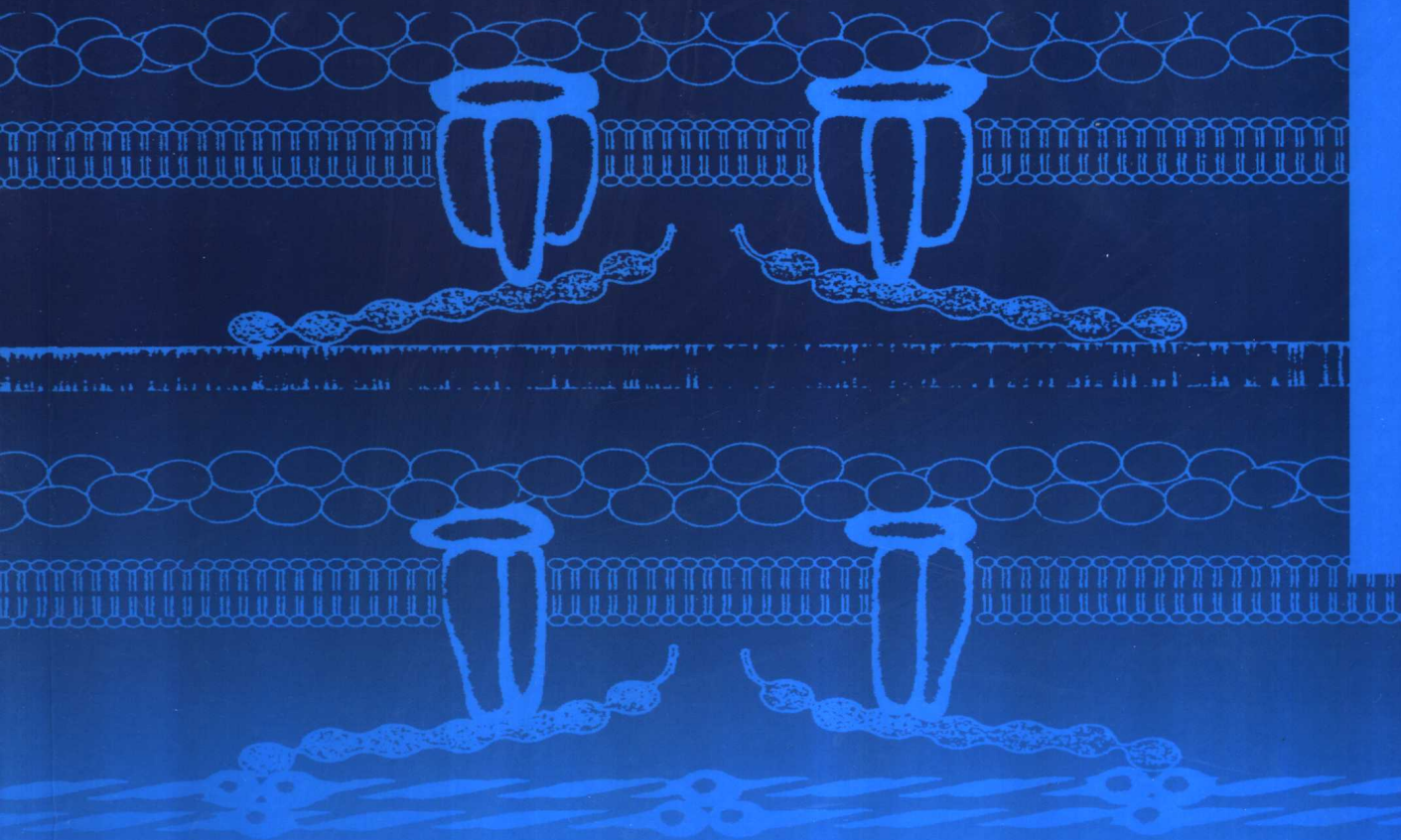


高等学校教材

生物材料概论

张超武 杨海波 编著



化学工业出版社
教材出版中心

高等学校教材

生物材料概论

张超武 杨海波 编著

(京) 新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

生物材料概论/张超武, 杨海波编著. —北京: 化学
工业出版社, 2005.12

高等学校教材

ISBN 7-5025-7987-7

I. 生… II. ①张…②杨… III. 生物材料-高等学
校-教材 IV. Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 148725 号

高等学校教材

生物材料概论

张超武 杨海波 编著

责任编辑: 杨 菁 陈 丽

文字编辑: 焦欣渝

责任校对: 陈 静

封面设计: 于 兵

*

化学工业出版社 出版发行
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询 (010) 64982530

(010) 64918013

购书传真 (010) 64982630

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

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 16 字数 382 千字

2006 年 1 月第 1 版, 2006 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7987-7

定 价: 29.00 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

前 言

生物材料是生物医学工程的重要基础。随着科学技术的迅猛发展和人们生活水平的日益提高，生物材料的研究和使用逐渐形成了一门独立的学科——生物材料学。它是研究医用材料（特别是植入人体内材料）的性质、结构、使用性能及其在特定生理条件下与人体组织相互作用，引起生物理化特性变化的专门学科。

生物材料学是生物医学与材料科学的交叉学科。生物材料的制造、成型加工、镀膜涂层以及分析测试方式是决定生物材料成功应用的关键技术，而生物材料的成功应用还建立在对人体器官及结构、生理环境等医学知识的认识和掌握之上。只有医务工作者掌握材料科学领域的相关知识，而工程技术人员熟悉医学知识，才能更深入地研究和开发利用医学领域内所需的各种材料。

现代材料研究的四大要素是：结构与成分；性质与现象；合成与加工；使用性能。生物材料的研究和使用也要从这四大要素出发去改进已有材料和发展新材料。生物材料多种多样，按材料组成和性质可分为医用金属材料、医用高分子材料、生物陶瓷材料和生物医学复合材料。这些种类的材料以各种形态应用于人体，或起修补、修复作用，或充当人工假体，或发挥其他治疗作用。而要使生物材料在医学领域发挥充分有效的作用，就需要对其进行设计、制备与加工以及使用状况的研究。只有这样生物材料才能得到不断发展，也才能带来相关医学研究课题的突破。这就是编著本书的根本出发点及其主线。

本书内容涉及材料科学与医学领域的相关知识，在理论分析的同时结合了前人大量分析总结的试验研究结果。该书主要内容包括：生物材料的发展史及其应用前景；骨的物理性质和生理学特征；生物材料与生理环境的相容性；外科医学使用的各种生物材料；假体、人工关节的镀膜与涂层；假体的设计与制备；植入假体的固定；假体、人工关节的临床应用；人工关节机械性能试验；生物材料测试方法的国际标准。

本书的目的在于能够使读者了解国内外生物材料的研究进展及其在医学领域的运用，为医学工作者合理利用生物材料提供了参考依据。同时也起到抛砖引玉的作用，特别是对生物材料的具体应用、制造及性能测试的介绍为研究者深入研究并开发新的生物材料提供了系统性的帮助。

本书由张超武统稿。第一章、第十章由杨海波编写；第三章~第五章、第九章由张超武编写；第二章、第六章~第八章由林营编写。

冯海涛、同小刚、安世武等同志参与了本书部分章节的文献收集及文字校对工作，在此表示衷心感谢！

生物材料学是一门重要学科，也是我国新发展的学科之一，涉及面广，参考资料较少。对本书中的不足之处恳请读者及同行斧正，以便及时修订。

编著者
2005.8

目 录

1 生物材料的发展史及其应用前景	1
1.1 发展史探寻	1
1.2 生物材料发展原因	2
1.3 生物材料在人体骨置换方面的发展	3
1.4 生物活性陶瓷在骨修复中的应用	9
1.5 生物陶瓷在整形外科领域中的应用前景	10
参考文献	11
2 骨的物理性质和生理学特征	12
2.1 骨的自然性质	12
2.2 骨生长和骨修复的一般机理	16
2.2.1 骨骼生长	16
2.2.2 骨的矿化机理	16
2.2.3 骨折的修复机理及骨组织对外来体的作用	17
2.2.4 破骨细胞的作用	20
2.2.5 矿化过程动力学探讨	21
2.3 骨移植	23
2.4 骨的物理学特性	24
2.5 骨的机械性能	26
2.6 骨的黏弹性行为	28
2.7 骨的组成特点	31
参考文献	35
3 生物材料与生理环境的相容性	36
3.1 生理环境的苛刻性	37
3.2 陶瓷与组织界面	37
3.3 正常伤口的治愈过程	38
3.4 人体组织对生物材料的响应	41
3.4.1 全身反应	43
3.4.2 并发症	43
3.4.3 细胞反应	44
3.4.4 炎症	47
3.4.5 细胞毒性	47
3.4.6 致癌性	52
3.5 血液相容性	53
3.5.1 影响血液相容性的因素	53

3.5.2	无凝血作用的表面	54
3.6	生物相容性试验	55
3.6.1	细胞培养方法	57
3.6.2	特殊类型的生物相容性	60
3.6.3	消除细菌感染的途径	62
3.7	生物相容性评价体系	63
	参考文献	65
4	外科医学使用的各种生物材料	66
4.1	金属植入材料	66
4.1.1	不锈钢	66
4.1.2	Co 基合金	67
4.1.3	Ti 和 Ti 基合金	68
4.1.4	齿科用金属	71
4.1.5	其他金属	73
4.1.6	金属植入物应用中存在的问题	73
4.2	生物医学聚合物	75
4.2.1	天然生物聚合物	76
4.2.2	可降解合成聚合物	78
4.3	碳素材料	88
4.3.1	玻璃碳	88
4.3.2	碳涂层	88
4.3.3	热解碳	89
4.3.4	碳纤维	89
4.3.5	碳素材料的机械性质	89
4.3.6	碳素材料的生物相容性及应用	90
4.4	生物玻璃	92
4.4.1	生物玻璃及其与骨键合的机制	94
4.4.2	生物玻璃陶瓷及其与骨键合的机制	96
4.4.3	生物玻璃的制备	97
4.4.4	生物玻璃的活性控制	98
4.4.5	用于修正生物玻璃涂层性质的物质	100
4.5	生物陶瓷材料	102
4.5.1	氧化锆	103
4.5.2	氧化铝	105
4.5.3	二氧化钛	106
4.5.4	氮化硅	107
4.5.5	碳化物和氮化物	107
4.5.6	复合氧化铝陶瓷	108
4.5.7	Cerium 陶瓷	113

4.5.8	磷酸盐陶瓷	114
4.5.9	模制多孔生物陶瓷材料	122
4.5.10	多孔生物材料的其他制备方法	125
	参考文献	127
5	假体、人工关节涂层	129
5.1	支撑体材料的选择	129
5.2	生物惰性涂层材料	129
5.2.1	氧化铝涂层	129
5.2.2	氧化钛涂层	130
5.2.3	氧化锆涂层	131
5.3	生物活性涂层材料	131
5.3.1	生物活性涂层的制备方法	131
5.3.2	生物活性涂层失效的主要原因	135
5.4	涂层材料性能的评价	135
5.5	涂层材料的发展	137
	参考文献	137
6	假体的设计与制备	139
6.1	承载关节应力分布初探	141
6.2	生物陶瓷断裂行为的分析	144
6.2.1	陶瓷体微裂纹的扩展	149
6.2.2	时间效应	149
6.2.3	统计分析	151
6.2.4	裂纹大小和气孔率的影响	152
6.3	假体材料的主要制备方法	152
6.4	生物陶瓷假体的机械设计	154
6.5	假体的成型方法	154
6.5.1	陶瓷成型加工的方法	157
6.5.2	陶瓷精加工的特点	157
6.5.3	陶瓷研磨加工所用的材料	158
6.5.4	氧化铝陶瓷股骨头成型加工的工艺步骤	158
	参考文献	159
7	植入假体的固定	160
7.1	概述	160
7.1.1	假体松动及发生概率	160
7.1.2	假体松动的原因	161
7.1.3	引发假体松动的机理	162
7.2	假体固定方法	166
7.2.1	机械固定法	166
7.2.2	生物固定法	171

7.3	植人体或骨与组织的界面	174
7.3.1	植体表面与组织成键时成骨细胞的活动	177
7.3.2	生物活性陶瓷和惰性陶瓷的比较	180
	参考文献	184
8	假体、人工关节的临床应用	186
8.1	膝关节置换	186
8.2	髋关节置换	186
8.3	心血管材料及植人体	191
8.4	牙植体	193
8.4.1	牙植体在机体内的试验	197
8.4.2	磷酸盐牙植体	202
8.4.3	牙陶瓷	204
8.5	耳植体	209
8.6	人工充填材料	210
	参考文献	211
9	人工关节机械性能试验	212
9.1	一般原理	212
9.2	人体髋关节和膝关节承载及运动分析	212
9.3	磨损测量设备	213
9.4	关节模拟装置	214
9.5	粗糙度测量	217
9.6	断裂负载的测量	218
9.7	硬度试验	219
9.8	疲劳试验	219
9.9	对植体或缝合部位进行无线电遥测的装置	220
	参考文献	221
10	生物材料测试方法的国际标准	222
10.1	标准化试验机构的分类原则	225
10.2	生物相容性试验的特别评价方法	226
10.3	骨与植体界面的评价方法	228
10.4	生物材料机械性质试验概要	229
10.5	假体试样规格的标准化	230
10.6	对植体材料植入行为的评价实例	231
10.7	微观结构检测	232
10.8	材料摩擦行为评价	233
10.9	测量成品在疲劳磨蚀性的试验	234
10.9.1	股骨头的置换	235
10.9.2	膝关节取代	236
10.10	生物材料机械强度的测量	236

10.11	生物材料抗压强度的测量	237
10.12	生物材料抗折强度的测量	237
10.13	生物材料弹性和滞弹性变形的测量	239
10.14	生物材料耐化学腐蚀性的测量	240
10.15	生物材料的硬度测试	241
10.16	一些生物材料制品的质量检测	241
10.16.1	螺钉抗扭能力的测试	241
10.16.2	抗压强度	241
10.16.3	生物陶瓷髓白	243
10.17	一些与热膨胀系数相关的问题	243
	参考文献	244

1 生物材料的发展史及其应用前景

1.1 发展史探寻

应用某些材料作为外科植入体的历史由来已久。据报道，早在公元前就有为修复严重损坏的人体部分而进行部分骨取代的先例，当时主要采用青铜或黄铜将断裂的骨件连接起来。这种手术成功的概率很小，只有当铜完全溶解且骨折处愈合后，过剩铜离子在人体内循环引起的毒性完全被克服的情况下才能保证手术成功。

尽管这种植入技术成功的可能性不大，但是先前实践者认为引入外来材料弥补骨损伤的办法是可行的。众所周知，早在印加文明时代就进行过一些类似的手术，有些甚至是极端精细的手术，其中就包括在除去骨碎片的原位置上植入外来体。然而直到19世纪中期以后科学研究才发现比青铜或黄铜更适合作为植入体的其他材料，与此同时形成了相应的科学体系。医学的逐渐发展，使得研究者不断设想利用各种外来材料进行修复人体部件的尝试，随后整形外科受到此方面的启发，研究出了新的植入体材料，这些材料有效地取代了在此之前被人们认为的唯一可以被应用的植入材料。在一条合理研究路线（即生物相容性）的指导下，1880年Gluck根据象牙和人体骨组成的相似性，曾经采用象牙假体作为植入体，同时用松香基水泥作为固定物成功地进行了一次骨移植手术。

4年后Pean第一次尝试用金属插补术进行髌关节整形，自此以后对外来体与肌体组织相容性的研究迅速展开，异体内植的实验和尝试也以同样的速度发展。1902年Jones在植入体关节两头装上了金的关节囊，取得了维持植入效果长久不失效的巨大成就。于是新的研究理念出现了，即为了获得成功的移植需要采用化学上更惰性、更稳定的材料。

到1915年人们一反常规概念，已经着手进行火焰喷涂玻璃熔体基材的研究，但随后这一研究便销声匿迹，这是因为在当时很难找到设备来喷涂熔融态玻璃。1923年Smith Peterson提出了更完善的计划，使得此方面的研究朝着更实际、更稳定的关节固定方法迈进了一大步。起初他使用玻璃外壳作为植入体，但经实践证明玻璃外壳非常脆弱；随后他将研究方向转向一种明胶（今天在市场上已无销售），但这种明胶具有极强的组织反应性；最终他发现了活合金（即商标名为维塔利姆高钴铬钼的耐蚀耐热合金）。与当时使用的所有材料相比，这种材料表现出更好的力学性能和化学惰性，因此成为当时该领域的首选材料。

1938年Bives-Wills制备出了活合金假体，1939年Bursth也制备出了该活合金假体并采用自发聚合的甲基丙烯酸甲酯固定。此方面的研究状况在1960年以前基本维持不变，这是因为研究者已经逐步认识到由于后期金属会产生腐蚀现象，由此而导致的金属与金属之间的接触是有害的。

在髌关节头和髌臼间进行金属与金属偶联的同时，1948年Merle D'Aubigné开始引入聚丙烯股骨头进行关节固定。随着这种假体的出现，股骨头植入体的物质开始改变。1961年Müller设计出一种偶联系统，其球壳是由聚四氟乙烯制成的，然而这种材料与人体组织不相容。

接下来的十年中,研究者根据对植入体几何形状、定位和材料的研究在髌臼的设计方面取得了显著的进展。20世纪50年代早期引入并投入使用的聚乙烯在60年代末期得到了广泛的应用。然而,Lavor-Grin对几内亚猪进行的试验结果发现塑料(包括高密度聚乙烯)也有致癌作用,这个结果引起了人们对这种在整形外科中普遍使用的材料的长久相容性产生置疑。因此,1972年Boutin决定将目标转向无特殊生物缺陷的材料,并将研究集中到 Al_2O_3 、 ZrO_2 和钙铝酸盐这些物质,他研制出致密烧结 Al_2O_3 假体并将其用于试验产生了极好的效果,以至于人们开始研究能否用这些材料进行永久性植入。

Nicolini于1973年开始对玻璃陶瓷展开了一系列试验,这些玻璃陶瓷表现出比其他已经使用的大多数材料更好的性能,但是当时使用骨水泥进行假体与骨部分的黏结,因此玻璃陶瓷植入体由此而引起的有害反应是很显著的。1970年Charnleg的研究发现甲基丙烯酸甲酯在聚合过程中产生的热量可能使温度上升 $80\sim 90^\circ\text{C}$,而蛋白质开始变性的温度是 56°C 。骨水泥的另一有害反应是对细胞产生毒性。Huffmann和Hullinger分别于1955年和1962年证实了在这种水泥混合物中有病原体产生,这种病原体可与脂肪的凝聚循环发生药物毒性发应,且这种病原体和混杂在混合物中起催化剂作用的叔胺在血流中运行是很危险的,会扰乱血清中脂肪的乳化平衡。因此整形外科医生在实际操作中不再采用骨水泥固定技术将是进一步改进假体植入手术质量的大方向。

对于采用无水泥固定植入体的操作,或为了产生立刻黏结的效果可引入一些其他材料,以避免产生不良结果。这种材料是非惰性的,具有生物活性,且适合于诱发自然固定。这种材料可以是像羟基磷灰石这样的物质,或是一些对有机体产生良性反应的生物活性玻璃。

生物活性玻璃制造技术是由Hench和Brömer等研究人员于1971年开创的。现在研究者对他们制造的这种玻璃的组成进行了调节以期能将此材料用于金属假体表面的涂层,希望能达到诱导植入体自然固定而不损失金属材料良好力学性能的效果。研究者目前对短期内植入的髌关节假体的研究集中在制备髌臼杯和 Al_2O_3 柱头并用生物活性玻璃对金属柱体进行涂层处理。

1.2 生物材料发展原因

人类进入工业化时代以来,进行矫形手术的人数迅猛增加。

在道德规范方面,人们对自己生存权的认识不仅改善了大家的生活条件,而且引起了社会和医疗安全领域的进步,同时也使那些先天畸形的人燃起了能够予以修复的希望,以改变过去较低的生活水准。鉴于这一原因,为消除或改善缺陷而进行的外科手术越来越多,并且此研究正朝着尽可能地修复或重建损坏或缺少的肢体部分的方向发展。

干扰人体的生理功能总是被认为是破坏自然完整体的主要因素,因此有时予以限制。生命的概念长期以来是与生物再生能力相联系的,但是这种概念更适合从机体功能与思想推理功能考虑,而不仅仅只是从神学观点考虑。拉丁讽刺诗人朱文纳尔的名言“健康的心智来自于健康的身体”概括了这种二分法。然而毋庸置疑,人们表现自己的能力取决于所有机体功能,包括肢体功能,上述完整体概念往往会限制人们对生物活动的积极有效的理解,而这种对生物活动的理解对于引入植入体到人体内的有着重要意义。

当外来物质引入机体组织时,在机体和外来物间就会发生生理反应。这种生理反应是通过生物化学链为媒介来实现的。这一生化链反应通常是未知的,需要较长时间,而且在许多

情况下同化吸收了外来物。只要引入体保持其原来特性生物响应就会连续发生。消除异物并不需要破坏其结构，而是可以通过其他抗体蛋白质或其本身变质而使其惰性化，这两种反应也是持续进行的。活体组织具有反应性，反应的每一阶段即是长链中的一环，每一环可定义为马尔科夫过程，此过程不仅取决于原始状态而且也取决于先前所有连续反应的发展状态。

在人类历史上外科领域的研究总是可以获得人们的广泛支持，这是因为它总是遵循全球范围内所有人广泛接受的哲学准则，即每个人的生命必须受到保护（即使这一概念受到现代战争的冲击，与部分人对其他集体人的命运缺乏关心的原则相悖离）。随着人们掌握的自然知识不断更新，好奇心和必要性使得人们在对外部世界的了解中积累了一些有效的准则，并以此了解自己的属性，这一过程中人们建立了控制论的概念。这一富有成果的科学分支建立的目的是从高度专门化的生物形态中的某些典型系统中复制或传递出一些机械和逻辑（有时是很复杂的）的功能。这一学科尽管受到伦理和神学方面的抵制，但最终还是盛行起来了。人体功能可与一台机器的功能相比拟，这一概念丝毫没有减弱人的道德潜力、感情或自身的愿望。

某些“智者”有时未免会作出严重的错误判断，这些人相信在动物脑系统这种复杂的结网模型上通过无限反复可建立逻辑功能而实现某种智能形式，这实际上是不可能实现的。神经系统不但能在未知因素刺激下反应而且能在逻辑中心（神经元）之间建立自然相互连接，并自身编制程序，这一点是无论多么完美的逻辑机器都做不到的。这是因为机械的结构从一开始就存在一种固定不变的运行方式，且其运行依靠从外部输入的程序。任何机械都不可能依靠自己的创造性进行运行。制造这些机械的人再现了一种被动系统，人们一旦理解了人体这架机器可以被复制而可以不损害其创造性的决定，就会设想是否能够对自身的某些部分进行置换，且在遵守人体逻辑系统规划条件下进行一些器官的取代。控制论已经间接提出了在外科上对人体进行干预以解决一些除此办法不能解决的，甚至包括器官退化等一系列问题。

于是在这个问题上又出现了新的疑惑，即器官置换是否会改变主体的个性。可以确信的是对那些不对感情和道德观的确立起决定性作用但对感情和道德的表现必不可少的器官进行取代甚至是完全取代，在任何情况下也不会改变人的个性和本性，反而因为重新获得原来由于器官缺损而丧失的功能，改善了人的心理状态。

就骨置换而言，已经证实人体能接受某些材料为自身的组成部分，人体可以视这些材料如同本身自然生成的一样。这一事实使人们相信当人体需要引入合成材料代替原有部分，不会产生任何道德或生理问题。

1.3 生物材料在人体骨置换方面的发展

当一台机器的某个零件破坏、磨损或不能再使用时，通常采用新零件取代原有零件来恢复机器本来的功能，这一概念也可延用于人体。但是将这一概念用于人体情况下时重要的是要从思想上意识到被取代部分不仅是一种零部件的问题，而且取代的问题属于整个人体。鉴于这一原因进行人体骨取代的指导思想必须十分清楚，必须考虑到涉及人体功能的取代材料的各个方面可能存在的种种因素。一方面是组成置换体的各种物质的性质，另一方面是置换体表现出来的模拟功能的质量。一般说来，凡是能够取代人体的某个部分的物质就叫做“生

物材料”。1982年 Galletti 和 Boretos 在美国国立卫生研究院的共识研讨会上依据生物材料的临床应用给生物材料这一术语赋予了更精确的定义：任何除了药物以外能够作为整体或系统的一部分被使用一段时间且能够医治、增添或取代任何人体组织、器官功能的物质或物质结合体，包括人工合成的或天然的材料。1986年在英国切斯特举行的欧洲生物材料研讨会上对这一定义讨论出现了严重分歧，讨论结果一致同意使用以下这一新的简单定义：生物材料是与生物系统起作用的医疗物件的非生命材料，它的一个同义术语是“生物医学材料”。这些定义都含有“材料”这个词，表明生物材料是可以加工成具有特定的形状和结构的物质，可以是生命体物质也可以是非生命体物质。生命体材料为取自于一个或几个生物体的细胞、细胞群或组织，包括皮肤、骨头、角膜甚至是整个器官，例如肝和心脏。生命体材料一般是在生物体刚死后取出的。在临床应用中生命体材料总是被移植，而非生命体材料不同，由非生命体材料制成的装置并被放置在人体内叫“植入体”或“植入性器件”，任何由一种或几种生物材料制成的医学装置只要其可以放置于体内或全部（或部分）埋植在上皮表面下，并在此部位能够保持相当一段时间都属非生命体材料范畴。

“外科植入体”这一术语经常用来表示一种借助外科手术放置到所需部位的种植体，植入物件一般也被称成“内假体”或“可植入假体”。其实“假体”本身比“植体”有更严格的定义，假体可被定义为取代肢体、器官或组织的物件。这一术语既可以表示内移植体（也叫做“内假体”，即物理上取代某一器官或组织，并完全含在体内的移植体）；也可表示外部装置，叫做“外假体”，它是完全装在外部的。

周围组织对外科植入体的响应是很重要的，这是生命系统对某一材料出现时所引起的反应，为此下列对生物材料的严格定义也许更适用：“一种可用于医学目的且并不与生命系统发生有害反应的非生命性材料”。当与生命系统不发生任何相互反应时，这种材料称之为“惰性材料”或“生物惰性材料”。然而完全具有这种行为的材料实际并不存在。即使是一些惰性很强的材料也会产生十分微弱的相互反应。植入后的材料会发生一些可引起性质变化的反应，其中一些重要的典型反应是：①生物降解，即借助于特殊的生物和生化活动使材料逐渐解体；②生物吸收，即通过细胞活动（直接地通过噬菌作用或间接通过酶的作用）或通过材料在生物环境中连续的离子扩散造成溶解来实现排除植入材料的过程；③生物活性，即用来诱导特殊生物活动的材料（称之为生物活性材料）的行为。当生物材料被植入到人体内时就会在临近部位引起发炎反应，而且周围组织开始自我调整以获得恢复自身的功能和活动。细胞和体液成分也流入并参与纤维细胞反应（纤维细胞是专门连接各器官组织的细胞），正如从活细胞侧面观察到的一样，这些反应彼此干扰，整个过程就构成了生物动力学。生物动力学包括了一系列修正缺损和条件控制的生物化学、生物物理和生理的反应动力过程，动力学过程经历的各个阶段列于表 1-1。

表 1-1 植入外来体时引起的生理反应动力学过程的初始阶段

功 能	媒 介	活 动	反应时间
浓度梯度	离子	交换	立即反应
表面活动	蛋白质	反应覆盖	几个小时
同化作用	细胞	母细胞	几天

局部受伤产生的直接后果是使微脉管系统经受相当大的变化，这些脉管膨胀扩张并充满

过多血流。由于周围组织水分的损失而使这些血液变得越来越黏稠，此处血液逐渐停止流动并很快凝结，同时白细胞和血清蛋白穿过血管壁进入周围组织。这些过程的发生以及所引起的渗透性的变化是通过组胺、血清素、前列腺素和其他在受伤时很快释放到组织的物质来调节的。

在许多不同类型的白细胞中起主要作用的是中性白细胞、单核细胞和淋巴细胞。这些细胞与内皮表面会发生接触并立即粘在内皮表面上。白细胞一旦进入血管外的组织中就会迁移到指定部位执行其功能。这种迁移是有方向性的，并且是通过一种“趋化现象”的化学过程来完成的。这些细胞的主要功能中有一种吞噬作用，即防止微生物和外来颗粒入侵的作用（图 1-1）。这一过程首先是在外来微小体上产生一层物质（如免疫球蛋白），吞噬细胞的细胞表面有这种物质的受体，随后当吞噬细胞接触外来微体时就会吞噬掉外来微体。

如图 1-1 中的第二阶段所示，植入体内会产生生物材料与机体组织的界面，此界面其实是生物材料与血液的界面。因此开始阶段主要进行的是血液到植入体表面的蛋白质的吸收过程。此处至少有三种不同驱动力在起作用。首先从热力学观点看，热焓或熵变足以提供负的自由能变化使得蛋白质在生理条件下吸附到植入体材料表面的过程得以实现，吸收量可随着外来材料表面类型的变化而变化。据 Brash 和 Uniyal 于 1974 所作的报道，在稳定态条件下吸附到聚合物表面上白蛋白数量的变化范围为 $0.02 \sim 0.57 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，而纤维蛋白原吸附量变化范围为 $0.034 \sim 1.09 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。其次，蛋白质的极性与非极性矛盾状态易于集中在界面，而且与植入体材料的亲水性或憎水性有关。最后，蛋白质通常只有少量可溶并且对蛋白质的吸收量随其可溶性减小而增加。

细胞和植入材料表面间的关系与细胞在生理液中与材料接触时其本身蛋白膜的润湿性有关，而这种润湿性则与细胞膜（负电性）以及植入材料表面的胶体电荷有关。聚合物表面电荷可以是正电性的（例如含有羰基和磺基的聚合物），也可以是负电性的，玻璃和磷酸钙陶瓷一般显弱负电性。玻璃表面呈负电性的原因是基团在向外迁移时速度不同，正离子基团迁移速度快，而较大的负离子基团迁移速度慢。磷酸钙陶瓷表面之所以呈现负电性也许是因为其表面的亲水性吸引了带负电荷的羟基基团。

成骨细胞实际上是在植入材料表面迁移，它使植体表面呈弱电荷性（或正或负）并发生十分显著的形态差别。细胞黏附、分散以及迁移的不同机理受到细胞本身的制约，这些细胞会对它们所隶属的表面的粗糙和生理化学性质产生相应的反应。蛋白质在形态方面一定会存在着差别，这是因为蛋白质是由许许多多带有不同电荷的微小单元构成的，这些不同电荷的微小单元会在植入体表面产生不同排布的连接。

研究者已经观察到成骨细胞紧密接近负电性基体后易分泌细胞外基质，而成骨细胞接近

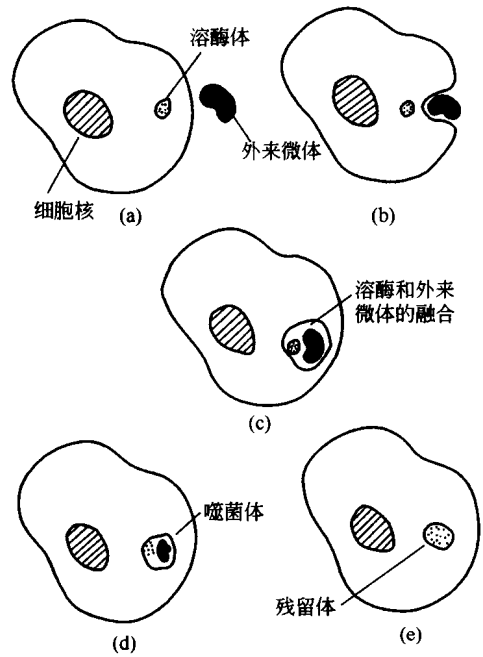


图 1-1 噬菌作用的过程

(a, b) 细胞吞掉了外来微体；(c) 颗粒与溶酶体融合；(d) 噬菌体消化掉颗粒，留下残留体 (e)

正电性基体时这种分泌就稍弱一些，这是因为正电性随后会防止这种分泌。对于生物材料取代骨的应用，成骨细胞紧密附着在生物材料上是必要的。为达到这种结果，可将细胞外基质直接放置于材料表面。这些细胞组织极易平置在正电性表面而远离负电性表面。这种诱导的游动效应不仅适应于与植入体材料直接接触的细胞层，而且会在细胞进一步生长过程中传递到以后各层。

当一种材料与组织接触时会发生一种局部主体响应。事实上可以观察到一种局部生物效应，即细胞弹起（巨噬细胞、纤维原细胞）、毛细管生长穿过胶原纤维蛋白创伤处、材料表面的细胞降解增加等。所述这些效应组成了所谓系统生物效应（SBE），即生物生理化学参数正比于三种函数：

$$SBE \propto f_1 f_2 f_3$$

f_1 取决于界面相互反应速率； f_2 取决于生物扩散，就是反应或交换产物转移的速率和机理； f_3 取决于生物刺激性，即生物活性和细胞活化能力。

界面反应包括蛋白质和植入材料间的生物化学反应、生理液和材料间的化学反应和材料的溶解。界面反应能够导致材料的降解。当无机材料与组织接触特别是与软组织接触时就会以不同的速率释放出许多离子，释放速率取决于材料的化学稳定性。对于高耐火度材料，例如 Al_2O_3 或 ZrO_2 ，其释放速率为 $10^{-12} g/(m^2 \cdot d)$ ；对于其他材料释放速率为 $10^{-6} g/(m^2 \cdot d)$ ；对于金属合金针对其腐蚀速率的上限则离子的释放速度为 $3 \times 10^{-9} g/(m^2 \cdot d)$ 。这样在组织中就会观察到某些原子的浓度梯度，这些离子向组织内迁入时伴随着其他离子的反方向流动（特别是 H^+ ），以此来保持组织和植入材料的电中性。对于金属和金属合金来说氧化还原反应与这一过程相关。这种交换还能够改变包括蛋白质在内的组织成分的化学平衡，有些蛋白质（游离的或简单的）能够与外来材料表面相互作用产生蛋白质反应层。

外来离子的扩散机理依然还不清楚，设想这些离子与来自于组织的特殊蛋白质结合或螯合，然后随着淋巴流排向血管，这种基于活细胞的生物刺激过程很缓慢地进行。来自于破损血管的血液中的这些特殊的正常细胞进入组织，这样整个细胞和外来体的扩散过程就开始了，这些细胞叫做单核细胞，并且根据组织需要它们能转变成吞噬细胞，例如巨噬体等。这些巨噬体尺寸大约为 $25 \mu m$ ，并可根据其所属组织类型和所承担的任务而发挥其特殊作用。这些特殊巨噬体的主要功能是可以排出固体颗粒、血液和被吞噬细胞腐蚀的外来物质。如果吞噬细胞任务太繁重，则一些细胞就会融合在一起形成一个巨大的多核细胞；如果一个巨噬体不能通过吞噬细胞消化过程消化物质（如氧化硅颗粒、石棉等），巨噬体就会变得失去活性并通过淋巴循环回到血液中；但是如果未消化的颗粒太庞大，巨噬体就不可能发生自身转变，许多巨噬体和成纤维细胞就会聚集产生肉芽瘤。

受到受伤组织攻击的初始阶段干扰组织的完全是另一种细胞，叫破裂细胞，这些细胞是与一些特殊组织密切相关的多核细胞，例如在肝脏中被称为 Kupfer 细胞，在骨髓中称为网状细胞。这些细胞的来源不是十分清楚，有人认为这些细胞来自于特殊化巨噬体，但这一假设还没有得到任何试验的证明。这种细胞的主要作用是破坏外来体或死亡组织残迹，在骨组织中这些细胞叫做破骨细胞。这些细胞首先溶解蛋白质残片，此外还可以抗击固体碎片并试图使这些固体碎片脱矿化（骨组织中磷酸钙成分减少）。这种脱矿化作用是由于这些细胞的特殊形态造成的。

组织重建是依靠纤维原细胞完成的，在骨内则是通过成骨细胞实现的。成骨细胞能够分

泌矿化剂而它们本身则残留在骨膜（在与皮骨接触的一面）或骨内膜（沿骨内通道）中。当骨折断时，这些膜也被撕裂，结果在断口边有游离成骨细胞层，这些骨细胞能够参与骨的恢复。

电子显微镜已证明在胶原生成过程中，成骨细胞的结构与成纤维细胞很相似。成骨细胞在细胞外空间铺设成一种叫做成骨母体的物质，这种物质包含胶原原纤维和黏多糖成分，这种物质能够辨别各种成骨细胞并将它们彼此分开。在骨成形过程中这种物质包围成骨细胞并将其转变为成基本骨质。这样包含成骨细胞的每一个壁龛逐渐形成。成骨细胞一旦在分泌成骨母体过程中完成其功能就将转变成骨细胞。

以上过程进行的同时出现了钙化过程，即羟基磷灰石晶粒在胶原纤维中沉积的过程。这一过程赋予骨质鲜明的特征，换句话说就是形成所谓骨的矿化质成分。这一矿化过程目前人们还没有解释清楚，有人认为是通过成骨细胞产生的酶的活化和诱导作用来实现的，其机理仍在研究之中。Glinker 进行了一些实验室条件下的实验，指出矿化过程很有可能是有机母体在引导羟基磷灰石晶体的生长和分布过程中起主要作用。事实上研究者已经观察到人造胶原纤维可以诱导磷灰石从其饱和溶液中沉积，只要后者具有天然胶原纤维特有的周期性结构即可。

保持在骨上的细胞称为骨细胞，是修正了的成骨细胞，这些细胞是在其本身组成的骨基质中被自动捕获最后转变而来的。骨细胞从来不要靠渗入骨中的生理液生长，它们实际上是不活泼的，甚至在骨断裂处也是这样，但在某些特殊场合它们可以帮助破骨细胞发挥作用。

局部主体对植入材料的反应是决定系统反应产生的因素之一，这些因素是：

① 材料的改变 体积化学、表面化学、反应速率、表面光洁度、大小、形状、弹性性质、磨损残片等。

② 主体的改变 动物种类，如狗、猪、兔或人；性别；年龄；血统；插入部位；一般健康情况；药理状态等。

当一种材料植入骨组织中时就会发生类似于骨折正常恢复期的结构重建现象，但由于外来体的出现要进行一些修正。事实上，这种外来体的出现在图 1-1 所示的第三阶段（表面活动）中对确定骨对植人体响应方面是很重要的。图 1-2 所示三种情形是实际所发生现象的例证。

从图 1-2 可以观察到无任何生物材料相助的骨缺损痊愈过程。在此部位缺损的连接过程会自发并完全地进行。起初会在缺损处有一些渗出液（例如血栓），随后结构开始慢慢进行重组。在骨生成过程中，新骨可以直接从所存骨表面生长（骨传导）或从重建的组织内的独立部位生长。只要有适当的骨细胞（成骨细胞）和成长要素（骨传导），此过程就可发生，最终新的硬骨就会形成。尽管这段过程中不可避免地会出现干扰期，在此期间内既有骨矿物质生长区域也有未矿化的软连接组织的生长区域，但是能够以这种方式连接的缺损大小有一上限，超过此限度缺损部位将只被未矿化组织填充。

现在如果在骨洞中放一固体实物 [图 1-2 (b)]，那么愈合过程将在植人体和骨间的空间发生。如果这种间隔距离很小，将会有新骨形成的趋势。但这一过程会受到机械和化学因素的影响，在此期间将会有一愈合期，植人体和骨间的空间被一部分新骨和一部分纤维状未矿化组织所填充。在一些情形下缺陷处会完全被骨填充，这样最终就出现了骨和植入体的近

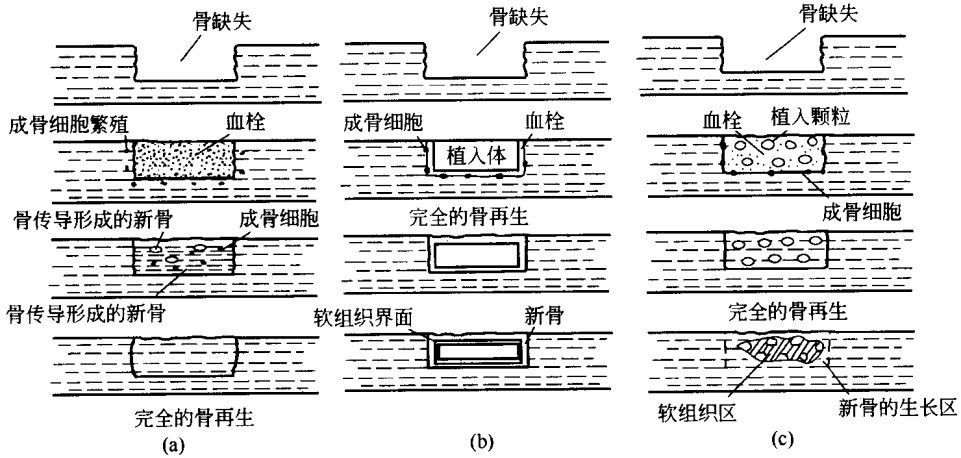


图 1-2 骨的愈合过程

(a) 任何一种植入体植入后的反应过程，最终导致骨的完全重建；(b) 单一植入体的引入可引起骨的完全重建或产生软组织界面；(c) 特殊植入体的引入可导致颗粒周围软组织区域骨的完全重建

距离接触。这是一个十分显著的矛盾，因为大多数材料并不允许这种接触，而是在植入体与骨之间出现软纤维组织界面。当然如果让植入体在骨中安全存留，以上情况就会产生严重的功能后果，有关对骨直接接触的反应将在以后的章节进行讨论。

如果不是将单块固体放进骨洞而是植入一些特殊物质，如图 1-2 (c) 所示，则会发生图 1-2 (a) 和图 1-2 (b) 两种过程的结合。事实上同时会发生几种变化过程，例如颗粒促进骨原质生成以使缺损处很快填充；较大缺损处将会填充骨而不是未矿化的软组织；或者颗粒具有中性效应，在它的周围会发生骨生长，但同时也有可能这些颗粒会阻止新骨的全部转变，促进纤维组织在其周围形成，所以材料的化学性质在确定某一过程的出现时起决定作用。

界面反应使新形成组织（尽管不必完全成熟）和植入材料间建立了相互作用关系，相互作用的时间和强度与植入体材料的性质相关。图 1-3 就四种材料的反应趋势作出了比较。时间坐标表示材料在骨中的植入时间。当材料植入其他组织内时，其间的相互变化趋势可以依次类推。

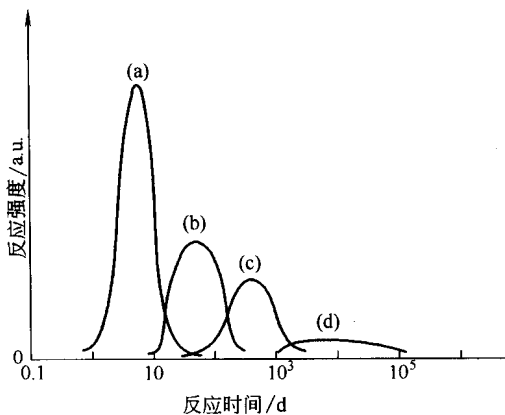


图 1-3 不同种类植入材料的反应趋势的对比
(a) 可降解生物材料；(b) 生物活性材料；(c) 一些生物基体材料（碳、金属等）；(d) 惰性材料

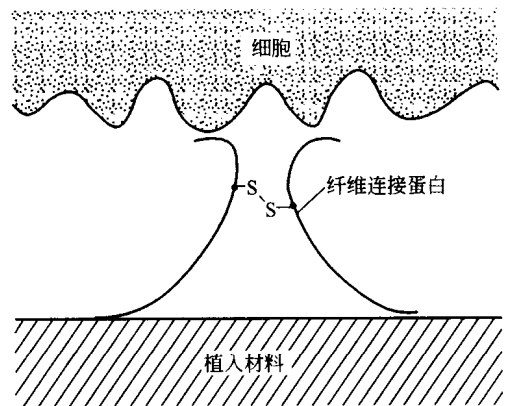


图 1-4 细胞通过纤维连接蛋白与植入材料间的黏结示意