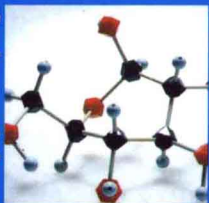




国防特色教材 · 材料科学与工程

TEXTBOOK
National Defense



生物医用材料学

SHENGWU YIYONG CAILIAOXUE

郑玉峰 李 莉 编著



西北工业大学出版社

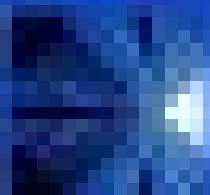
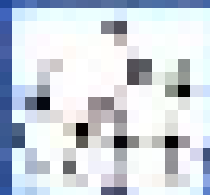
北京航空航天大学出版社

北京理工大学出版社

哈尔滨工业大学出版社

哈尔滨工程大学出版社

教育部推荐教材·生物医学工程类



生物医用材料科学

BIOMEDICAL MATERIALS SCIENCE

第1版 第1次印刷

教育部推荐教材

教育部生物医学工程类教材
教育部生物医学工程类教材
教育部生物医学工程类教材
教育部生物医学工程类教材



国防特色教材·材料科学与工程

生物医用材料学

郑玉峰 李 莉 编著

西北工业大学出版社

北京航空航天大学出版社 北京理工大学出版社
哈尔滨工业大学出版社 哈尔滨工程大学出版社

内容简介

本书系统地介绍了生物医用材料的基本概念、分类、结构、性能、加工、体外和体内生物相容性等,包括金属生物医用材料、无机非金属生物医用材料、高分子生物医用材料、生物医用复合材料、生物医用材料的表面改性、组织工程相关生物医用材料、纳米生物医药材料、仿生材料等内容。

本书可作为材料与工程学科和生物医学工程学科的本科生和研究生教材,也可作为从事生物材料研发、医疗器械设计与制造等工作的科技人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

生物医用材料学/郑玉峰,李莉编著. —西安:西北工业大学出版社,2009.12

国防特色教材·材料科学与工程

ISBN 978-7-5612-2677-3

I. 生… II. ①郑…②李… III. 生物材料:医用高分子材料—高等学校—教材
IV. R318.08

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 229114 号

生物医用材料学

郑玉峰 李莉 编著

责任编辑 张蕊

*

西北工业大学出版社出版发行

西安市友谊西路 127 号(710072) 发行部电话:029-88493844 传真:029-88491147

<http://www.nwpu.com> E-mail:fxb@nwpu.com

陕西向阳印务有限公司印装 各地书店经销

*

开本:787×960 1/16 印张:35.25 字数:755 千字

2009 年 12 月第 1 版 2009 年 12 月第 1 次印刷 印数:2 000 册

ISBN 978-7-5612-2677-3 定价:60.00 元

前言

生物医用材料是材料科学领域的重要研究方向,也是 21 世纪新材料产业的重要成员。国内越来越多的大学开始为材料学科与工程学科和生物医学工程学科的本科生和研究生开设“生物医用材料学”课程,迫切需要相关教材。

生物医用材料的科学研究具有明显的学科交叉特点,涉及材料科学、物理、化学、医学、生物学等学科专业知识。编写本书的目的是帮助那些已经初步具备材料科学和人体组织生物学基本概念和基础知识的读者,系统深入地了解各种生物医用材料(金属材料、无机非金属材料、高分子材料、生物医用复合材料)的微观组织、结构特征、物理、化学和力学性能、加工方法、体外和体内生物学评价试验和相关器械的临床使用情况,掌握生物医用材料的生物相容性的规范检测评价方法,建立材料的化学成分、组织结构、加工工艺与其所呈现生物学性能之间的内在的本质关系,了解前沿生物医用材料领域最新研究发展动态(生物医用材料的表面改性、组织工程相关生物医用材料、纳米生物医用材料、仿生材料)。

本书是笔者结合近年来为“材料科学与工程”和“生物医学工程”两个专业的研究生与本科生开设“生物医用材料学”课程时的讲义,收集、归纳、总结了各种生物医用材料的文献、书籍和网页信息,并在《生物医用材料学》(第 1 版,哈尔滨工业大学出版社,2005 年 8 月)的基础上经补充、完善、修订完成的。

本书具体撰写分工如下:第 2,7,8,9 章由郑玉峰(北京大学、哈尔滨工程大学)执笔,第 1,3,5 章由李莉(哈尔滨工程大学)执笔,第 4 章由郑卫(哈尔滨工程大学)执笔,第 6 章由成艳(北京大学)执笔。全书由郑玉峰统稿,郑卫校稿。此外,北京大学刘彬、李华芳、徐晓雪、王彦波、顾雪楠等研究生在文献收集、内容整理、打字、绘图、排版方面都付出了辛苦的劳动,在此亦表示感谢。

感谢哈尔滨工程大学生物医学材料与工程研究中心的教师和同学对书稿提出的宝贵意见。书中有不妥之处,也盼请广大读者指出。

编 著 者

2009 年 10 月

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 生物医用材料的概念	1
1.2 生物医用材料的分类	2
1.3 生物医用材料的发展趋势	4
1.4 生物医用材料对人体的生物学反应	8
1.5 生物医用材料的生物学评价标准和试验方法	12
复习思考题	18
参考文献	18
第 2 章 金属生物医用材料	20
2.1 概述	20
2.2 医用纯金属材料	24
2.3 医用不锈钢材料	37
2.4 医用钴合金材料	57
2.5 医用钛镍合金材料	64
2.6 医用钛合金材料	75
2.7 医用镁合金材料	108
复习思考题	120
参考文献	121
第 3 章 无机非金属生物医用材料	134
3.1 惰性无机非金属生物医用材料	134
3.2 表面活性无机非金属生物医用材料	154
3.3 可降解无机非金属生物医用材料	189
复习思考题	200
参考文献	201
第 4 章 高分子生物医用材料	217
4.1 概述	217

4.2 非生物降解性高分子生物医用材料	218
4.3 天然生物降解性高分子生物医用材料	230
4.4 合成生物降解性高分子生物医用材料	240
复习思考题.....	265
参考文献.....	265
第5章 生物医用复合材料.....	281
5.1 概述	281
5.2 金属基生物医用复合材料	283
5.3 无机非金属基生物医用复合材料	290
5.4 高分子基生物医用复合材料	299
复习思考题.....	318
参考文献.....	318
第6章 生物医用材料的表面改性.....	326
6.1 生物医用材料的机械表面改性	326
6.2 生物医用材料的物理表面改性	329
6.3 生物医用材料的化学表面改性	350
复习思考题.....	383
参考文献.....	384
第7章 组织工程相关生物医用材料.....	401
7.1 引言	401
7.2 干细胞	402
7.3 生长因子	409
7.4 组织工程支架的制备技术	415
7.5 结构类组织工程相关生物医用材料	425
7.6 代谢类组织工程相关生物医用材料	438
复习思考题.....	452
参考文献.....	453
第8章 纳米生物医药材料.....	463
8.1 概述	463
8.2 无机纳米生物医药材料	464

8.3 高分子纳米生物医药材料	481
8.4 分子凝胶纳米生物医药材料	492
8.5 生物传感相关纳米材料	495
8.6 基因转导相关纳米材料	505
复习思考题.....	513
参考文献.....	514
第9章 仿生材料.....	529
9.1 仿生材料概述	529
9.2 鲨鱼皮仿生材料	531
9.3 荷叶效应仿生材料	534
9.4 壁虎脚底仿生材料	537
9.5 土壤动物体表仿生材料	540
9.6 贝壳结构仿生材料	542
9.7 蜘蛛丝结构及其仿生材料	546
9.8 竹子结构仿生材料	549
复习思考题.....	552
参考文献.....	552

第1章 绪 论

1.1 生物医用材料的概念

生物医用材料是用来对生物体进行诊断、治疗、修复或替换其病损组织、器官,或增进其功能的材料^[1]。它是研究人工器官和医疗器械的基础,已成为当代材料学科的重要分支。尤其是随着生物技术的蓬勃发展和重大突破,生物医用材料已成为各国科学家竞相研究和开发的热点。

人类利用生物医用材料的历史与人类历史一样漫长。自从有了人类,人们就不断地与各种疾病作斗争,生物医用材料是人类同疾病作斗争的有效工具之一。追溯生物医用材料的历史,在公元前约 3500 年,古埃及人就利用棉花纤维、马鬃做缝合线缝合伤口,而这些棉花纤维、马鬃可称之为原始的生物医用材料。墨西哥的印第安人(阿兹台克人)使用木片修补受伤的颅骨。公元前 2500 年,中国、埃及的墓葬中就发现有假牙、假鼻、假耳。人类很早就用黄金来修复缺损的牙齿。据文献记载,1588 年,人们就用黄金板修复颞骨。1775 年,就有用金属固定体内骨折的记载,1800 年,有大量关于应用金属板固定骨折的报道。1809 年,有人用黄金制成种植牙齿。1851 年,有人使用硫化天然橡胶制成的人工牙托和颞骨。20 世纪初开发的高分子新材料促成了人工器官系统研究的开始,而人工器官的临床应用则始于 1940 年。由于人工器官的临床应用,拯救了成千上万患者的生命,减轻了病魔给患者及其家属带来的痛苦与折磨,引起了医学界的广泛重视,加快了人工器官研究的步伐。目前可以说,从天灵盖到脚趾骨,从人体的内脏到皮肤,从血液到五官,除了脑及大多数内分泌器官外,大都有了代用的人工器官。

依据生物医用材料的发展历史及材料本身的特点,可以将已有的材料分为三代^[2],它们各自都有自己明显的特点和发展时期,代表了生物医用材料发展的不同水平。20 世纪初,第一次世界大战以前所使用的医用材料可归于第一代生物医用材料,其代表材料有石膏、各种金属、橡胶及棉花等物品,这一代的材料大都被现代医学所淘汰。第二代生物医用材料的发展是建立在医学、材料科学(尤其是高分子材料学)、生物化学、物理学及大型物理测试技术发展的基础之上的。研究工作者也多由材料学家或主要由材料学家(与医生合作)来承担,其代表材料有羟基磷灰石、磷酸三钙、聚羟基乙酸、聚甲基丙烯酸羟乙酯、胶原、多肽、纤维蛋白等。这类材料与第一代生物医用材料一样,研究的思路仍然是努力改善材料本身的力学性能、生化性能,以使其能够在生理环境下有长期的替代、模拟生物组织的功能。第三代生物医用材料是一类具有促进人体自身修复和再生作用的生物医用复合材料,它以对生物体内各种细胞组织、生长因子、生长抑素及生长机制等结构和性能的了解为基础来建立生物医用材料的概念。它们

一般是由具有生理“活性”的组元及控制载体的“非活性”组元所构成,具有比较理想的修复再生效果。其基本思想是通过材料之间的复合,材料与活细胞的融合,活体材料和人工材料的杂交等手段,赋予材料具有特异的靶向修复、治疗和促进作用,从而达到病变组织主要甚至全部由健康的再生组织所取代。骨形态发生蛋白(BMP)材料是第三代生物医用材料中的代表材料。

在不同的历史时期,生物医用材料被赋予了不同的意义,其定义是随着生命科学和材料科学的不断发展而演变的。但是,它们都有一些共同的特征,即生物医用材料是一类人工或天然的材料,可以单独或与药物一起制成部件、器械用于组织或器官的治疗、增强或替代,并在有效使用期内不会对宿主引起急性或慢性危害。但由于生命现象是极其复杂的,是在几百万年的进化过程中适应生存需要的结果,生命具有一定的生长、再生和修复精确调控能力,这是目前所有人工器官和生物医用材料所无法比拟的,因此,目前的生物医用材料与人们真正期望和要求的还相差甚远。

1.2 生物医用材料的分类

生物医用材料按用途可分为骨、牙、关节、肌腱等骨骼-肌肉系统修复材料,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,组织黏合剂和缝线材料,药物释放载体材料,临床诊断及生物传感器材料,齿科材料等。

生物医用材料按材料在生理环境中的生物化学反应水平分为惰性生物医用材料、活性生物医用材料、可降解和吸收的生物医用材料。

生物医用材料按材料的组成和性质可以分类^[2]如下:

(1) 生物医用金属材料

生物医用金属材料是用做生物医用材料的金属或合金,又称外科用金属材料或医用金属材料,是一类惰性材料。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材料。该类材料的应用非常广泛,遍及硬组织、软组织、人工器官和外科辅助器材等各个方面。除了要求这类材料具有良好的力学性能及相关的物理性能外,优良的抗生理腐蚀性和生物相容性也是其必须具备的条件。医用金属材料应用中的主要问题是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,后者常常导致植入的失败。已经用于临床的医用金属材料主要有纯金属(钛、钽、铌、锆等),以及不锈钢、钴基合金和钛基合金等。

(2) 生物医用无机非金属材料或称为生物陶瓷

这类材料包括陶瓷、玻璃、碳素等无机非金属材料。此类材料化学性能稳定,具有良好的生物相容性。一般来说,生物陶瓷主要包括惰性生物陶瓷、活性生物陶瓷和功能活性生物陶瓷

三类。

(3) 生物医用高分子材料

医用高分子材料是生物医用材料中发展最早、应用最广泛、用量最大的材料,也是一个正在迅速发展的领域。它有天然产物和人工合成两个来源。该类材料除应满足一般的物理、化学性能要求外,还必须具有足够好的生物相容性。医用高分子材料按性质可分为非降解型和可生物降解型两类。对于前者,要求其在生物环境中能长期保持稳定,不发生降解、交联或物理磨损等,并具有良好的物理机械性能;虽不要求它绝对稳定,但是要求其本身和少量的降解产物对机体不产生明显的毒副作用,同时材料不致发生灾难性破坏。该类材料主要用于人体软、硬组织修复体、人工器官、人造血管、接触镜、膜材、黏合剂和管腔制品等方面。这类材料主要包括聚乙烯、聚丙烯、聚丙烯酸酯、芳香聚酯、聚硅氧烷、聚甲醛等。可降解型高分子材料主要包括胶原、线性脂肪族聚酯、甲壳素、纤维素、聚氨基酸、聚乙烯醇、聚己内酯等。它们可在生物环境作用下发生结构破坏和性能蜕变,其降解产物能通过正常的新陈代谢,或被机体吸收利用,或被排出体外,主要用于药物释放和送达载体及非永久性植入装置。按使用的目的或用途,医用高分子材料还可分为心血管系统、软组织及硬组织等修复材料。用于心血管系统的医用高分子材料应当着重要求其抗凝血性好,不破坏红细胞、血小板,不改变血液中的蛋白,不干扰电解质等。

(4) 生物医用复合材料

生物医用复合材料又称生物复合材料,它是由两种或两种以上不同材料复合而成的生物医用材料,并且与其所有单体的性能相比,复合材料的性能都是有较大程度提高的材料。制备该类材料的目的就是进一步提高或改善某一种生物材料的性能。该类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。它除应具有预期的物理、化学性能之外,还必须满足生物相容性的要求。这里不仅要求组分材料自身必须满足生物相容性要求,而且复合之后不允许出现有损材料生物学性能的性质。按基材分,生物医用复合材料可分为高分子基、金属基和无机非金属基三类。它们既可以作为生物复合材料的基材,又可作为增强体或填料,它们之间的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,一些活体组织、细胞和诱导组织再生的生长因子被引入了生物医用材料,大大改善了其生物学性能,并可使其具有药物治疗功能,已成为生物医用材料的一个十分重要的发展方向。根据材料植入体内后引起的组织反应类型和水平,这类材料又可分为生物惰性的、生物活性的、可生物降解和吸收的等几种类型。人和动物中绝大多数组织均可视为复合材料,生物医用复合材料的发展为获得真正仿生的生物材料开辟了广阔的途径。

(5) 生物衍生材料

生物衍生材料是由经过特殊处理的天然生物组织形成的生物医用材料,也称生物再生材料。生物组织可取自同种或异种动物体的组织。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轻微处理,以及拆散原有构型,重建新的物理形态的强烈处理。由于

经过处理的生物组织已失去生命力,因此生物衍生材料是无生命力的材料。但是,由于生物衍生材料或是具有类似于自然组织的构型和功能,或是其组成类似于自然组织,这类材料在维持人体动态过程的修复和替换中具有重要作用,主要用于人工心脏瓣膜、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。

1.3 生物医用材料的发展趋势

迄今为止,被详细研究过的生物材料已有 1 000 多种,医学临床上广泛使用的也有几十种,涉及材料学的各个领域。生物医用材料得以迅猛发展的主要动力来自人口的老齡化、中青年创伤的增多、疑难疾病患者人数的增加和高新技术的发展^[1]。人口老齡化进程的加速和人类对健康与长寿的追求,激发了对生物医用材料的需求。目前,生物医用材料研究的重点是在保证安全性的前提下寻找组织相容性更好、可降解、耐腐蚀、持久、多用途的生物医用材料。

当代生物医用材料的发展不仅强调材料自身理化性能和生物安全性、可靠性的改善,而且更强调赋予其生物结构和生物功能,以使其在体内调动并发挥机体自我修复和完善的能力,重建或康复受损的人体组织或器官。结合南开大学俞耀庭教授的观点^[1]和 2004 年《中国新材料发展报告》^[3],可以将目前国际上生物医用材料学科的最新进展和发展趋势概括为如下几方面。

(1) 组织工程材料面临重大突破

组织工程是指应用生命科学与工程的原理和方法,构建一个生物装置,来维护、增进人体细胞和组织的生长,以恢复受损组织或器官的功能。它的主要任务是实现受损组织或器官的修复和重建,延长寿命和提高健康水平。

①首先,将特定组织细胞“种植”于一种生物相容性良好的、可被人体逐步降解吸收的生物医用材料(组织工程材料)上,形成细胞-生物医用材料复合物;

②生物医用材料为细胞的增殖提供三维空间和营养代谢环境;

③随着材料的降解和细胞的增殖,形成新的具有与自身功能和形态相应的组织或器官;

④这种具有生命力的活体组织或器官能对病损组织或器官进行结构、形态和功能的重建,并达到永久替代。近 10 年来,组织工程学已经发展成为集生物工程、细胞生物学、分子生物学、生物医用材料、生物技术、生物化学、生物力学以及临床医学于一体的一门交叉学科。

生物医用材料在组织工程中占据非常重要的地位,同时组织工程也为生物医用材料提出问题和指明发展方向。由于传统的人工器官(如人工肾、肝)不具备生物功能(代谢、合成),只能作为辅助治疗装置使用,研究具有生物功能的组织工程人工器官已在全世界引起广泛重视。构建组织工程人工器官需要三个要素,即“种子”细胞、支架材料、细胞生长因子。最近,由于干细胞具有分化能力强的特点,将其用做“种子”细胞构建人工器官成为热点。组织工程学已经在人工皮肤、人工软骨、人工神经、人工肝等方面取得了一些突破性成果,展现出美好的应用

前景。

当前软组织工程材料的研究和发展主要集中在新型可降解生物医用材料上。例如,研究用物理、化学和生物方法以及基因工程手段改造和修饰原有材料,研究材料与细胞之间的反应和信号传导机制以及促进细胞再生的规律和原理,研究细胞机制的作用和原理等,以及研制具有选择通透性和表面改性的膜材,发展对细胞和组织具有诱导作用的智能高分子材料等方面。

当前硬组织工程材料的研究和应用发展主要集中在碳纤维/高分子材料、无机材料(生物陶瓷、生物活性玻璃)、高分子材料的复合研究上。

(2) 生物医用纳米材料初见端倪

纳米生物材料,在医学上主要用做药物控释材料和药物载体。从物质性质上可以将纳米生物材料分为金属纳米颗粒、无机非金属纳米颗粒和生物降解性高分子纳米颗粒;从形态上可以将纳米生物材料分为纳米脂质体、固体脂质纳米粒、纳米囊(纳米球)和聚合物胶束。

纳米技术在 20 世纪 90 年代获得了突破性进展,在生物医学领域的应用研究也得到不断扩展。目前,纳米技术的研究热点主要是药物控释材料及基因治疗载体材料。药物控释是指药物通过生物材料以恒定速度、靶向定位或智能释放的过程。具有上述性能的生物材料是实现药物控释的关键,可以提高药物的治疗效果,减少其用量和毒副作用。由于人类基因组计划的完成及基因诊断与治疗不断取得进展,科学家对使用基因疗法治疗肿瘤充满信心。基因治疗是通过导入正常基因于特定的细胞(癌细胞)中,对缺损的或致病的基因进行修复;或者通过导入能够表达出具有治疗癌症功能的蛋白质基因,或导入能阻止体内致病基因合成蛋白质的基因片断来阻止致病基因发生作用,从而达到治疗的目的,这是治疗学的一个巨大进步。基因疗法的关键是导入基因的载体,只有借助于载体,正常基因才能进入细胞核内。目前,高分子纳米材料和脂质体是基因治疗的理想载体,它具有承载容量大,安全性高的特点。近年来新合成的一种树枝状高分子材料作为基因导入的载体值得关注。

此外,生物医用纳米材料在分析与检测技术、纳米复合医用材料、与生物大分子进行组装、用于输送抗原或疫苗等方面也有良好的应用前景。纳米碳材料可显著提高人工器官及组织的强度、韧度等多方面性能;纳米高分子颗粒可以用于某些疑难病的介入诊断和治疗;人工合成的纳米级类骨磷灰石晶体已成为制备纳米类骨生物复合活性材料的基础。该领域未来的发展趋势是,纳米生物医用材料“部件”与纳米医用无机材料及晶体结构“部件”的结合发展,如由纳米微电子控制的纳米机器人、药物的器官靶向化;通过纳米技术使介入性诊断和治疗向着微型、微量、微创或无创、快速、功能性和智能性的方向发展;模拟人体组织成分、结构与力学性能的纳米生物活性仿生医用复合材料等。

(3) 活性生物医用材料还待发展

活性生物医用材料是一类能在材料界面上引发特殊生物反应的材料。这种反应致使组织和材料之间形成化学键合。这一概念是在 1969 年由美国人 L. Hench 在研究生物玻璃时发现并提出的,进而在生物陶瓷领域引入了生物活性概念,开创了新的研究领域。经过三四十年的

发展,生物活性的概念在生物医用材料领域已建立了牢固的基础。如 β 磷酸三钙可吸收生物陶瓷等,在体内可被降解吸收并为新生组织所代替,具有诱出特殊生物反应的作用;由于羟基磷灰石是自然骨的主要无机成分,故将其植入体内不仅能传导成骨,而且能与新骨形成骨键合,当在肌肉、韧带或皮下种植这一成分时,能与组织密合,无炎症或刺激反应。生物活性材料具有的这些特殊的生物学性质,有利于人体组织的修复,是生物医用材料研究和发展的重要方向。

(4)生物医用金属材料的开发势在必行

金属生物材料的发展相对比较缓慢,但由于金属材料具有其他材料不能比拟的高机械强度和优良的抗疲劳性能,目前仍是临床上应用最广泛的承力植入物。目前,对金属生物材料的研究热点集中在镍钛合金和新型生物医用钛合金两个方向。金属生物材料的发展方向在于用生物适应性优良的 Zr, Nb, Ta, Pd, Sn 合金元素取代钛合金中有毒性的 Al, V 等;另外,可被体液腐蚀吸收的生物医用镁合金的研究刚刚起步。

(5)材料表面改性的新方法和新技术还应探索

表面改性研究是以大幅度改善生物医用材料与生物体的相容性为目标。生物相容性包括血液相容性和组织相容性,是生物医用材料应用的基本要求。除了设计、制造性能优异的新材料外,通过对传统医用材料进行表面化学处理(表面接枝大分子或基团)、表面物理改性(等离子体、离子注入或离子束)和生物改性是有效途径。材料表面改性的新方法和新技术是生物材料研究的永久性课题。目前流行的一些材料表面改性新方法包括等离子体表面改性、离子注入表面改性、表面涂层与薄膜合成、自组装单分子层、材料的表面修饰等。这个领域已成为生物材料学科最活跃、最引人注目和发展迅速的领域之一。

(6)介入治疗材料研究异军突起

介入治疗是指在医学影像技术(如 X 射线透视、CT、超声波、核磁共振)引导下,用穿刺针、导丝、导管等精密器械进入病变部位进行治疗。介入治疗能以微小的创伤获得与外科手术相同或更好的治疗效果。介入治疗材料包括支架材料、导管材料及栓塞材料等。

置入血管内支架是治疗心血管疾病的重要方法,当前冠脉支架多为医用不锈钢通过雕刻或激光蚀刻制备,在体内以自膨胀、球囊扩张式或扩张固定在血管内壁上。虽然经皮冠状动脉介入性治疗取得较好的效果,但术后 6 个月再狭窄发生率较高(约 30%),是介入性治疗面临的重要问题。近年来的研究方向有药物涂层支架、放射活性支架、包被支架、可降解支架等。

管腔支架大多采用镍钛形状记忆合金制备,有自膨胀和球囊扩张式两类,主要用于治疗晚期恶性肿瘤引起的胆道狭窄,晚期气管、支气管或纵膈肿瘤引起的呼吸困难、支气管良性狭窄等;不能手术切除的恶性肿瘤引起的食管瘘及恶性难治性食管狭窄等。制作导管的材料有聚乙烯、聚氨酯、聚氯乙烯、聚四氟乙烯等。

导管外层材料多为能够提供硬度和记忆的聚酯、聚乙烯等,内层为光滑的聚四氟乙烯。栓塞材料按照材料性质可分为对机体无活性、自体材料和放射性颗粒三种。理想的栓塞材料应

符合无毒、无抗原性,具有良好相容性,能迅速闭塞血管,能按需要闭塞不同口径、不同流量的血管,易经导管运送,易得,易消毒等要求。更高的要求是能控制闭塞血管时间的长短,一旦需要可经皮回收或使血管再通。常用栓塞材料包括自体血块、明胶海马、微胶原纤维、胶原皱聚物等。

(7) 血液净化材料重在应用

血液净化是采用过滤沉淀或吸附的原理,将体内内源性或外源性毒物(致病物质)专一性 or 高选择性地去除,从而达到治病的目的,是治疗各种疑难病症的有效疗法。尿毒症、各种药物中毒、免疫性疾病(系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎)、高脂血症等,都可采用血液净化疗法治疗,其核心是滤膜、吸附剂等生物医用材料。血液净化材料的研究和临床应用,在日本和欧洲成为了生物医用材料发展的热点。

(8) 复合生物医用材料仍是开发重点

作为硬组织修复材料的主体,复合生物医用材料受到广泛重视。它具有强度高、韧性好的特点,目前已广泛应用于临床。通过具有不同性能材料的复合,可以达到“取长补短”的效果,有效解决材料的强度、韧性及生物相容性问题,是生物医用材料新品种开发的有效手段。提高复合材料界面之间结合程度(相容性)是复合生物医用材料研究的主要课题。根据使用方式的不同,该领域研究较多的是合金、碳纤维/高分子材料、无机材料(生物陶瓷、生物活性玻璃)/高分子材料的复合研究。

(9) 口腔材料仍在发展

口腔材料学是口腔医学与材料学之间的交叉学科,其品种及分类方法很多,可以分为口腔有机高分子材料、口腔无机非金属材料、口腔金属材料、口腔辅助材料;也可分为烤瓷材料、种植材料、充填材料、黏结材料、印模材料、耐火包埋材料。近年来组织工程技术在口腔临床中开始应用,主要是膜引导组织再生技术、牙周外科治疗和即刻植入修复中的应用。口腔材料中的生物化仿生材料尚待今后的研究和探讨。陶瓷材料脆弱的挠曲强度一直困扰着牙科医生和患者。而牙科修复学中颜色的再现问题是影响牙齿及修复体美观的一个重要因素。因此牙科陶瓷技术正沿着克服材料的脆性,精确测定牙的颜色并提供组成与性能稳定的陶瓷材料的方向发展。

(10) 生物相容性评价标准在不断改进和发展

新的生物相容性内容的研究对材料的生物学评价提出新的要求,除了目前的 ISO10993 系列标准外,新的评价方法将从以下几个方面展开:

- ① 生物医用材料对人体免疫系统的影响;
- ② 生物医用材料对各种细胞因子的影响;
- ③ 生物医用材料对细胞生长、凋亡的影响;
- ④ 降解控释材料对人体代谢过程的影响;
- ⑤ 智能材料对人体信息传递和功能调控的影响;

⑥药物控释材料、净化功能材料、组织工程材料的生物相容性评价。

1.4 生物医用材料对人体的生物学反应

理想的生物医用材料应该是对人体无毒性、无致敏性、无刺激性、无遗传毒性和无致癌性等不良反应。因此,了解生物医用材料对人体的生物学反应就显得至关重要。这些反应主要包括组织反应、血液反应及免疫反应。

1.4.1 生物医用材料的组织反应

组织反应是指局部组织对生物医用材料所发生的反应。组织反应是机体对异物入侵产生的防御性反应,可以减轻异物对组织的损伤,促进组织的修复和再生。然而,组织反应本身也可能对机体造成危害。根据病理变化的不同,可以分成以渗出为主的组织反应和以增生为主的组织反应。

(1)以渗出为主的组织反应

以渗出为主的组织反应多见于植入初期和植入材料的性质稳定等情况,常以中性粒细胞、浆液、纤维蛋白原渗出为主。如植入物周围组织出现中性粒细胞聚集;长期植入的、稳定的材料周围,可由于纤维蛋白原的渗出而出现纤维囊。

(2)以增生为主的组织反应

以增生为主的组织反应多见于植入物长期存在并损伤机体的情况,常以巨噬细胞为主,也可见淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞,并伴有明显的组织增生,可逐渐发展为肉芽肿或肿瘤。

在使用生物医用材料的过程中,由组织反应引起的两种严重的并发症是炎症和肿瘤。炎症包括感染性炎症和无菌性炎症。感染性炎症可能是由于材料植入的过程中损伤组织,使病原体乘虚而入,也可能是由于植入物本身未经严格的消毒灭菌处理,成为了病原体的载体;无菌性炎症不是由于病原体侵入引起,而是由于影响机体内的炎症和抗炎系统的调节而引发的炎症反应。生物材料植入引起肿瘤是一个缓慢的过程,可能是由于材料本身释放毒性物质,也可能是由于材料的外形和表面性能所致。因此,在应用长期植入物之前,进行植入物的慢性毒性、致突变和致癌的生物学试验是十分必要的。

1.4.2 生物医用材料的血液反应

生物医用材料血液相容性包含不引起血液凝聚和不破坏血液成分两个方面。在一定限度内即使在材料表面张力的剪切作用下,对血液中的红细胞等都有一定的破坏(即发生溶血)。

由于血液具有很强的再生能力,随着时间的推移其不利影响并不显著。然而如果在材料表面有血栓形成,由于有累积效应,随着时间的推移,凝血程度越来越高,就会对人体造成严重的影响,因此,材料在血液中最受关注的是其抗凝血性能。材料与血液接触导致凝血及血栓形成的途径如图 1.1 所示。正常人体心血管系统内的血液保持液体状态,环流不息,并不发生凝固。当医用材料与血液接触时会引起血液一系列变化。首先是血浆蛋白在材料表面的吸附,依材料表面结构性能的不同,在 1 分钟甚至几秒钟内,在生物材料表面就会产生白蛋白和球蛋白以及各种蛋白质的竞争吸附,在生物材料表面形成复杂的蛋白质吸附层。当生物材料表面吸附 γ 球蛋白、纤维蛋白原时易于使血小板黏附表面,进而导致血小板变形聚集,引发凝血。蛋白表面也可引起红细胞的黏附。虽然红细胞在凝血中的作用仍然不十分清楚,但是如若红细胞发生细胞膜破裂,即出现溶血,红细胞释放的血红蛋白和二磷酸腺苷(简称 ADP)(促进血小板聚集的物质),可以引起血小板的黏附、变形和聚集,进而导致凝血。

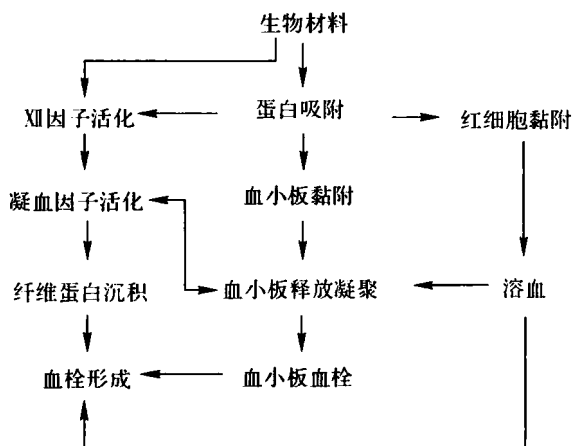


图 1.1 凝血机制^[4]

抗凝系统包括抗凝和纤溶作用。抗凝作用主要是通过一些抗凝因子(如抗凝血酶Ⅲ、肝素)来实现;纤溶过程包括纤溶酶原转化为纤溶酶,纤溶酶降解纤维蛋白。

血栓形成是常见的生物医用材料植入引发的局部血液循环障碍。内皮细胞的损伤、血流动力学的改变和血液的高凝状态,其中任何一个因素都可以导致血栓形成。完整的内皮细胞可以通过表达肝素样分子与抗凝血酶Ⅲ结合使Ⅱa,Ⅹa,Ⅸa失活,合成 PGI_2 , NO, ADP酶,抑制血小板聚集及合成tPA,使纤维蛋白降解等作用抑制血栓形成。血流动力学的改变可以诱发血栓形成。正常血流是分层流动的,当血流减慢或层流被破坏时,血小板与内膜接触并被激活,凝血因子也可以在局部聚集。当处于创伤、手术等情况时,血液的凝血系统亢进和(或)抗凝系统减弱也可导致血栓形成。