但力学性能差，尤其是力学强度与降解性能间存在反对应关系，即高强度源于高分子质量，导致降解速度慢，难于满足组织构建的速度要求，也使构建多孔三维支架存在困难。合成可降解高分子材料也是目前组织工程材料的主要研究对象，其中以聚交酯系列为主，如聚乳酸、聚乙醇酸及其共聚物，还有聚环氧丙烯、聚酸酐、聚磷腈、聚原酸酯和聚醚等。这类材料降解速度和强度可调，易塑型和构建高孔隙度三维支架。因此在组织工程发展的初级阶段得到了发展。但这类材料(如聚乳酸)，本质缺陷在于其降解产物容易产生炎症反应，降解单体集中释放，会使培养环境酸度过高。另外，该类材料对细胞亲和力弱，往往需要物理方法处理或加入某些因子才能黏附细胞。生物陶瓷用于组织工程的有羟基磷灰石、 β -磷酸三钙和珊瑚等，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性环境，但多孔体强度较差且存在加工困难、形成的支架孔隙率低、脆性大等缺点。

目前针对这些材料的不足，通过复合的方法取长补短，是组织工程材料研究实现突破的必然选择。研究最多的是聚乳酸-羟基磷灰石(或 β -磷酸三钙)，该种材料在强度、降解性、多孔度、可加工性等方面结合了两类材料的优点，并可能产生酸碱中和作用，以减轻合成高分子材料降解酸性单体产生的炎症反应。值得注意的是聚乳酸和羟基磷灰石这两类材料的降解机制不同，如聚乳酸为链段降解，最终形成大量的乳酸单体，而羟基磷灰石则是溶蚀式降解，产物在降解过程中被吸收，复合材料在本质上并没有消除酸性单体在降解的后期大量出现这一弊端。因此该类复合材料还不是理想的组织工程支架材料。

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。一是天然可降解生物材料

本身来自于生物体，其细胞亲和性和组织亲和性得到保证，同时最终降解产物为多糖或氨基酸，容易被肌体吸收而不产生炎症反应。二是通过酶解可解决降解速度匹配问题，如甲壳糖难于降解，可通过酶解达到提高降解速度的目的。三是利用特殊方法解决材料高孔隙度下的成型问题，如甲壳糖在液氮或干冰下冷冻干燥得到多孔球体。一旦解决了天然降解性高分子材料作为支架材料的制备工艺和力学性能，其在组织工程中的应用将大大优于合成高分子材料或无机材料。

第二节 生物医学材料的发展方向

当前，生物医学材料研究开发的主要趋势是致力于提高材料的生物相容性、生物功能性、仿生性以及赋予材料生命活性，适应临床对各种组织和器官修复的高级要求，为临床医学的发展提供新的物质基础。由于人们对人体组织结构与性质，特别是发生在细胞、分子和基因水平上的反应机制还缺乏透彻、详细的了解，生物医学材料和人工器官的设计与制造大多仍处于实现重大进展的中间阶段，但发展势头迅猛。

一、纳米技术与生物材料

1990年7月，在美国巴尔的摩召开了第一届国际纳米科技会议。这次会议的召开，标志着纳米科技的正式诞生。纳米是长度的单位，一纳米为十亿分之一米，纳米结构通常是指尺寸在100nm以下的微小结构，在这种水平上对物质和材料进行研究处理的技术称为纳米技术。纳米技术与生物、医学和材料科学相结合产生了纳米生物医学材料的崭新时代。对天然生物材料的形成及其性能研究发现，人的牙齿非常耐磨，人骨具有优异的力学性能，这些都是因为它们是由具有定向生长的纳米羟基磷灰石晶体构成；天然珍珠壳和釉瓷有相似的强度，但它们的韧性相差很大，珍珠壳是无机碳酸钙与有机纳米薄膜交替叠加而成，这些天然生物材料的特异性都与细微的纳米结构有关。

用无机、金属或高分子纳米微粒作药物载体，可同时投递几种药物，并能定向作用于肝、肺、肿瘤等病灶区的靶细胞或直接进入靶细胞缓释药物，进而提高疗效，降低毒副作用及增加药物对生物膜的透过性等，克服了传统给药方式的缺陷。纳米类骨磷灰石晶体与聚酰胺或胶原形成的复合生物活性材料已表现出优异的生物学性能，已用于硬、软组织的修复和替代。高分子纳米粒子在净化血液、吸附有毒物质、增强免疫力、治疗免疫疾病等方面也有奇特的作用。纳米颗粒表面还可固定蛋白质、酶及DNA等，在控制体内生物化学特异性反应过程中起重要作用。国外用纳米陶瓷微粒作载体的病毒诱导物研究也取得成功。由于纳米微粒比血红细胞还小许多，可以在血液中自由运行，因而在疾病的诊断和治疗中可发挥独特的作用。

纳米生物医学材料未来的发展趋势如下。

- ① 纳米生物医用材料或器件进行身体健康检查和疾病治疗。
- ② 实现药物的器官靶向化和药物的细胞靶向化。
- ③ 使介入诊断和治疗向微型、微量、微创、快速、功能性和智能化方向发展。
- ④ 开发纳米药物控释系统和纳米基因载体。
- ⑤ 开发仿生纳米复合生物医学材料。

二、药物控释技术与生物材料

实现对药物制剂释放的定量和定位控制，是当前给药技术的重要发展方向。药物释放技术将在未来的医疗与医学研究中发挥更大的作用。目前，蛋白质和多肽药物的释放体系已进

人临床试验，亦将出现一些基因口服控制释放产品。而器官和细胞靶向药物释放体系以及性价比高的蛋白质和多肽的有效控释体系仍是目前研究开发的重点。

聚合物药物释放体系是利用聚合物作为药物的载体，制成一定的剂型，控制药物在人体内的释放速率，使药物按照设计的剂量，在要求的时间范围内按一定的速率在体内缓慢释放，以达到有效治疗的目的。这种由聚合物控制的药物释放体系是一种新型的给药途径，这种体系能够维持血液中药物的有效浓度，因而有利于药物达到最佳治疗效果，同时减小系统毒性。而传统的给药方式（口服或注射）往往使血液中药物浓度大幅波动，即有时超过有效治疗指数而带来毒副作用，有时未达到有效治疗范围而失效。与传统的给药方法相比，聚合物药物控制释放体系具有如下优点。

- ① 提高药物的利用率，安全性和有效性。
- ② 减少给药频率。
- ③ 药物被定向释放到病灶部位，可提高治疗效果和减少剂量。
- ④ 可以释放复合大分子药物，避免其他方法的不足。

生物活性物质控制释放的关键是载体材料。作为载体，生物活性物质在其中必须稳定，能确保活性物质按需释放。此外对特定的剂型有特殊要求，均需以载体材料的结构、传递、降解机理进行调控。此外，以环境（pH 值、离子强度、温度等）响应高分子材料开发了病灶信号响应型药物释放体系。

纳米控释体系是一种非常有前途的控释系统，但目前大多数研究还处于体外实验和动物实验阶段。纳米控释体系用于局部定向给药、靶向给药及作为蛋白和基因的载体的研究和应用是控释材料的重要研究课题，研究的目标包括如下几点。

- ① 纳米粒载体材料的筛选与组合，以获得适宜的释药速度。
- ② 改善纳米粒组织和细胞黏附性，以便提高局部定位的效率。
- ③ 改善纳米粒子表面血液相容性，延长在血液循环中的寿命。
- ④ 提高纳米粒子与靶细胞的识别和结合能力。
- ⑤ 提高基因的转染和表达能力。
- ⑥ 将人造类病毒体系用于基因载体。

以上这些问题的解决，将大大促进纳米控释体系的临床应用。

三、生物可降解和生物活性材料

国外一些发达国家已将生物降解材料列为 21 世纪重点发展的高技术材料。目前广泛研究和使用的医用生物降解材料包括如下几个方面：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；化学合成高分子材料，主要是聚氨基酸、聚乳酸、聚羟基乙酸、聚乳酸和聚羟基乙酸共聚物、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸等。天然高分子材料一般降解周期短，化学合成和生物合成的生物降解材料其组成、结构和降解行为易于控制。

对这类材料的基本要求是：(a) 具有所需要的降解速度；(b) 适当的物理力学性能及可成型性；(c) 具有生物相容性，聚合物和降解产物均无毒。除用于药物控释外，人们也在研究用于疫苗释放的可降解聚合物材料，要求降解产物既能刺激免疫反应又能在较长时间内释放抗原。现已研制了可水解的亚胺基碳链的酪氨酸或其衍生物组成的聚合物，可提供持续的佐药物质，同时，作为抗原仓库，在小鼠实验中已取得满意结果。在组织工程领域可降解材料的应用有飞速的进展。如用聚乳酸等材料制备的新生软骨，角膜上

皮细胞在聚乙烯醇上的种植，聚羟基乙酸表面胚胎上皮细胞生长后用于皮肤移植等。聚 β -羟基苯酯已作为无需拆除的外科缝线和敷料，以及生物工程中的细胞外基质，显示出良好的应用前景。目前研究主要侧重在用转基因菌株生产低成本的聚 β -羟基丁酯（PHB），使制造费用更加低廉。

可降解材料除上述品种已在医学中应用外，近年来研制的聚酞是最理想的表面降解聚合物材料。改变聚酞聚物单体中的比例，可制备在1周至几年降解的聚合物。美国已批准使用聚酞与亚硝基脲（一种抗肿瘤药物）结合的药片。在脑肿瘤切除术后将此药片埋植在手术部位，可有效提高药物浓度，杀伤局部残存的肿瘤细胞。现已有100多名患者接受此项治疗，生命期比常规用药者有显著的延长。

目前，一些生物医用高分子材料，如天然高分子材料，合成的多肽、仿酶、仿核酸和一些可降解的合成高分子材料，或是由于它们的显微结构、表面电荷、键的形式而表现出生物活性；或是可以作为活性物质的载体；或是可以从其自身构成的基体以及通过酶解、水解等机制控制释放活性物质而起着诱导或调节生物活性的作用，都被视为“生物活性材料”。当然它与L·亨奇教授定义的生物活性材料的概念可能有一定的差异。可吸收生物陶瓷，如 β -磷酸三钙等，在体内可被降解吸收并随之为新生组织所替代，也可认为起了诱导一种特殊的生物反应的作用，所以常被划为生物活性材料的范畴。羟基磷灰石由于是自然骨的主要无机质成分，故材料植入体内不仅能传导成骨，还被发现有一定的诱导成骨作用，它能与自然骨形成牢固的骨键合；在肌肉、韧带或皮下种植时，能与组织密合，无炎症或刺激反应，是一种典型的生物活性材料。这类材料的组成中含有能够通过人体正常新陈代谢进行转换的钙（Ca）、磷（P）等元素，或含有能与人体组织发生键合的羟基（OH）等基团。它们的表面同人体组织可通过化学键的结合达到完全的亲和或者被人体组织吸收和取代。生物活性材料具有的这些特殊的生物学性质，极其有利于人体组织的修复，已成为生物医学材料研究和发展中的一个主要方向。

四、组织工程材料

组织工程是近十年发展起来的一门新兴学科，它是应用生命科学和工程学的原理与方法，研究、开发用于组织和器官修复与替换，或增进其功能的“体外活组织”。它是继细胞生物学和分子生物学之后，生命科学发展史上又一个新的里程碑。组织工程的关键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组织、器官的基础。组织工程材料在组织工程中占据了非常重要的地位，它为细胞生长和组织修复提供三维空间支架。组织工程材料首先是无毒，具有良好的生物相容性和组织相容性；其次是在组织形成过程中材料降解并被吸收。另外还要具有可加工性，能形成具有较大孔隙率的三维结构，以及良好的材料-细胞界面，有利于细胞黏附、增殖、激活细胞特异基因表达等。

近来对骨组织工程研究开展的较多。骨组织工程用细胞基质材料最好能对种子细胞具有特异性吸附作用，尽量减少非种子细胞的黏附。赖氨酸-精氨酸-丝氨酸-精氨酸组成的短肽（lys-arg-ser-arg）可选择性增强硫酸乙酰肝素介导的成骨细胞黏附机制，这种黏附作用不同于 Integrin 介导的细胞黏附机制，具有成骨细胞特异性黏附作用。用这种短肽包埋的基质材料可显著提高成骨细胞黏附率，减少内皮细胞、成纤维细胞的黏附，是一种良好的骨组织工程基质材料包埋剂。对于多种组织组成的复杂器官的组织工程再造，细胞的特异性吸附则更具有应用意义。在基质材料的不同空间引入不同的细胞黏附序列，引导不同组织细胞在特定

位置生长，可再造多组织复杂器官。

大量研究表明，在多种细胞的体外培养中，机械应力通过培养基质作用于细胞，可明显地调节不同组织细胞的生长和表型表达。组织工程中为了再造功能结构组织（如骨、软骨等），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。未经应力刺激的组织工程化肌腱虽然在组织学上与正常肌腱相似，但不具备正常的力学强度。如何通过基质材料给予细胞应力刺激，对基质材料的特性提出了要求。相比之下，凝胶材料适合于对细胞施加应力，因为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。

生长因子和激素都可调节细胞生长和表型表达。因此将药物控释技术引入组织工程，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。如负载血管内皮生长因子的聚合物基质材料，可刺激工程化组织的血管再生。当然，要达到理想的生长因子控释还存在很大的困难，近年来随着基因工程技术的发展，有人试图利用转基因技术将生长因子基因转载到成骨细胞内，让其自身表达各种生长因子，增强和调节骨形成。将骨形态发生蛋白基因转染骨髓基质细胞，结果显示出更强的成骨能力。相信将转基因技术应用到组织工程研究必将成为组织工程今后的发展趋势。骨组织工程细胞外基质材料的制备可考虑到无机类材料、合成聚合物材料、天然聚合物材料的优缺点，将三者通过合适的方法组合成复合材料，取长补短，模拟天然骨基质组成成分，并含有组合的生长因子缓释系统，促进成骨细胞的黏附、增殖和分化，发挥最佳成骨能力。

五、生物材料表面生物化技术

目前使用的各种生物医学材料中，没有一种能完全满足临床使用的各项要求。提高生物材料的性能，一是，提高材料本体性能，二是，采用表面处理的方法对生物材料进行表面改性。

生物材料植入体内后，直接也是最先与组织、细胞相接触、作用的是材料表面。因此，材料表面性质相当重要，而且表面性质的不同还将影响细胞吸附、增殖、分化等一系列反应。在生物环境中，细胞和材料的相互作用实际上是细胞膜表面受体与细胞外生物材料所能提供的相应配体之间的相互分子识别，产生特异性相互作用。当植入材料进入体内，细胞膜表面的受体积极寻找与之接触的材料表面所能提供的信号，以识别所接触材料为自体或异体，只有生物相容性适宜，植入材料才能被生物体认同。

生物材料植入体内环境中，其表面将很快被各种吸附蛋白覆盖，形成一层蛋白吸附层，然后是细胞表面的受体分子通过与吸附蛋白的相互识别，引发一系列生化反应。因此，对材料表面进行修饰，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，可构建制备新型生物材料的技术。以生物大分子中特定的官能团为依据，在生物材料的表面上，特别是高分子材料上引入相应的官能团，变材料对体液成分的无规则吸附为选择性吸附。通过这个途径可以提高生物材料的许多生物学功能，其中包括抗凝血性、与抗体结合的活性以及对生长因子和细胞的黏附性等。

材料表面自组装活化的设想，起源于细胞膜的两亲性双分子层结构及细胞膜的“流动镶嵌”模型，也可看作仿细胞膜结构。同时，材料表面分子的自组装的另一优势是具有较大的流动性和可变形性，赋予细胞适宜生长的材料表面拓扑结构。另外，材料表面的自组装活化还能改善材料的生物相容性和降低非特异性作用。生物材料的生物相容性，特别是血液相容性分子水平的研究，启迪人们思考细胞膜的天然磷脂双分子层。

在生物材料表面种植、培养血管内皮细胞是改善材料血液相容性的最理想途径。在材料

表面直接固定包含 RGD 肽段的多肽，制成受体专门性材料。通过这些特定肽段在材料表面的化学固定，可以赋予材料以相应的生物学功能，促进受体介导的细胞在材料表面的黏附，提高材料在细胞种植和培养中对细胞的黏附性。BMP 能够诱导血管周围未分化的间充质细胞向骨、软骨组织发生不可逆的分化。将 BMP 固定到材料表面，制成 BMP-载体释放系统，使 BMP 缓慢释放、不断作用于周围靶细胞，可诱导更多的新骨形成。利用生物学原理将蛋白质、细胞、生长因子、酶及多肽等生物活性物质固定在材料的表面，通过表面修饰构建新一代的生物材料，是 21 世纪生物材料的主要研究方向。

惰性生物材料的生物化是在不破坏原有材料性能的基础上，通过表面改性设计，使材料

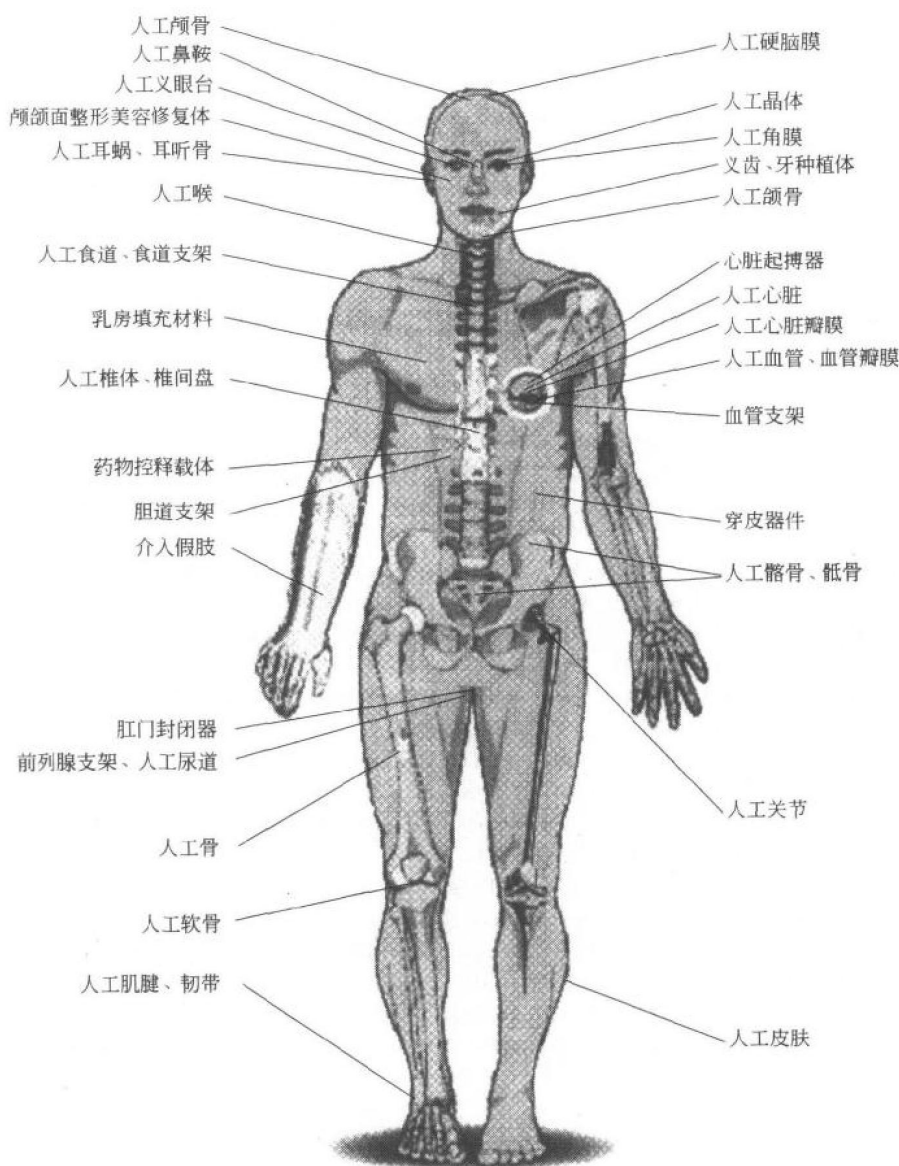


图 1-1 生物医学材料在人体中的应用示意

在长期使用过程中与细胞亲和性好, 不产生炎症、凝血、畸变、甚至癌变等反应。低温等离子体技术, 包括刻蚀、沉积、聚合等, 它可以对材料表面进行镀膜、聚合、修饰、改性等处理, 从而改善生物材料的生物学性能。在硬组织替换材料研究中, 磷酸钙表面活化的金属植入体以其良好的生物相容性和骨整合性能, 越来越多地应用于牙和骨的修复。应用仿生的方法, 可分别在磷酸化的壳聚糖膜和钛合金表面以磷酸钙涂层活化。更令人关注的是, 可通过模拟体液环境, 实现对活化层 Ca/P 比例的调节。

总之, 随着材料科学与生命科学的发展, 生物医学材料的研究已从被动适应生物环境, 向功能性、生命化方向发展; 已从应用仿生原理、组织工程、基质控制矿化的思路出发, 用来研制成为组成、结构和性能与人体自然组织相近的生物医学材料。

生物医学材料在人体中的应用如图 1-1 所示。

参 考 文 献

- 1 师昌绪主编. 材料科学技术百科全书. 北京: 中国大百科全书出版社, 1995, 919~921
- 2 Larry L. Hench, Julia M. Polak. Third-generation biomedical materials. *Science*, 2002, 295: 1014, 1016~1017
- 3 Nicholas A. Peppas, Robert Langer. New challenges in biomaterials. *Science*, 1994, 263: 1715~1720
- 4 俞耀庭主编. 生物医用材料. 天津: 天津大学出版社, 2000, 121~122
- 5 L. L. Hench. Bioceramics: From concept to clinic. *J Am Ceram Soc*, 1991, 74: 1487~1510
- 6 Shackelford JF. Bioceramics-current status and future trends. *Mater Sci Forum* 1999, 293: 99~106
- 7 Karen J. L. Burg, Scott Porter, James F. Kellam. Biomaterial developments for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 2000, 21: 2347~2359
- 8 Kim BS, Mooney DJ. Development of biocompatible synthetic extracellular matrices for tissue engineering. *Trends Biotechnol*, 1998, 16, 5: 224~230
- 9 Hollinger JO, Battistone GC. Biodegradable bone repair materials. *Clin Orthop Rel Res*, 1986, 207: 290~305
- 10 顾汉卿, 徐国风. 生物医学材料学. 生物医学工程学丛书. 天津: 天津科技翻译出版社, 1993
- 11 俞梦孙, 蒋大宗. 中国生物医学工程的今天与明天. 生物医学工程学丛书. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1998, 135~147
- 12 D. F. 威廉姆斯主编. 医用与口腔材料. R. W. 卡恩, P. 哈森, E. J. 克雷默主编. 材料科学与技术丛书 14 卷(译). 北京: 科学出版社, 1999, 32~50, 1993, 361~362
- 13 Xuejiang Wang, Yubao Li, Jie Wei et al. Development of biomimetic nano hydroxyapatite/ poly (hexamethylene adipamide) composites. *Biomaterials*, 2002, 23: 4787~4791
- 14 J. S. Chen, H. Y. Juang, M. H. Hon. Calcium phosphate coating on titanium substrate by a modified electrocrystallization process. *J Mater Sci Mater Med*, 1998, 9: 297~300
- 15 Y. Li, J. de Wijn, C. P. A. T. Klein et al. Preparation and characterization of nanograde osterapatite-like rodcrystals. *J Mater Sci Mater Med*, 1994, 5: 252~255
- 16 Suuronen R, Pohjonen T, Hietanen J et al. A 5-year in vitro and in vivo study of the biodegradation of polylactide plantes. *J Oral Maxillofacial Surg*, 1998, 56: 604~614
- 17 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
- 18 Kikuchi M, Suetsugu Y, Tanaka J, et al. Preparation and mechanical properties of calcium phosphate/copoly-L-Lactide composite. *J Mater Sci Mater Med*, 1997, 8: 361~364
- 19 Hench LL, Wilson J. Surface-active biomaterials. *Science*, 1984, 226: 630~636
- 20 L. L. Hench, Sol-gel materials for bioceramic application, Current opinion in solid state and materials. *Science*, 1997, 2: 604~610