

新形态教材



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

“十二五”江苏省高等学校重点教材

江苏高校品牌专业建设工程资助项目
材料科学与工程品牌专业系列规划教材

生物材料与组织工程

(第二版)

熊党生 编著

关联数字资源

精美双色印刷



科学出版社

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

“十二五”江苏省高等学校重点教材

生物材料与组织工程

(第二版)

熊党生 编著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书分为两部分：第1~7章为生物材料部分，主要介绍生物医用材料的特点、要求、结构与性能、评价方法及其在医学中的应用，分别对医用金属材料、医用陶瓷材料、医用高分子材料、生物材料表面改性和纳米生物材料进行详细论述。第8~13章为组织工程部分，首先介绍组织工程三要素，重点论述细胞分子生物学、组织工程化皮肤、骨组织工程以及肌腱和韧带组织工程等。本书在系统性、科学性的基础上力求反映相关技术最新的研究进展。

本书是教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材，可作为材料科学与工程和生物医学工程学科本科生及研究生的学习用书，也可供相关专业的科技人员、教师和学生使用。

图书在版编目(CIP)数据

生物材料与组织工程/熊党生编著. —2版. —北京: 科学出版社, 2018.4
“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材·“十二五”江苏省高等学校重点教材(编号: 2014-1-160)

ISBN 978-7-03-056812-0

I. ①生… II. ①熊… III. ①生物材料—高等学校—教材②人体组织学—高等学校—教材 IV. ①R318.08②R329

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 048355 号

责任编辑: 邓 静 张丽花 / 责任校对: 郭瑞芝
责任印制: 霍 兵 / 封面设计: 迷底书装

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

保定市中华美凯印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年2月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2018年4月第 二 版 印张: 21 1/2

2018年4月第十三次印刷 字数: 550 000

定价: 78.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

版权所有, 盗版必究

举报电话: 010-64034315 010-64010630

第二版前言

本书入选普通高等教育“十一五”国家级规划教材，自2010年出版以来受到读者青睐。现作为“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材和“十二五”江苏省高等学校重点教材(编号:2014-1-160)，作者结合多年来的教学实践、生物材料的最新进展和广大读者的宝贵建议，对第一版进行了以下修订，使本书章节安排更加合理，内容更加完善。

(1)第3章：针对植入材料腐蚀与微动磨损的重要性，增加了医用金属材料的腐蚀磨损和医用金属材料的微动磨损内容，对腐蚀与微动磨损概念、原理、试验方法、研究进展和控制方法进行了阐述。在医用金属材料研究进展部分，改写了医用镁合金材料，补充了医用多孔非晶合金的内容。

(2)第5章：全面修订了人工器官部分，增补了人造胃的内容，对人工心脏、人工肺、人工肾、人工肝、人工耳蜗等进行了详细论述，增加人工器官的发展历史、工作原理及其实物图和结构示意图，使生物材料与医学应用更加紧密结合；改写了超高分子量聚乙烯改性及摩擦磨损性能部分，补充了近年来相关研究进展；扩充了近年来发展迅速的水凝胶内容，从水凝胶的结构、性能、制备、改性和医学应用等方面进行介绍。

(3)第6章：在聚合物刷的主要合成方法部分，修订了光引发接枝聚合物内容；改写了聚合物刷的应用部分，补充了一些聚合物刷在人工关节摩擦副方面的研究进展；把材料表面肝素化作为材料表面生物化内容的一部分进行了整合、改写，增补了表面固定尿激酶，改善表面的亲/疏水性能和表面电荷分布及接枝两性离子聚合物/生物大分子的内容；改写了表面修饰的内容。

(4)第7章：修订了高分子纳米生物材料部分，增补了磁共振造影剂中使用的高分子纳米生物材料。

(5)第11章：改写了组织工程化骨部分。全面修订了组织工程化软骨部分，增补了微凝胶、可注射水凝胶和水凝胶填充多孔支架在软骨组织工程中的应用等内容，丰富了骨组织工程，反映了软骨组织工程的前沿进展。

(6)对第一版的其他章节进行局部修订。第二版教材的内容更加系统、丰富、生动和完整，不仅便于读者了解生物材料与组织工程的整体框架、掌握基本概念和方法，也能使读者获得生物材料与组织工程各主要方面深入系统的专业知识，了解目前发展前沿和动态。

为使读者更好地阅读，本书对基本概念和重点内容进行了蓝色处理，重要的彩色图片采取了二维码数字化关联技术。

本书由南京理工大学熊党生编著。课题组博士研究生刘昀彤参与了第3、5、11章的修订，博士研究生王琨和曹翼分别参与了第6章和第7章的修订。

在本书的编写过程中，作者参考并引用了一些国内外相关作者的论文、著作和成果，在此表示衷心感谢。感谢国家自然科学基金(51575278; 51711530228)对作者从事相关研究的资助。

由于作者水平有限，书中难免有不足之处，敬请广大读者批评指正。

熊党生

2017年9月

第一版前言

生物材料是用于生物系统疾病的诊断、治疗、修复或置换生物体病损组织与器官，增进或重建其功能的一类天然及人工合成的医用功能材料。

随着材料科学与医学的发展，生物医用材料已用作除大脑和一些内分泌器官外所有人工器官的代用品。随着人们生活水平的提高，关爱生命、提高生命质量已成为人类的广泛共识，人们对生物医用材料及其制品的需求也越来越高。近年来，全球生物医用材料及其制品的产值以每年5%~8%的速度增长，2005年的产值约为2100亿美元，是药品产值的7/10，而且比值还在增大。生物材料将成为21世纪经济的支柱性产业。

生物材料是材料科学研究中最活跃的领域之一，近十年来发展迅速，其研究涉及材料学、医学、化学与物理学及生命科学等学科。本书是作者多年来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。本书主要包括生物相容性及生物学评价、医用金属材料、医用陶瓷材料、医用高分子材料、生物材料表面改性、纳米生物材料、组织工程学、细胞分子生物学、组织工程化皮肤、骨组织工程、肌腱和韧带组织工程和其他组织工程化组织等内容。本书作为普通高等教育“十一五”国家级规划教材，在编写过程中努力体现以下特色：①内容尽可能全面和系统。全书从传统的医用金属、医用陶瓷材料等到近年来得到迅速发展的纳米生物材料和组织工程，力图囊括生物材料的基本知识和基本概念。②紧跟学科研究前沿。尽可能介绍所涉及的国内外相关研究成果与动态，并附有参考文献以利于读者追踪。③生物材料作为材料科学的一个重要分支，本书在生物材料制备、组织结构、性能及其在生物医学中应用以及相互关系等方面尽可能进行详细论述。全书力求通俗易懂并具有资料可查阅性和实用性。本书可作为大、中专院校材料科学与生物医学工程等相关专业学生和研究生教学用书，也可供从事相关工作的企事业单位技术人员、研究人员参考阅读。

本书由南京理工大学熊党生编著，课题组博士研究生马如银、熊华超、熊磊和颜廷亭及硕士研究生金加波和彭艳参加了本书的编写。

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、著作和成果，在此表示衷心感谢。感谢东南大学材料学院董寅生教授对本书部分章节安排提出的宝贵意见。感谢王天驰、黄洁雯和高亚丽博士对本部分章节进行的认真校对。感谢国家自然科学基金(50575106、50975145)对作者从事相关研究的资助，本书也是基金资助的成果之一。

由于作者水平有限，书中难免有不足之处，敬请广大读者批评指正。

作者

2009年12月

目 录

第 1 章 绪论	1	第 3 章 医用金属材料	28
1.1 生物材料发展背景	1	3.1 概述	28
1.2 生物材料的分类	2	3.2 医用金属材料的特性与要求	28
1.3 生物材料的使用性能	2	3.2.1 金属材料的生物相容性	28
1.4 生物材料与组织工程学	5	3.2.2 金属材料的力学性能	29
参考文献	6	3.2.3 金属材料的腐蚀性能	30
第 2 章 生物相容性及生物学评价	7	3.3 常用医用金属材料	30
2.1 人体生理环境	7	3.3.1 不锈钢	30
2.2 生物相容性	8	3.3.2 钴基合金	33
2.2.1 组织相容性	8	3.3.3 钛和钛合金	36
2.2.2 血液相容性	9	3.3.4 齿科用金属	39
2.3 材料在生物体内的反应	11	3.3.5 其他金属	42
2.3.1 膨胀与浸析	12	3.4 医用金属材料的腐蚀	43
2.3.2 腐蚀与溶解	12	3.4.1 腐蚀的机理	43
2.3.3 生物分子与材料表面的反应	14	3.4.2 生理腐蚀	44
2.3.4 高分子材料的水解与降解	14	3.4.3 常用金属材料的耐腐蚀性能	45
2.4 宿主反应	15	3.5 医用金属材料的腐蚀磨损	46
2.4.1 伤口愈合过程	15	3.5.1 常见腐蚀磨损	46
2.4.2 免疫反应与补体系统	17	3.5.2 腐蚀与磨损协同作用原理	48
2.4.3 全身反应	18	3.5.3 腐蚀磨损试验设备	48
2.4.4 材料与肿瘤的产生	20	3.5.4 各种医用金属植入物腐蚀磨损研究	50
2.4.5 植入感染	22	3.6 医用金属材料的微动磨损	54
2.5 植入物的病理学反应	23	3.6.1 微动及微动磨损概念	54
2.6 生物材料的生物相容性评价	24	3.6.2 微动磨损机理	55
2.6.1 生物学评价项目的选择	24	3.6.3 微动磨损的试验方法	56
2.6.2 生物学评价与新材料研究	25	3.6.4 纯钛及钛合金植入体的微动磨损	57
2.6.3 生物学评价试验方法及特点	26	3.6.5 不锈钢植入体的微动磨损	57
2.7 生物相容性研究及评价展望	26	3.6.6 植入体表面 HAP 涂层的微动磨损	59
参考文献	27	3.6.7 植入体表面 DLC 涂层的微动磨损	60

3.7 金属与合金表面涂层处理	61	第5章 医用高分子材料	126
3.7.1 物理化学方法	61	5.1 概述	126
3.7.2 形态学方法	63	5.2 高分子材料的特性	127
3.7.3 生物化学方法	63	5.2.1 近程结构	128
3.8 医用金属材料研究进展	64	5.2.2 远程结构	130
3.8.1 医用镁及镁合金材料的研究	64	5.3 人工器官	131
3.8.2 多孔医用金属材料研究	67	5.3.1 分类	131
3.8.3 常用金属植入材料的发展	70	5.3.2 具体介绍	132
参考文献	72	5.4 医用黏合剂	153
第4章 医用陶瓷材料	79	5.5 药用高分子材料	155
4.1 概述	79	5.6 高分子免疫佐剂	156
4.2 陶瓷结构与性能的关系	81	5.6.1 免疫概述	156
4.2.1 陶瓷的结构	82	5.6.2 免疫佐剂	157
4.2.2 陶瓷的物理性能	83	5.7 医用诊断高分子	159
4.3 磷酸钙陶瓷	85	5.7.1 疾病诊断的机理	160
4.3.1 磷酸钙陶瓷概述	85	5.7.2 应用的高分子材料	161
4.3.2 羟基磷灰石	87	5.7.3 高分子诊断试剂应用实例	162
4.3.3 磷酸三钙	97	5.8 几种重要的医用高分子材料	163
4.4 生物活性玻璃与生物微晶玻璃	101	5.8.1 尼龙	163
4.4.1 生物活性玻璃的结构和特性	102	5.8.2 聚乙烯	163
4.4.2 生物玻璃的活性	102	5.8.3 超高分子量聚乙烯	164
4.4.3 常见的生物活性玻璃	104	5.8.4 聚甲基丙烯酸甲酯	171
4.4.4 展望	108	5.8.5 橡胶	172
4.5 其他生物陶瓷	109	5.8.6 水凝胶	172
4.5.1 氧化铝生物陶瓷	109	5.9 生物医用高分子材料的发展概况与趋势	178
4.5.2 氧化锆生物陶瓷	110	5.9.1 发展概况	178
4.6 陶瓷材料的增韧强化	113	5.9.2 发展趋势	181
4.6.1 增韧机制	113	参考文献	182
4.6.2 展望	114	第6章 生物材料表面改性	186
4.7 陶瓷基生物医用复合材料	115	6.1 概述	186
4.7.1 生物陶瓷与陶瓷复合材料	115	6.2 材料表面接枝聚合物刷改性	186
4.7.2 生物陶瓷与高分子复合材料	118	6.2.1 聚合物刷的理论研究	186
4.7.3 生物陶瓷复合材料的展望	121	6.2.2 聚合物刷的主要合成方法	187
参考文献	122		

6.2.3 聚合物刷的应用	192	7.4 纳米生物复合材料	246
6.3 等离子体技术	195	7.4.1 纳米羟基磷灰石生物复合材料	247
6.3.1 等离子喷涂法	195	7.4.2 基于碳纳米管的纳米生物材料	250
6.3.2 离子注入表面改性	196	7.4.3 磁性纳米生物复合材料	254
6.3.3 等离子体聚合	197	7.5 纳米组织工程支架材料	257
6.4 离子束技术的表面改性	198	7.5.1 纳米纤维组织工程支架	258
6.5 电化学沉积技术	200	7.5.2 纳米复合组织工程支架	261
6.6 材料表面生物化	202	7.6 纳米生物材料展望	262
6.6.1 引入生物活性物质	202	参考文献	263
6.6.2 改善表面的亲/疏水性能	205	第8章 组织工程学概述	270
6.6.3 改善表面电荷分布	205	8.1 组织工程的提出	270
6.6.4 设计微相分离结构	206	8.2 组织工程三要素	271
6.6.5 接枝两性离子聚合物/生物大分子	207	8.2.1 种子细胞	271
6.7 表面修饰	207	8.2.2 组织工程支架	273
参考文献	209	8.2.3 生长因子	273
第7章 纳米生物材料	212	8.3 组织工程研究方法	274
7.1 概述	212	8.4 组织工程相关生物材料	275
7.1.1 纳米生物材料的概念和基本效应	212	8.5 组织工程的应用及展望	277
7.1.2 纳米生物材料的制备方法	214	参考文献	278
7.2 高分子纳米生物材料	217	第9章 细胞分子生物学	280
7.2.1 磁共振造影剂中使用的高分子纳米生物材料	217	9.1 概述	280
7.2.2 靶向药物载体中使用的高分子纳米生物材料	227	9.2 细胞核	281
7.2.3 纳米控释系统中使用的高分子纳米生物材料	231	9.2.1 基因表达控制	281
7.2.4 基因治疗中使用的高分子纳米生物材料	232	9.2.2 转录因子	282
7.2.5 免疫分析中使用的高分子纳米生物材料	235	9.2.3 其他基因活度控制	282
7.3 陶瓷纳米生物材料	238	9.3 细胞质	283
7.3.1 纳米羟基磷灰石生物陶瓷材料	238	9.4 细胞成长和死亡	285
7.3.2 纳米 TiO ₂ 颗粒及其应用	242	9.5 细胞骨架	288
7.3.3 纳米氧化硅微粒在细胞分离中的应用	245	9.6 细胞黏附分子	291
		9.7 细胞外基质	292
		9.7.1 胶原	292
		9.7.2 纤粘连蛋白	293
		9.7.3 层粘连蛋白	293
		9.7.4 氨基聚糖与蛋白聚糖	294

9.7.5 弹性蛋白·····	295	11.4 骨组织工程的临床应用及 展望·····	319
9.8 组织内细胞·····	295	参考文献·····	320
参考文献·····	296		
第10章 组织工程化皮肤·····	297	第12章 肌腱和韧带组织工程·····	323
10.1 概述·····	297	12.1 概述·····	323
10.2 皮肤的解剖生理学·····	298	12.2 肌腱和韧带的解剖生理学 结构·····	323
10.2.1 表皮·····	298	12.2.1 肌腱的组织结构·····	324
10.2.2 真皮·····	299	12.2.2 韧带的组织结构·····	325
10.2.3 创伤愈合过程·····	300	12.3 组织工程化肌腱和韧带的 构建·····	326
10.3 组织工程皮肤·····	300	12.3.1 种子细胞·····	326
10.3.1 表皮替代物和支持基质·····	301	12.3.2 支架材料·····	327
10.3.2 真皮替代物和支架材料·····	302	12.3.3 组织工程化肌腱的构建·····	327
10.3.3 复合人工皮肤·····	303	12.3.4 组织工程化韧带的构建·····	328
10.4 组织工程皮肤的临床应用及 展望·····	304	12.4 组织工程化肌腱和韧带的 展望·····	329
参考文献·····	305	参考文献·····	329
第11章 骨组织工程·····	306	第13章 其他组织工程化组织·····	331
11.1 概述·····	306	13.1 组织工程化心脏瓣膜·····	331
11.2 骨组织的解剖生理学·····	307	13.2 组织工程化血管·····	332
11.3 骨组织工程·····	309	13.3 组织工程化胰腺·····	333
11.3.1 种子细胞·····	309	13.4 周围神经组织工程·····	334
11.3.2 细胞种植基质·····	309	参考文献·····	335
11.3.3 生长因子·····	310		
11.3.4 组织工程化骨·····	311		
11.3.5 组织工程化软骨·····	313		

第 1 章

绪 论

1.1 生物材料发展背景

生物材料是一种与生物体组织接触，用于评估、治疗、置换生物体任何组织、器官，增进和恢复其功能的材料^[1,2]。生物材料主要应用于医用领域，很少单独使用，通常被制成医疗器械^[3]。尽管本书主要讨论的是材料学方面的知识，但是很显然都是通过讨论材料在医用器械方面的应用而展开的。事实上，生物材料通常是一种经过加工、消毒后被使用的材料。例如，当聚氨酯合成橡胶由溶液状态浇注到模具中而制成心脏辅助器械时，可以得知，这种材料同样可以制成与血液接触的生物仪器来使用。一台血液透析系统提供的人工肾脏，是一种与患者血液相容、可渗透的以及能够传递物质的功能材料^[4]。

应用某些特殊材料作为植入体已经有很长的历史。早在公元前，就有采用青铜或黄铜作为骨取代物将断裂的骨连接起来的先例。2000 多年前的罗马人、中国人和阿兹特克人就会把金应用在牙齿的修补上。19 世纪中期以后，随着医学的逐渐发展，形成了相应的科学体系。研究人员尝试利用各种外来材料修复人体的损伤部件，整形外科获得巨大的发展，研究出新的植入体材料，这些材料丰富了应用植入材料的范畴。特别是新型高分子材料的研发，为生物材料的研究和应用创造了极大的机会。在具有良好的生物相容性这一研究路线指导下，人们采用象牙假体做成植入体，成功地进行了骨移植手术。

1884 年，Peau 首次用金属插补术进行髋关节置换，此后植入体与机体组织的相容性研究迅速发展，异体内植的研究也同样迅速发展，出现了新的研究理念，要获得成功的移植需要采用化学上更惰性、更稳定的材料。

1923 年，Peterson 研究发现，有一种明胶具有很强的组织相容性，这与当时所使用的材料相比，表现出更好的力学性能和化学惰性，成为当时这一领域的首选材料。

1936 年，有机玻璃发明后，迅速被制成义齿及人工骨而应用于临床。1943 年，首批人造塑料赛璐璐的问世使得透析膜能够制备成人工肾。随后的有机硅聚合物，促进了生物材料和人工器官的发展。各种功能高分子材料的相继问世，为研制人工器官扩大了材料的来源。

1938 年，Bives-Wills 制备出了活合金假体；1939 年，Bursth 也制备出这种活合金假体，并采用自发聚合的甲基丙烯酸甲酯固定。此后，研究者逐渐认识到植入后期金属的腐蚀现象，这会导致金属与金属之间接触的危害性^[5]。

随后，研究人员对植入体的几何形状、定位以及材料的选择取得了很大的进步。聚乙烯在 20 世纪 60 年代得到了广泛的应用。但是聚乙烯的致癌作用引起了人们对这种材料在整形外科中普遍应用的长久生物相容性的质疑。之后的研究集中到生物陶瓷这类材料。然而，随后的一系列试验证明：虽然玻璃陶瓷表现出比其他使用过的材料更好的性能，但是使用骨水

泥作为假体与骨部分的黏结引起的有害反应也是非常显著的,并且会对细胞产生一定的毒性。因此,不再采用骨水泥固定技术,而是引入一种非惰性、具有生物活性且适合于诱发自然固定的材料,如羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)或是一些对有机体产生良性反应的生物活性玻璃(bioactive glass, BAG)。现在,研究人员对这种材料的组成进行了调节,用于金属材料表面的涂层,目的是诱导植入体自然固定而不损失金属材料良好的力学性能^[6]。

近年来研究人员已经应用改性的生物材料研制出人工器官,来替代和修复机体受损的组织器官,发挥各项生理作用,已获得了较好的治疗效果;但是仍然存在一定的问题,未能完全满足人们的要求,如材料与组织的相容性、炎症反应或组织坏死、免疫反应等。有些材料的短期植入效果好,但是长期效果不佳,甚至导致移植失败。这些都是因为生物材料的化学结构和物理特性与人体组织器官相差甚远,因此必须用自身的细胞作为生物替代材料,修复缺损的组织器官。由此,产生了组织工程学。它的核心是构建细胞与生物材料的三维空间复合体,促使种子细胞增殖分化^[7]。生物材料在人类科学史上的发展是具有一定必然性的。

1.2 生物材料的分类

生物材料主要有两种分类方法^[8]。

1. 按应用性质分类

生物材料主要有抗凝血材料(心血管材料)、齿科材料、骨科材料、眼科材料、吸附解毒材料(血液灌流用)、假体材料、缓释材料、生物黏合材料、透析及超滤用膜材料、一次性医用材料等。

2. 按生物材料的属性分类

天然高分子生物材料——再生纤维、胶原、透明质酸、甲壳素等。

合成高分子生物材料——硅橡胶、聚氨酯及其嵌段共聚物、涤纶、尼龙、聚丙烯腈、聚烯烃。

医用金属材料——不锈钢、钛及钛合金、钛镍记忆合金等。

无机生物医学材料——碳素材料、生物活性陶瓷、玻璃材料。

杂化生物材料——来自活体的天然材料与合成材料的杂化,如胶原与聚乙烯醇的交联杂化等。

复合生物材料——用碳纤维增强的塑料,用碳纤维或玻璃纤维增强的生物陶瓷、玻璃等。

1.3 生物材料的使用性能

生物材料这门学科研究更多的是材料的生物学性能,主要是材料与生物体组织间的相互作用。生物材料科学的一个分支是研究材料的生物相容性,这可推动学科的发展。通过对这些相互作用的了解,一些旧的偶然发现的生物材料被淘汰,发展出了新的(至少是改良的)、设计合理的材料。更重要的是,这些材料已经被应用于相关领域,医疗器械已经不再是唯一应用生物材料的地方。随着生物材料在制药工程、再生医学和组织工程上的应用,应用生物技术出现并得到发展。生物材料科学以惊人的速度发展成熟,成为连接材料科学、先进医疗方法以及分子和细胞科学的桥梁。

生物材料是研制人工器官及发展一些重要医疗技术的物质基础,每一种新型生物材料的

发现都引起了人工器官及医疗技术的飞跃。不同的生物材料具有不同的使用性能^[9]。一般而言,临床医学对生物医学材料有以下基本要求:无毒性,不致癌,不致畸,不引起人体细胞的突变和组织细胞的反应;与人体组织相容性好,不引起中毒、溶血凝血、发热和过敏等现象;化学性质稳定,抗体液、血液及酶的作用;具有与天然组织相适应的物理机械特性;针对不同的使用目的具有特定的功能。

医用金属材料是一类用作生物材料的金属或合金,又称外科用金属材料。它是一类生物惰性材料,除具有较高的机械强度、抗疲劳性能、良好的生物力学性能及相关的物理性质外,还具有优良的抗生理腐蚀性、生物相容性、无毒性 and 简易可行及确切的手术操作技术,已成为骨和牙齿等硬组织修复与替换、心血管和软组织修复以及人工器官制造的主要材料。它主要有钴合金(Co-Cr-Mo)、钛合金(Ti-6Al-4V)及不锈钢的人工关节和人工骨。镍钛形状记忆合金具有形状记忆的智能特性,能够用于矫形外科、心血管外科。另外,形状记忆合金具有奇特的形状记忆功能,并且有质轻、磁性微弱、强度较高、耐疲劳、高回弹性和生物相容性好等特点,在骨科、口腔科和血管外科得到广泛的应用,图 1-1 所示为 Ti 合金人工牙齿植入体。

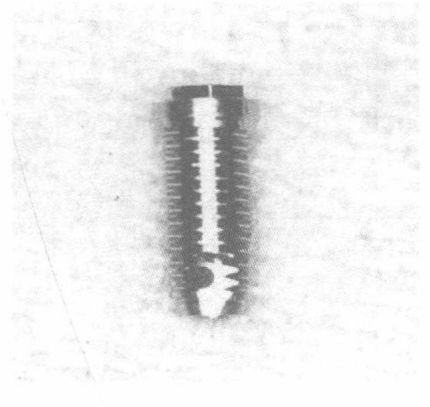


图 1-1 金属 Ti 制成的牙齿的植入体^[9]
(照片版权属于 Brookdaie 医疗中心)

生物医学高分子材料(biomedical polymer)有天然的和合成的两种。医用天然高分子材料具有优越的血液和组织相容性,不易引起抗体产生,植入人体后无刺激性、无毒性反应,能促进细胞增殖,加快创口愈合并具有可降解性,可被人体吸收,降解产物也无毒副作用。它主要用于伤口敷料、药物缓释剂、止血棉、止血剂等。

合成高分子生物材料发展迅猛,它是指利用聚合方法制备的一类生物材料。通过分子设计,可以获得很多具有良好物理机械特性和生物相容性的生物材料。其中,软性材料常用来作为人体软组织,如血管、食道和指关节等的代用品;合成的硬材料可以用来制作人工硬脑膜、笼架球形的人工心脏瓣膜的球形阀等;液态的合成材料,如室温硫化硅橡胶可以用作注入式组织修补材料。合成高分子可以通过组成和结构控制而具有多种多样的物理和化学性质。合成高分子材料有可能导致毒性反应,低弹性模量常使其不能用于承受较大负荷的器官组织的修复。目前合成高分子生物材料主要用作防噪声耳塞、人造血管、人工晶体、鼓膜修补片等^[10];表 1-1 中列举了几种合成的或改性的天然材料的医学应用;图 1-2 形象具体地表示了应用于人体各部位的生物医用材料,包括金属、陶瓷、聚合物等。

表 1-1 合成材料和改性的天然材料的医学应用

应用		材料种类
骨骼系统	关节置换体(髌关节、膝关节)	钛、钛-铝-钒合金、不锈钢、聚乙烯
	固定骨折部位的骨板	不锈钢、钴-铬合金
	骨水泥	聚甲基丙烯酸甲酯
	骨缺损修复	羟基磷灰石
	人工肌腱和韧带	特氟龙(聚四氟乙烯)、涤纶
	用于补牙的牙科植入体	钛、铝、钙、磷酸盐

续表

应用		材料种类
心血管系统	血管弥补	涤纶、特氟龙(聚四氟乙烯)、聚氨酯
	心脏瓣膜	再生组织、不锈钢、碳
	导尿管	硅橡胶、聚四氟乙烯、聚氨酯
器官	人工心脏	聚氨酯
	皮肤修复样板	硅-胶原质复合材料
	人工肾脏	纤维素、聚丙烯腈
	心-肺机	硅橡胶
感觉器官	耳蜗置换	铂电极
	眼内镜	聚甲基丙烯酸甲酯、硅橡胶、水凝胶
	角膜接触镜	硅-丙烯酸树脂、水凝胶
	角膜绷带	胶原质、水凝胶

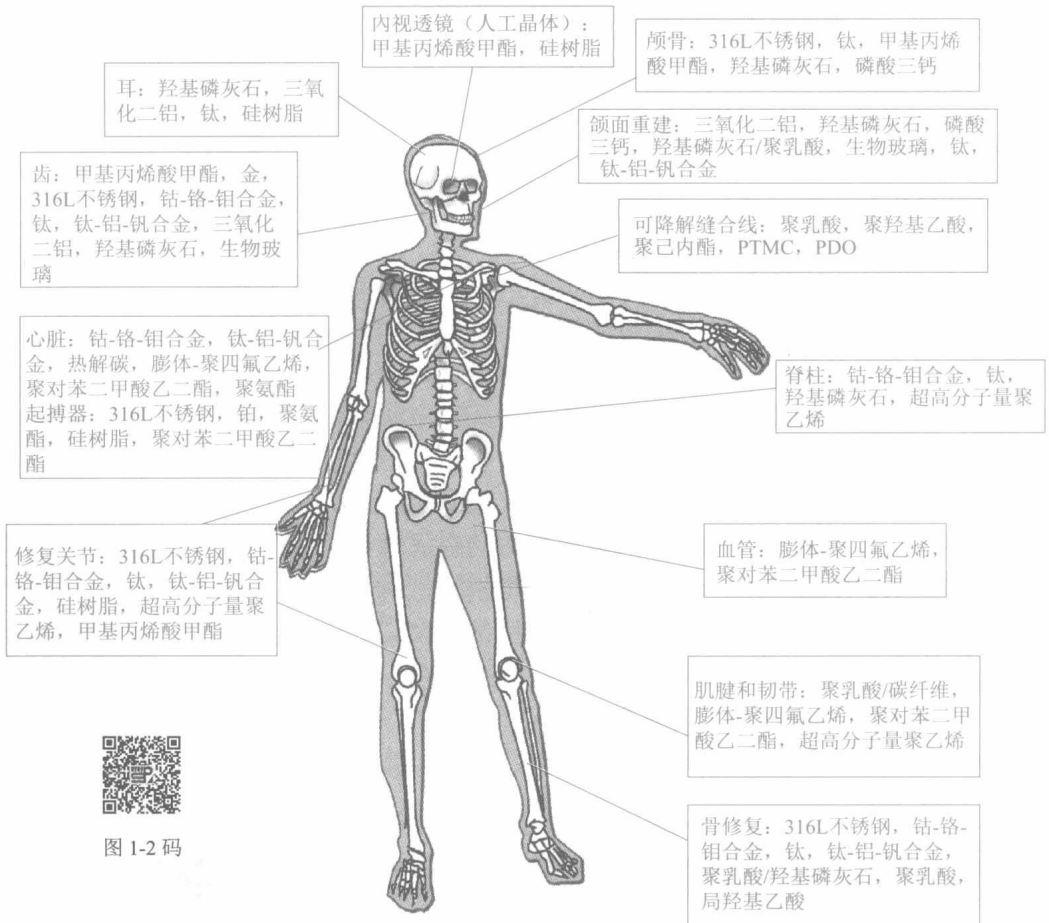


图 1-2 码

图 1-2 生物材料在人体各部位的具体应用

近年来, 凝胶型高分子材料已经成为一种极具发展前途的修复型生物材料^[1]。这种水凝胶材料具有特殊的三维网络结构, 所以它具有一系列优良的力学性能, 如可承受较大形变、生物相容性好、化学性能稳定及可成形性好, 广泛应用于关节软骨、椎间盘髓核缺损的修复和角膜接触镜等的研制。

无机生物医学材料无毒、与生物体组织有良好的生物相容性、耐腐蚀^[12],包括生物陶瓷、生物玻璃和碳素材料三大类,主要用于齿科、骨科修复和植入材料。惰性生物陶瓷(如氧化铝、医用碳素材料等)分子中的键力较强,具有较高的强度、良好的耐磨性能。生物活性陶瓷(如羟基磷灰石和生物活性玻璃等)具有能在生理环境中逐步降解、吸收或与生物机体形成稳定的化学键结合的特性,因而具有极为广阔的发展前景。但是无机生物材料基本都是脆性材料,容易破裂,发展应向开发复合生物材料以及在金属基体上加涂无机生物陶瓷涂层(薄膜)材料的方面引导。

生物医学复合材料(**biomedical composites materials**)是由两种或两种以上不同材料复合而成的生物医学材料,主要用于修复或替换人体组织、器官或增进其功能以及人工器官的制造。其中钴合金和聚乙烯组织的假体常用作关节材料;碳-钛合成材料是临床应用良好的人工股骨头;高分子材料与生物高分子(如酶、抗原、抗体和激素等)结合可以作为生物传感器。

生物医学衍生材料(**biomedical derived materials**)是经过特殊处理的天然生物组织形成的生物医学材料,经过处理的生物衍生材料是无生物活力的材料,但是由于具有类似天然组织的构型和功能,在人体组织的修复和替换中具有重要作用,主要用作皮肤掩膜、血液透析膜、人工心脏瓣膜(图 1-3)等。

杂化生物材料是由活体材料和非活体材料组成的复合体。它主要包括合成材料与生物体高分子材料或与细胞的杂化。杂化生物材料主要用于人工胰脏、人工肝脏、人工胸腺、人工肾脏、人工皮和人工血管等^[13]。

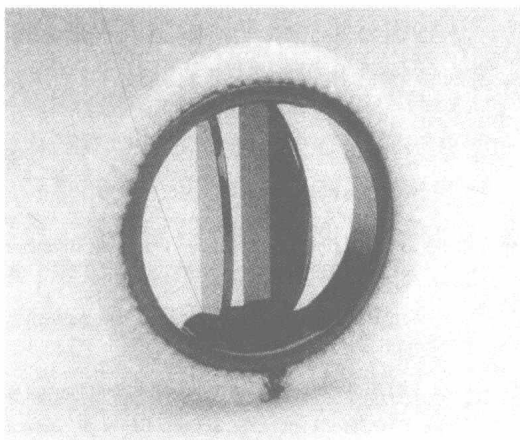


图 1-3 心脏瓣膜置换体^[3]

(照片版权属于圣荣迪公司)

1.4 生物材料与组织工程学

1984年,华人学者冯元桢首次提出了组织工程的概念,之后美国化学工程师 Robert Langer 教授和麻省理工学院医学院的临床医生 Joseph P. Vacanti 正式提出了组织工程的概念。1987年,美国国家科学院基金会(National Science Foundation, NSF)在加利福尼亚的 Lake Tahoe 举行的专家讨论会上明确了组织工程的定义:“组织工程是运用工程科学和生命科学的原理及方法,从根本上认识正常和病理的哺乳动物组织和结构功能的关系,并研究生物学的替代物,以恢复、维持和改进组织的生物替代物”^[14]。

组织工程学是一个崭新的概念,它融合了材料学、工程学和生命科学的基本原理、基本理论、基本技术和基本方法,在体外构建一个有生物活性的种植体,植入体内修复组织缺损、替代器官功能;或作为一种体外装置,暂时替代器官功能,达到提高生存质量、延长生命的目的。它的科学意义不仅在于为解除患者痛苦而提供了一种新的治疗方法,更重要的是提出了“复制”组织、器官的新思想,它标志着“生物科技人体时代”的到来,是“再生医学的新时代”,是“一场深远的医学革命”^[15]。

美国在组织工程学研究方面处于领先地位,相当数量的研究机构、许多相关大学及公司参与了组织工程研究,部分研究成果已趋于商品化,形成了价值 60 亿美元的产业,并以每年 25% 的速度递增。培育的骨骼、软骨、血管、皮肤以及神经组织正在进行体内试验;再造的肝脏、胰脏、乳房、心脏、手指、角膜等正在实验室里生长成形;组织工程化皮肤产品已经实现商品化,正式进入临床应用^[16,17];软骨组织工程产品已进入临床试验,临时的助肝装置正在进行临床试验,组织工程化骨产品不久也将面世;个别器官再造研究领域已经取得了明显进展。我国对组织工程的研究起步相对较晚,但在许多方面取得了重大进展。我国科学技术部早在 1999 年就将组织工程的基本科学问题列入国家重点基础研究发展计划项目(“973”计划项目)。上海交通大学医学院附属第九人民医院曹谊林教授在裸鼠体内再造出人耳廓样软骨,达到国际领先水平。中国人民解放军军事医学科学院的基础医学研究所目前已经掌握了构建人体软骨和骨组织的关键技术,在动物体内成功构建了气管软骨、关节软骨等工程组织^[18]。

参 考 文 献

- [1] Ratner B D, Hoffman A S, Schoen F J, et al. *Biomaterials Science: an Introduction to Materials in Medicine*. San Diego: Academic Press, 2000
- [2] Stupp S I, Baun P V. Molecular manipulation of microstructures: Biomaterials, ceramics and semiconductors. *Science*, 1977, 277: 1242-1247
- [3] Black J B, Bronzino J D. *Biomaterials: Principles and Applications*. Boca Raton: CRC Press, 2003
- [4] Ratner B D, Hoffman A S, Schoen FJ, et al. *Biomaterials Science: Host Reactions to Biomaterials and Their Evaluation*. San Diego: Academic Press, 2000
- [5] 顾汉卿. 生物材料的现状以及发展. *中国医疗器械*, 2001, 7(3): 45-48
- [6] Boretos J W, Eden M. *Contemporary Biomaterials: Introduction*. New York: Noyes Publications, 1984
- [7] Black J. *Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1992
- [8] Yamamuro T, Hench L L, Wilson J. *CRC Handbook of Bioactive Ceramics*. Boca Raton: CRC Press, 1990
- [9] 顾汉卿, 徐国风. *生物医用材料学*. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1993
- [10] 徐晓宙. *生物材料学*. 北京: 科学出版社, 2006
- [11] Hubbell J A, Heuberger M, Voros J, et al. *Biomaterial Surfaces: Properties and Characterization*. ETH Zürich: Department Materials, 2003
- [12] Tadic D, Peters F, Epple M. Continuous synthesis of amorphous carbonated apatites. *Biomaterials*, 2002, 23: 2553-2559
- [13] Cho H J, Wei W J, Kao H C. et al. Wear behavior of UHMWPE sliding on artificial hip arthroplasty materials. *Materials Chemistry and Physics*, 2004, 88: 9-16
- [14] 姚康德, 尹玉姬. *组织工程相关生物材料*. 北京: 化学工业出版社, 2003
- [15] Schulz R M, Bader A. Cartilage tissue engineering and bioreactor systems for the cultivation and stimulation of chondrocytes. *European Biophysics Journal*, 2007, 36: 539-568
- [16] 时东陆. *生物材料与组织工程*. 北京: 清华大学出版社, 2004
- [17] Skalak R, Fox C F. *Tissue Engineering*. New York: Liss, 1998
- [18] 胡江, 陶祖莱. 组织工程研究进展. *生物医学工程学杂志*, 2000, 17(1): 75-79

第2章

生物相容性及生物学评价

2.1 人体生理环境

生物学环境是指处于生物系统中的生物医用材料周围的情况或条件,其中包括体液、有机大分子、酶、自由基、细胞等多种因素^[1]。人体的内部环境基本上是在全部或是部分的还原的有机材料(分子和组织)之上的。大多数的内环境的变化过程是由具有不同时间常数的多重平行系统和广泛的系统间相互作用产生的化学能。虽然物质的化学成分和结构极其复杂,但是的确只由几种元素(如碳、氧、氢和氮)造成了这种复杂性。这些元素被广泛应用,通过不同的结构表现出最优化设计的最高的效率。生理环境受到化学(无机)和热学条件的控制^[2]。

研制生物材料的关键在于对机体特殊环境的化学条件做深入了解。但是,每一个活器官的环境都是完全不同的。成年人体重的60%为体液,体液中大约2/3存在于细胞内,成为细胞内液;其余的1/3是细胞外液,细胞外液包括分布于心血管系统内的血浆和分布于细胞间隙的组织液。由于血浆和组织液之间可以通过毛细血管不断地进行物质交换,而血浆又在全身不断地进行流动,所以机体的大多数细胞生活于细胞外液这样的环境中,细胞与外环境之间的物质交换只能通过细胞外液间接地进行。因此,细胞外液就是生物体细胞直接生活的环境,相对于机体的外环境而言,它就是机体的内环境。内环境中的各种理化特性,如温度、pH、渗透压、各种物质浓度等必须保持相对的稳定,它们只能在很小的范围内波动,否则就会干扰细胞的正常生理功能。内环境的稳定是维持细胞正常生理功能和机体正常生命活动的必要条件,而细胞、器官、系统正常稳定的功能活动及其调整的过程,又是维持内环境的根本保证。

人体的生理环境可以描述成体温为37℃,由水、电解质、血糖、蛋白质等构成相对稳定的内环境。细胞外液的4/5存在于血管外,构成组织液;1/5在血管内,即血浆。正常人全血的相对密度为1.050~1.060,黏度为4~5(通常以水的黏度为1作为标准进行计算)。血浆的渗透压约为313mOsm/L, pH为7.35~7.45。研究人员用包含有机酸、蛋白质、酯、生物原分子、电解质、溶解氧、氮化合物以及可溶性碳酸盐的NaCl水溶液(浓度约为0.1mol/L, pH为5.5(±0.2))模拟人体生理环境。除了这种有许多物质构成的复杂混合物,还必须考虑经历连续变化的各种溶解性物质的活动,从而模拟出正常的人体生理环境^[3]。

对放置在生理环境中的材料经受变坏过程的研究需要考虑许多因素,人体能“消化”许多聚合物,在这一方面其他使材料降解的人体成分所起的作用依然不清楚。聚合物对环境变化特别敏感,这也是由于聚合物本身分子结构重排的结果,这一重排导致此后的化学降解。

2.2 生物相容性

生物材料除必须达到一定的力学性能外, 还需满足生物相容性^[4]。只有当生物材料与生物体相互适应, 才能保证制成的人工器官植入人体不被免疫系统所排斥、不出现毒性反应、不致畸、不致癌, 为机体所接受, 并能替代机体某一受损的组织器官, 发挥其生理作用。

生物相容性是指生物材料在宿主的特定环境和部位, 与宿主直接或间接接触时所产生相互反应的能力。生物相容性是材料在生物体内处于动态变化过程中, 能耐受宿主各系统作用而保持相对稳定、不被排斥和破坏的生物学特性, 又称为生物适应性和生物可接受性。材料与宿主产生相互作用涉及生物化学、生物力学和生物电学三个反应系统。

生物相容性可分为组织相容性和血液相容性。

2.2.1 组织相容性

生物相容性包括组织相容性和血液相容性, 具体体现在生物体对材料产生反应的一种能力。

组织相容性是指材料与组织器官接触时, 不能被组织所侵蚀, 材料与组织之间应有一种亲和能力^[5]。这种组织相容性的优劣, 主要取决于材料结构的化学稳定性。材料的稳定性不仅与高聚物主链的结构有关, 而且与其侧链的基团关系密切。一般来说, 相对分子质量大, 分布窄或有交联结构的材料, 组织相容性较好, 其顺序由好到差依次为: 硅橡胶、聚四氟乙烯、聚乙烯醇、聚丙烯腈、聚酰胺、酚醛树脂、环氧树脂等。具体表现为生物材料和生物体结缔组织中的胶原结合成为一体, 并能保持长时间稳定牢固结合。但应当指出, 某些材料长期植入机体仍然会对组织细胞产生影响, 甚至诱发肿瘤的发生, 只是不同的生物材料制成的人工器官植入体内诱发肿瘤的潜伏期有所不同而已。如果高聚物结构的稳定性较差, 存在于材料中的小分子物质(如残余单体、中间产物和添加剂等)易析出, 它们都可作为抗原刺激机体产生反应。材料中残留的有毒性或刺激性的小分子物质不仅可刺激组织产生反应, 甚至可诱导肿瘤的发生。

生物材料的组织相容性还与高聚物的形状和表面粗糙程度有关。有动物试验证明: 高聚物呈海绵状、纤维状等形状时不易诱发恶性肿瘤的发生, 而片状材料容易诱发恶性肿瘤。表面平整光滑的材料与组织接触一段时间, 其材料的周围可形成一层与材料无明显结合的、由纤维细胞平行排列而成的包裹组织, 易引起炎症, 使得肿瘤发生的潜伏期缩短。若材料表面粗糙, 可促使组织细胞与材料表面的黏附和结合, 肿瘤发生的潜伏期延长^[6]。

为了提高生物材料的组织相容性, 在材料的研制过程中, 必须注重材料结构的稳定性。在高聚物聚合过程中, 为了满足和改善材料的性能, 总要加入一些小分子物质添加剂, 这些物质的加入总会在一定程度上影响材料的稳定性, 并在某特定条件下这些小分子物质析出又可作为抗原作用于机体, 产生不良反应。因此, 在选择添加剂时, 要特别慎重。为了避免小分子物质在高聚物体系中的存在, 可选用高分子增塑剂, 聚合之后, 材料仍可保持原有的稳定性, 同时又提高了材料的柔性^[7]。