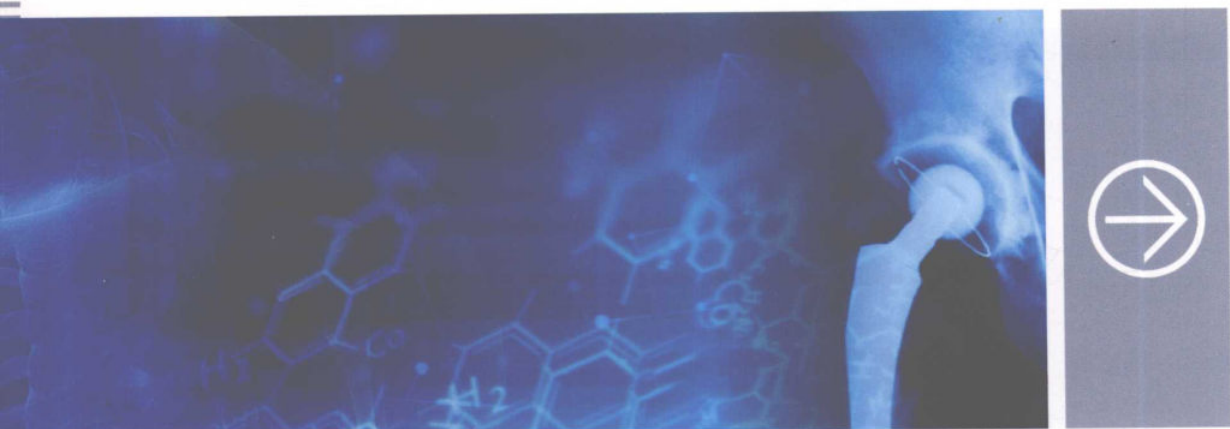


学术研究专著 · 材料科学与工程



纤维增强羟基磷灰石及其 生物复合材料

曹丽云 黄剑锋 王 勇 等◎著

XIANWEI ZENGQIANG QIANGJI

LINHUIISHI JIQI SHENGWU

FUHE CAILIAO

西北工业大学出版社

学术研究专著·材料科学与工程

纤维增强羟基磷灰石及其 生物复合材料

曹丽云 黄剑锋 王 勇 著
曾丽平 沈基显 郑 斌

国家自然科学基金(50772063)

陕西省自然科学基金项目(2005E109,08JK220,2005k114,SJ08-ZT05)

教育部博士点基金(20070708001)

教育部新世纪优秀人才支持计划基金(NECT-06-0893)

西北工业大学出版社

西 安

图书在版编目(CIP)数据

纤维增强羟基磷灰石及其生物复合材料/曹丽
云等著. —西安:西北工业大学出版社, 2019. 5
ISBN 978-7-5612-6480-5

I. ①纤… II. ①曹… III. ①纤维增强复合材料-研
究 IV. ①TB33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2019)第 077042 号

XIANWEI ZENGQIANG QIANGJI LINHUIISHI JIQI SHENGWU FUHE CAILIAO

纤维增强羟基磷灰石及其生物复合材料

责任编辑: 张珊珊	策划编辑: 雷 军
责任校对: 胡莉巾	装帧设计: 董晓伟
出版发行: 西北工业大学出版社	
通信地址: 西安市友谊西路 127 号	邮编: 710072
电 话: (029)88491757, 88493844	
网 址: www.nwpup.com	
印 刷 者: 兴平市博闻印务有限公司	
开 本: 787 mm×1 092 mm	1/16
印 张: 8.625	
字 数: 205 千字	
版 次: 2019 年 5 月第 1 版	2019 年 5 月第 1 次印刷
定 价: 38.00 元	

如有印装问题请与出版社联系调换

前 言

生物医学材料学的迅速发展为治疗骨缺损、制备功能和力学性能满足临床要求的新型骨修复材料提供了光明的前景。聚甲基丙烯酸甲酯(Polymethyl Methacrylate, PMMA)作为一种广泛应用的骨组织支撑材料,在骨-水泥界面易形成纤维组织,其生物活性较差。采用羟基磷灰石、生物活性陶瓷或自然骨粉等颗粒来增强聚甲基丙烯酸甲酯复合材料,所制备的复合材料具有很好的生物相容性和生物活性,但其强度很难达到要求。

提高羟基磷灰石等生物活性颗粒增强聚甲基丙烯酸甲酯复合材料的力学性能,纤维增强是一种很有效的方法。纤维增强纳米羟基磷灰石-聚合物复合材料作为一种全新人工骨修复材料,以高强度纤维和羟基磷灰石作为增强结构,聚合物作为基体,兼具优异的力学性能和生物活性,是目前各国重点发展和研究的关键材料之一。

通过近几年的研究,笔者对纤维增强纳米羟基磷灰石-聚合物基生物复合材料的制备工艺和性能评价有了较为全面的认识,在系统地总结陕西科技大学无机材料绿色制造及功能化应用创新团队关于纤维增强复合材料研究成果的基础上,编写了本书。

全书主要内容由曹丽云教授负责撰写,其他作者参与了部分内容的编写,并做了大量的图表和文字的整理工作。本书全面系统地介绍了生物复合材料的基础理论和发展概况,论述了碳纤维、玻璃纤维增强的羟基磷灰石-聚合物基生物复合材料、碳纤维或氧化锆纤维增强聚甲基丙烯酸甲酯-聚丙烯酸甲酯生物复合材料的制备工艺、表征方法以及其性能的评价体系,阐明了制备工艺条件对此类材料结构以及力学性能、生物相容性的影响规律。本书的研究内容可以作为相关科研人员的参考资料或者从事本领域学习和研究的研究生及本科生的教材使用。

在此,特别感谢为本书撰写提供较大帮助的曾丽平、沈基显和郑斌硕士,同时也对本书中所引用参考资料的作者表示衷心感谢!

鉴于生物复合材料的内容非常广泛,新型材料层出不穷,本书仅总结近几年本团队的研究成果和相关内容。由于水平有限,书中有所疏漏也在所难免,恳请大家批评指正。

曹丽云

2018年6月于西安

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 生物材料简介	1
1.2 生物材料的分类及基本性质	2
1.3 骨组织及人工骨修复材料简介	4
1.4 羟基磷灰石-聚合物骨修复材料	10
1.5 纤维增强体在生物复合材料中的应用	14
参考文献	16
第 2 章 纤维增强羟基磷灰石-聚合物复合材料的制备工艺及表征方法	21
2.1 纤维增强羟基磷灰石-聚合物复合材料的制备工艺	21
2.2 纤维的选取及预处理工艺	24
2.3 纤维增强羟基磷灰石-聚合物复合材料的表征方法	27
2.4 纤维增强羟基磷灰石-聚合物基生物复合材料的性能评价体系	29
参考文献	33
第 3 章 碳纤维增强羟基磷灰石-聚甲基丙烯酸甲酯生物复合材料	35
3.1 碳纤维增强羟基磷灰石-聚甲基丙烯酸甲酯生物复合材料概述	35
3.2 实验部分	35
3.3 碳纤维增强羟基磷灰石-聚丙烯酸甲酯生物复合材料的结构表征	41
3.4 表面改性对复合材料力学性能的影响	44
3.5 引发剂质量分数对复合材料力学性能的影响	49
3.6 水油体积比对复合材料力学性能的影响	51
3.7 反应温度对复合材料力学性能的影响	52
3.8 碳纤维质量分数对复合材料力学性能的影响	54
3.9 羟基磷灰石质量分数对复合材料力学性能的影响	56
3.10 搅拌速度对复合材料力学性能的影响	59
3.11 碳纤维增强羟基磷灰石-聚甲基丙烯酸甲酯生物复合材料 体外浸泡性能研究	60

3.12 复合材料体外生物活性研究	64
3.13 结论	68
参考文献	69
第4章 纤维增强羟基磷灰石-壳聚糖生物复合材料	71
4.1 壳聚糖简介	71
4.2 羟基磷灰石-壳聚糖生物复合材料的发展趋势及存在的问题	74
4.3 碳纤维增强羟基磷灰石-壳聚糖生物复合材料	75
4.4 玻璃纤维增强羟基磷灰石-壳聚糖生物复合材料	91
4.5 结论	96
参考文献	96
第5章 纤维增强聚甲基丙烯酸甲酯-聚丙烯酸甲酯生物复合材料	99
5.1 聚甲基丙烯酸甲酯的性能及主要用途	99
5.2 树脂基复合材料	102
5.3 纤维增强树脂基复合材料	107
5.4 实验部分	109
5.5 氧化锆纤维增强聚甲基丙烯酸甲酯-聚丙烯酸甲酯复合材料的研究	112
5.6 碳纤维增强聚甲基丙烯酸甲酯-聚丙烯酸甲酯复合材料的结构分析	117
5.7 结论	128
参考文献	129

第 1 章

绪 论

1.1 生物材料简介

生物材料(biomaterials)又称生物医用材料(biomedical materials),是对生物体进行诊断、治疗和置换损坏的组织、器官或增进其功能的材料,是一种用来取代活体部位或在与活体组织内部联系中发挥作用的合成材料。根据生物材料的特点和性质,可将生物材料定义为“一种用于植入或与活体系统结合的无药理学和无生命性质的物质”。目前,金属、陶瓷、高分子及其复合材料是应用最广泛的生物医用材料。

第六届国际生物材料年会(2000 年,美国夏威夷)对生物材料的定义为“生物材料是一种植入躯体活系统内或与活系统相结合而设计的物质,它与躯体不起药理反应”。

公元前 3500 年到 20 世纪 20 年代是人类主要利用天然和半天然生物材料的阶段,此后,人类进入了使用全人工合成生物材料的时代。生物医用材料的应用在 20 世纪 60 年代兴起,80 年代获得高速发展,它最早的使用可以追溯至 19 世纪末。迄今为止,除了人脑等极少数器官外,人体的各个部位都可以用人工制备的生物材料进行修补和置换,并取得了良好的效果。

总结生物材料发展历史及所使用的材料,生物材料一般可分为三代:第一次世界大战以前所使用的材料,属于第一代生物医学材料,具有代表性的有石膏、各种金属、橡胶以及棉花等,这一代的材料多数已被现代医学所淘汰;第二代生物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、物理学及物质结构性能测试技术发展的基础之上的,代表材料有羟基磷灰石、磷酸三钙、聚乙醇酸、聚乳酸、聚甲基丙烯酸甲酯、胶原、多肽、纤维蛋白等;第三代生物材料是一类具有促进人体自身修复和再生作用的生物医学复合材料,它们一般由具有生理活性的组元及控释载体的非活性组元两部分构成,具有比较理想的修复再生效果。

1937 年,德国人首先研制出热固型甲基丙烯酸甲酯基托材料,以替代当时普遍使用的硫化橡胶,使义齿的质量获得了巨大的提高。半个多世纪以来,聚甲基丙烯酸甲酯因具有良好的理化、力学和生物学性能及色泽好、易加工成型等诸多优越性,是目前制作义齿最常用的材料,一直被广泛应用于临床。但即便有最佳的临床经验、适应证的选择、人工牙的排列,有时义齿基托仍然会发生折裂,因此,许多学者在应用不同手段调查、研究义齿树脂基托折裂的原因,以及应用各种方式和材料加强义齿树脂基托的强度、改进其力学性能等方面做了大量的研究工作。近年来,树脂基托性能改进已成为口腔修复学领域主要

的研究课题之一。

1.2 生物材料的分类及基本性质

依据不同的分类标准,生物材料又可以分为不同的类型。

根据材料的生物性能,生物材料可分为生物惰性材料、生物活性材料、生物降解材料和生物复合材料四类。

(1)生物惰性材料。生物惰性材料是指一类在生物环境中能够保持稳定,不发生或仅发生微弱化学反应的生物医学材料,主要是惰性生物陶瓷类和医用金属及合金材料。生物惰性材料主要包括氧化物陶瓷(Al_2O_3 , ZrO_2)、 Si_3N_4 陶瓷、玻璃陶瓷、医用碳素材料和医用金属材料等。该类材料由于具有生物惰性,植入体内后无论是形体还是结构一般都不会发生改变,力学性能稳定,因此是目前人体承重材料中应用最广泛的材料之一。

(2)生物活性材料。生物活性材料是一类能与周围组织发生不同程度生化反应的生物医学材料。这类材料的组成中含有能够通过人体正常的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($-\text{OH}$)等基团。它们的表面同人体组织可通过键的结合达到完全的亲和,或部分或完全地被人体组织吸收和取代。人们往往希望选择并制成与人体骨组织理化性能十分近似的微孔材料,这样在植入人体后,骨组织可向材料的孔内生长,通过溶解、吸收,材料可部分或完全被替代。生物活性材料主要包括树脂基复合材料、羟基磷灰石(Hydroxypatite,简称为 HA,分子式为 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)材料、磷酸钙生物活性材料、生物磁性陶瓷材料和生物活性玻璃等。

1) 磷酸钙生物活性材料:这类材料主要包括磷酸钙骨水泥和磷酸钙陶瓷纤维两类。前者是一种广泛用于骨修复和固定关节的新型材料,有望成为部分取代传统的聚甲基丙烯酸甲酸有机骨水泥。国内研究人员发现,其抗压强度高达 60 MPa。后者具有一定的机械强度和生物活性,可用于无机骨水泥的补强及制备有机与无机复合型植入材料。

2) 生物磁性陶瓷材料:生物磁性陶瓷材料主要为治疗癌症用磁性材料,它属于功能活性生物材料的一种。将其植入肿瘤病区内,在外部交变磁场作用下可产生磁滞热效应,导致磁性材料区域内局部温度升高,借以杀死肿瘤细胞,抑制肿瘤的发展。将其用于动物实验,发现具有良好的治疗效果。

3) 生物活性玻璃:它主要指微晶玻璃,包括生物活性微晶玻璃和可加工生物活性微晶玻璃两类。目前,该方向已成为生物材料的主要研究方向之一。

4) 羟基磷灰石:它是目前研究最多的生物活性材料之一,作为最有代表性的生物活性陶瓷,羟基磷灰石在近代生物医学工程学科领域一直受到人们的密切关注,也是本书的主要研究对象。

(3)生物降解材料。生物降解材料是指那些被植入人体以后,能够不断发生降解、降解产物能够被生物体所吸收或排出体外的一类材料,主要包括 β -磷酸三钙(β -TCP)生物降解陶瓷和降解性高分子生物材料两类。

(4)生物复合材料。生物复合材料又称为生物医用复合材料,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,此类材料主要用于修复及替换人体组织、器官或增进其功能。根据不同的基材,生物复合材料又可分为高分子基复合材料、金属基复合材料和陶瓷基复合材料三类。

按照生物材料与组织间的结合方式,生物材料可分为以下三种基本类型。

(1)形态结合生物材料。形态结合主要发生于致密生物惰性陶瓷与组织间的结合。典型材料有多晶和单晶氧化铝陶瓷、氧化锆陶瓷等。形态结合是组织长入植入体粗糙不平的表面而形成的一种机械锁合,要求植入体和组织间紧密地配合,否则界面可能发生移动,将导致材料表面纤维膜增厚并最终造成修复失败。增加惰性生物陶瓷表面的粗糙度,在植入体表面制造螺纹以及采用压配等植入方法,是使生物惰性陶瓷植入成功的有效措施。

(2)生物学结合生物材料。生物学结合主要发生于多孔生物惰性陶瓷与组织间的结合。典型材料有多孔多晶氧化铝陶瓷等。生物学结合是通过骨和组织长入多孔植入体表面或内部交联的孔隙而实现的一种材料-组织结合。生物学结合也要求植入体和组织在界面上不发生相对移动,否则组织和血管会在界面处被切断,导致孔隙内活体组织坏死、周围组织发炎,最终使得植入失败。

(3)生物活性结合生物材料。生物活性结合主要发生于表面生物活性材料与组织间的结合。其可分为两种类型:一类如致密羟基磷灰石陶瓷,其表面就是羟基磷灰石;另一类如生物玻璃和生物活性玻璃陶瓷,其表面不是羟基磷灰石,但在生理环境中可以通过生物化学反应在表面形成羟基磷灰石层。它们通过表面的羟基磷灰石层在体内发生选择性化学反应而与组织实现结合,是一种化学键性结合。这种键合非常强,常常高于自然骨和材料自身的结合强度,以致断裂总是发生于骨和材料之中,而很少发生在界面。

根据材料的属性,生物材料又可分为陶瓷材料、金属材料 and 有机材料,见表 1-1。

表 1-1 陶瓷材料、金属材料、有机材料的性能比较

性 能	陶瓷材料	金属材料	有机材料
生物相容性	良好	中等	中等
化学稳定性	高	低	中等
耐热性	好	中等	差
热膨胀性	小	中等	大
热传导性	中等	好	差
硬度	高	中等	小
压缩系数	小	中等	大
拉伸系数	中等	大	中等
可成型性	难	中等	容易

在此基础上,生物材料可进一步分为生物医用金属材料、生物医用高分子材料、生物医用陶瓷材料和生物衍生材料四类。

(1)生物医用金属材料。金属材料具有较优的机械性能、韧性和加工性能。选择金属材料时应考虑以下几个问题:腐蚀性、毒性和机械性能。常用的金属材料有不锈钢、Co 合金、Ti 及 Ti 合金等。此外,还有形状记忆合金、贵金属以及纯金属 Ta, Nb, Zr 等。

(2)生物医用高分子材料。生物医用高分子材料是被广泛用于人体植入材料、牙体材料、包敷材料、矫形器件、补缺材料及体外循环设备的材料。它既可以来源于天然产物,又可以人工合成,此类材料除应满足一般的物理、化学性能要求外,还必须具有良好的生物相容性。

(3)生物医用陶瓷材料。生物医用陶瓷材料又称生物医用无机非金属材料,此类材料的化学性能稳定,具有良好的生物相容性。

(4)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,也称为生物再生材料,主要用于人工心脏瓣膜、血管修复体、皮肤敷膜、纤维蛋白制品、骨修复体、鼻软骨种植体和血液透析膜等。

1.3 骨组织及人工骨修复材料简介

1.3.1 骨组织

骨组织是一种特性化的结缔组织,坚硬而有一定韧性。人体骨骼系统由 206 块形状大小不一的骨构成,形成支持全身整体结构和功能的支架,对内脏器官起保护作用,与附着的肌肉组织协调地完成各种运动和对环境应力变化的反应。在人的一生中,骨组织不断塑建和重建,从而适应成年前机体的生长发育和成年后机体支撑功能的变化需求。人体 99% 以上的钙及 85% 的磷以磷灰石的形式贮于骨组织中,其中钙可经血液运送而转移以维持全身组织中钙的适当水平,因此,骨不仅是人体的钙、磷贮存库,而且起着调节血液中钙离子质量分数的作用。

1. 骨组织的组成

骨组织是由骨细胞和矿化的细胞间质骨基质组成的高度分化的结缔组织,其最大特点是骨基质中有大量的钙盐沉积,这使骨组织成为人体最坚硬的组织之一。

骨组织内的细胞一般可分为四种类型,即骨母细胞(骨原细胞)、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞。在骨的形态结构不断破坏和重建过程中,这四种细胞共同完成吸收旧骨与生成新骨的作用。

骨基质是矿化的细胞间质,主要由无机质和有机质构成,其中无机质占干骨质量的 65%~75%,而有机质约占干骨质量的 30%。骨基质中含水较少,仅占湿骨质量的 8%~9%。

无机质(又称骨盐)中,磷酸钙占 84%,碳酸钙占 10%,柠檬酸钙占 2%,碳酸氢钠占 2%,磷酸镁占 1%。无机质大部分以弱结晶的羟基磷灰石形式分布于有机质中,少部分无定形磷酸钙是最初沉积的无机盐,以非晶态形式存在,随后转变为结晶的羟基磷灰石,晶体体积小,密度大。羟基磷灰石晶体还吸附许多其他矿物质,如镁、钠、钾和一些微量元素。因此,骨是钙、磷和其他离子的储存库。这些离子能位于羟基磷灰石结晶的表面,或能置换晶体中的主要离子,或者两者同时存在。晶体中的 OH^- 可被 F^- 取代, CO_3^{2-} 能取代晶体中的 PO_4^{3-} 。

有机质包括胶原纤维和无定形基质,其中胶原纤维占 90%,无定形基质仅占有机质的 10% 左右。

从材料学的角度来看,自然骨可以认为是由无机纳米羟基磷灰石和有机胶原纤维构成的复合材料。纳米粒子填充于胶原纤维基质中,赋予骨坚硬性和高的压缩强度;胶原纤维赋予骨强的韧性、弹性和高的抗拉、抗弯强度。有机质与无机质结合,使骨组织具有坚强的支撑能力。

2. 骨组织的结构

骨分为密质骨和松质骨。其表面一层十分致密而坚硬,称为密质骨,而内层和两端是许多不规则的片状或线状骨质结构,称为松质骨。成年人的这两种骨都具有板层状结构,故又称为板层骨。板层骨内的胶原纤维排列规则,如在密质骨内,胶原纤维环绕血管间隙而呈同心圆排列。在松质骨内,胶原纤维与骨小梁的纵轴平行排列。长骨两端的骨骺主要由松质骨构成,长骨的中段称为骨干,呈管状,由密质骨构成管壁。中间的管腔称为骨髓腔。

在光学显微镜下,骨由不同排列方式的骨板所构成,骨板由骨膜、外环骨板层、哈佛氏系统和内环骨板组成。骨膜是由致密结缔组织所组成的纤维膜,包被在骨表面的,称为骨外膜;衬附在骨髓腔面的则称为骨内膜。表面的骨板环绕骨干排列称为外环骨板层,由数层骨板构成,其外和骨外膜紧密相连。靠近骨髓腔面有数层骨板环绕骨干排列,称为内环骨板层。在内外环骨板层之间是骨干密质骨,其主要部分由许多骨单位所构成。骨单位为厚壁的圆筒状结构,与骨干的长轴呈平行排列,中央有一条细管称哈佛氏管。围绕哈佛氏管有一层骨板呈同心圆排列,宛如层层套入的管鞘。哈佛氏管与其周围的骨板层共同组成骨单位,亦称作哈佛氏系统。

在哈佛氏系统中,骨盐晶体紧密而规则地排列在胶原基质中。其结晶方向沿胶原纤维的长轴取向,晶体的中心晶轴与胶原纤维的长轴平行。骨板中胶原纤维束以一定的方向排列。10~20 层骨板层排列,相邻骨板中的纤维,成一定角度或相互垂直的方向排列。骨板的层状结构之间有骨胶纤维在骨板与骨板之间贯穿,以增加层间强韧性,然后以空心圆柱状包合形成哈佛氏系统,使得骨板中的胶原纤维呈螺旋状缠绕。骨单位靠不规则的间骨板黏合在一起,内接内环骨板和骨髓,外连外环骨板形成骨。

密质骨和松质骨的力学性能如表 1-2 所示。

表 1-2 密质骨和松质骨的力学性能

性 能	测量结果	
	密质骨	松质骨
弹性模量/GPa	14~20	0.05~0.5
抗张强度/MPa	60~120	10~20
压缩强度/MPa	50~140	7~10
断裂韧性/(MPa·m ^{1/2})	2~12	0.1
应变	1~3	5~7
密度/(g·cm ⁻³)	1.8~2.2	0.1~1.0
表观密度/(g·cm ⁻³)	1.8~2.0	0.1~1.0
表面容积/(mm ² ·mm ⁻³)	2.5	20
骨容积/mm ³	1.4×10 ⁶	0.35×10 ⁶

3. 骨组织的力学性能

骨具有良好的力学性能,其力学性能随着人的年龄变化而变化,随部位不同而不同。沃尔夫(Wolff)提出一个重要假说,他认为,“骨在其功能需要的地方生长,在不需要的地方吸收”,这被称为“沃尔夫定律”。骨功能适应性原理说明,骨的变化与其承受的应力有密切的关系,这也是导致骨具有不规则形状的重要原因,即骨进化的趋势是用最小的质量承受最大的外部应力。以此原理为基础发展出康复医学,特别是在骨折修复阶段,适当的外力刺激骨折部位有助于骨组织生长。

4. 骨组织的功能

骨组织可以看作是一种无机/有机复合材料,人体骨通过非常复杂的方式巧妙地将有机的骨基质结构和无机的骨盐框架结构互相紧密地结合起来,并满足生物和力学上的各种功能要求。骨存在各向异性,具有黏弹性和良好的动力适应性。骨的优良性质与它的功能相一致。其功能主要有两个方面:一是组成骨骼系统,作为人体支撑和维持人体正常形态的部分,它保护内脏器官,为人的运动创造条件。骨组织会不断改变其形状和结构,重建新的骨组织,吸收陈旧的骨组织,保持其功能适应性。二是通过调整血液电解质(包括 Ca²⁺, H⁺, HPO₄²⁻ 等),保持体内矿物质的动态平衡,即骨髓造血,钙、磷的储存与代谢等功能。

骨是一种活的生物材料,它在人的生长发育和骨病康复过程中不是一成不变的,而是不断地塑建和重建。骨正是通过塑建与重建以适应变化的力学环境,更好地调整其功能适应性。

骨塑建是指引起骨的几何形状、大小及所含骨量的改变,并塑造成一定外观形状和内外直径的骨活动,该活动一直存在到骨成熟为止。骨塑建过程包括初级骨化中心的成骨活动从骨干中部逐渐向两端推移,骨的长度逐渐增加,密质骨不断在骨外膜沉积,同时骨膜发生骨吸收,使骨干的直径增大,随后成骨细胞填充类骨,进而矿化成骨。

骨塑建与骨重建不同之处在于骨塑建是构建骨的形状、大小和骨含量,而重建是骨的转换,不能改变骨的形状和骨含量。骨塑建的破骨和成骨活动在骨成熟后即停止。骨重建是只要有生命活动就存在的骨转换过程。

1.3.2 人工骨修复材料

当骨组织因为创伤、感染、肿瘤及发育异常等原因被实施手术剔除病变骨组织后,会造成大块骨缺损,此时仅仅依靠骨自身的修复能力无法愈合,必须进行骨移植手术将合适的骨材料填充缺损部位,以便于新骨生长。否则,纤维组织会填充缺损位置,阻碍缺损部位的新骨形成,造成骨不连。移植骨的来源有自体骨、异体骨和人工骨材料。最理想的骨修复材料是自体骨,自体骨移植是把部分骨从人体某一部位(骨盆、肋骨等)取出后再移植到待修复部位。这是以牺牲健康组织为代价的方法,治疗效果令人满意,但存在供体有限且需要二次手术取骨给患者带来更多痛苦的问题。而异体移植虽然不需两次手术,且具有自体骨的一些优越的组织特点,但异体骨移植容易带来疾病,并存在免疫排斥反应等问题,所以其应用受到很大限制。

为了克服这些局限,人们开始研究人工骨替代材料。生物医学材料学的迅速发展为治疗骨缺损、制备功能和力学性能满足骨修复要求的新型骨修复材料提供了光明的前景。目前,用于骨修复的生物材料分为以下四种:医用无机生物材料、医用金属及合金材料、医用高分子材料和医用复合材料。

1. 医用无机生物材料

用于硬组织修复的医用无机生物材料也称为生物陶瓷,包括生物玻璃、羟基磷灰石、氧化铝、氧化锆、碳酸钙和碳纤维等。生物陶瓷材料根据与活体骨组织之间的结合方式,又可分成两类:生物惰性材料和生物活性材料。

生物惰性材料是指在生物环境中能保持稳定,不发生或仅发生微弱化学反应的生物材料。它所引起的组织反应,是围绕植入体的表面形成一薄层包裹纤维膜,与组织间的结合主要是靠组织长入其粗糙不平的表面或多孔中,从而形成一种机械嵌合即形态结合,如烧结氧化铝陶瓷、氧化锆陶瓷和碳素材料等。高密度氧化铝是最早被应用于临床的生物陶瓷之一,它具有良好的力学性能,但其弹性模量较骨高,植入体内会引起植入部位的骨吸收,并且氧化铝等生物陶瓷是生物惰性材料,不与骨发生键合,由于免疫排斥作用,机体组织和材料界面处会形成纤维组织包裹层,导致植入物松动、脱落,容易因应力集中而导致脆性断裂。

生物活性材料是指能在材料界面上诱导出特殊生物反应或调节生物活性的生物材料,这种反应导致组织和材料之间形成键结合。这个概念是美国人 L. Hench 在 1969 年首先由提出的, Hench 等人在研究生物玻璃时发现, $\text{Na}_2\text{O} - \text{CaO} - \text{SiO}_2 - \text{P}_2\text{O}_5$ 系列玻璃材料植入体内后,能与生物环境发生一种特殊的表面反应,使材料与自然骨组织形成牢固的化学键结合。Hench 命名这种玻璃叫生物活性玻璃,命名具有这种特性的材料为生物活性材料。由此可见,生物材料科学中所指的“生物活性”,是一种能在材料和组织界面上形成化学键的性质。生物活性材料在人体内的生物活性在于其表面重新形成了一层新的

羟基磷灰石层,通过这层羟基磷灰石层与骨组织形成牢固的结合。通过羟基磷灰石层与骨结合,是生物活性材料的本质,非生物活性陶瓷均不能在其表面形成羟基磷灰石层。生物活性陶瓷包括羟基磷灰石、磷酸三钙和生物活性玻璃等。其中,羟基磷灰石由于是自然骨的主要无机成分,植入体内不仅能传导成骨,而且能与新骨形成骨键合,在肌肉、韧带或皮下种植时,能与组织结合,无炎症或刺激反应,是一种典型的生物活性陶瓷。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,是生物材料研究和发展的一个重要方向。然而,陶瓷材料用于骨组织修复还存在一些不足,如物理机械性能不理想、脆性大、不易被吸收、骨诱导作用弱等,从而大大限制了其应用范围。

2. 医用金属及合金材料

医用金属材料是较早使用的生物医学材料,它作为人工器官的修复和代用材料已有100多年的历史,常见的有不锈钢、铜、钴、铬钼合金(Co, Cr, Ni)、钛合金、形状记忆合金和医用磁合金等。目前,植入体内的大部分不锈钢是奥氏体钢,常用型号有 AISI316, AISI316L 和 AISI317 等,主要用于骨的固定、人工关节、齿冠及齿科矫形。钴、铬、钼合金通常称为钒钢,商品牌号为 Vitallium,是优质的骨修复医用金属材料。钛金属密度与人骨相近,但纯钛的强度低,故通常使用钛的合金,主要用作人工牙根、人工下颌骨和颅骨修复。钛镍合金在特定温度下具有“形状记忆”功能,其记忆效应基于热弹性马氏体合金的性质。用钛镍合金制成的制品,在低于马氏体转变温度时具有高度的柔韧性,此时可使之产生一定程度的形变,待温度升到转变温度以上时,制品又会恢复原来的形状。通过改变合金中钛和镍的质量分数,可把转变温度调节到人的体温附近,在临床使用时,将合金在高于人体温度下制成所需之形状,再在低温下使之形成易于植入的形状,待植入后,温度回升到人的体温,制品会恢复到按需要所事先设计的形状。美国有专门的厂家生产钛镍合金制品,如齿科矫形弓丝及骨科用的固定件等。

金属材料具有原料来源广泛、易加工成型、制造成本低、易于消毒处理的特点,常用作人工器官的针、钉、板等器件。目前已在诸如畸牙整形、脊柱矫形、断骨接合、颅骨修补、心血管支撑等方面获得广泛的应用。然而,医用金属材料也有较大的缺点,主要是结构和性质与骨相差很大,缺乏生物活性,通常不能像生物活性材料那样与骨组织发生键结合,其应用具有一定的局限性,并且绝大多数医用金属材料弹性模量较骨过高,易造成骨吸收,引起种植体松动。金属材料在体液作用下,持续放出金属离子,这些释放物本身不具有生物亲和性,也不能参加生物组织的正常代谢,生物组织会对其产生排斥反应,材料周围形成的纤维包裹层也逐渐增厚,并逐渐致密化、钙化,甚至导致纤维瘤形成,同时伴随积液、炎症及坏死等现象。因此,进一步改善植入材料的生物相容性、抗腐蚀能力,增强其与机体组织的结合力,提高安全使用性能仍是金属生物材料推广应用所面临的主要问题。目前,运用物理化学方法、形态学方法、生物化学方法对其表面进行处理,制备出具有生物活性和组织相容性的羟基磷灰石涂层是对其进行改性的研究热点之一。

3. 医用高分子材料

医用高分子材料是生物医学材料中的重要分支,也是一个正在迅速发展的领域,主要

包括天然高分子材料和人工合成高分子材料两大类。

常见的天然高分子材料主要包括胶原、壳聚糖(Chitosan, CS)、明胶和几丁质等。这些天然聚合物生物相容性好,其结构与人体组织更加接近,且具有细胞识别信号(例如RGD短肽序列),因而有利于细胞黏附、增殖和分化。但在实际操作中,天然高分子材料存在许多致命弱点,如生理活性太强而受到人体排斥,因体内不同组织部位酶的含量不同而难以评价其体内降解速率和机械性能差等,这些缺点限制了应用。

人工合成高分子材料比天然高分子材料具有更多优点。合成材料通过控制条件、其生产重复性好,可根据需要大量生产,通过简单的物理、化学改性,可获得广泛的性能,以满足不同需要,因此,合成高分子材料在生物医用材料中的应用更加广泛。人工合成聚合物可分为不可降解聚合物和可降解聚合物两类。不可降解的聚合物有聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯等,可降解聚合物主要有聚乳酸、聚乙醇酸、聚偶磷氮、聚原酸酯、聚己内酯、聚酯脲烷、聚酸酐亚胺共聚物、聚羟丁酯等。其中聚乳酸、聚乙醇酸及其共聚物是应用最为广泛的硬组织修复用可降解生物材料,但在应用过程中也发现不少缺点:①机械强度不足,尤其是抗压强度不足;②降解速度过快,容易引起材料结构失去支撑作用;③引起无菌性炎症,这可能与聚合物降解过程中产生酸性降解有关;④亲水性差,细胞吸附力弱。

4. 医用复合材料

医用复合材料是指由两种或两种以上不同种类的生物材料通过物理化学等工艺复合的生物医用材料,它主要用于人体组织的修复、替换和人工器官的制造。该类复合材料根据应用需求进行设计,由基体材料与增强材料或功能材料组成,复合材料的性质取决于组分材料的性质、含量和它们之间的界面。医用复合材料主要包括高分子/高分子复合生物材料、金属/无机复合生物材料和高分子/无机复合生物材料三大类。其中,高分子/高分子复合生物材料的研究主要集中在可降解高分子材料之间的复合上,包括天然高分子材料、生物合成聚酯,以及人工合成聚酯和聚酸酐等。通过对不同组分复合材料的相容性以及结构和性能的考察,筛选具有最佳综合性能的复合生物材料。对于金属/无机复合生物材料,由于用于人体硬组织修复的金属材料具有优良的力学性能,但生物相容性较差,通过一些物理或化学手段(等离子喷涂、电化学沉积等),在金属材料表面形成一层磷酸钙盐,能大大改善金属材料表面的生物相容性,并与周围的骨组织形成良好的键结合。与其他两类复合材料相比,高分子/无机复合生物材料应用研究更为广泛和深入,其主要用途在于修复和重建人体的硬组织,作为骨修复或骨固定材料来使用。高分子/无机复合生物材料结合了有机组分的韧性和无机组分的刚性,充分利用了无机组分或部分有机组分的生物活性或降解性能,形成了具有综合使用性能的骨修复复合材料。骨修复复合材料与周围组织的最终结合形式以及被利用的状况与材料组分的降解特性、材料的结构状况等密切相关。

综上所述,生物材料发展和应用的高级阶段是其在组织工程中的应用,通过构建具有一定活性的基体材料,制备具有生物相容性的器件或器官,实现对人体损害或缺损组织的修复或替代。

1.4 羟基磷灰石-聚合物骨修复材料

1.4.1 羟基磷灰石的结构

羟基磷灰石的分子式为 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{OH})_2$, 也可认为是由 $\text{Ca}(\text{OH})_2 \cdot 3(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)$ 组成, 其中, $n_{\text{Ca}} : n_{\text{P}} = 1.67$, 与自然骨中的 $n_{\text{Ca}} : n_{\text{P}}$ 一致。用 X 射线衍射分析发现分别在 $2\theta = 26^\circ, 32^\circ, 40^\circ$ 和 48° 处有特征衍射峰(见图 1-1)。

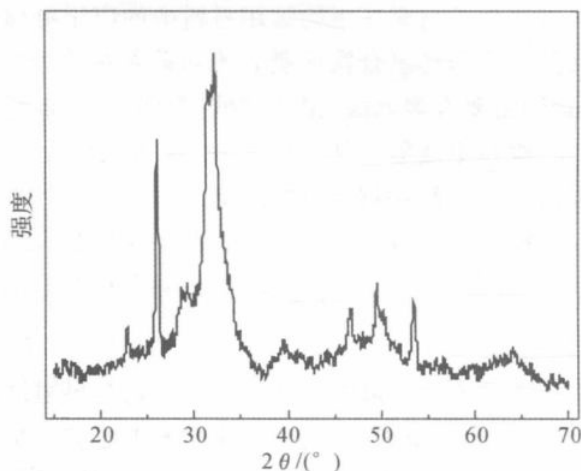


图 1-1 羟基磷灰石的 X 射线衍射图谱

湿法制备羟基磷灰石主要有以下两种方法:

一种是可溶性钙盐与磷酸盐的复分解反应:



在碱性环境下($\text{pH} = 9 \sim 14$)按化学式计量比将可溶性钙盐($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$)和磷酸盐溶液($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$)混合,再滴加氨水和 NaOH 溶液制备而成。

另一种是酸碱中和反应:采用 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 和 H_3PO_4 为起始原料,由于 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 溶解度较小,生成的羟基磷灰石和悬浮液中 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 溶胶混合,导致分离困难。



(1)羟基磷灰石的溶解性: $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在水溶液中呈酸性,也是最易溶解的磷酸钙盐,只有当 pH 小于 2 时存在,且当温度高于 100°C 时脱水。当 $\text{pH} = 2.0 \sim 6.0$ 时, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 可以稳定存在,高于 80°C 失去水生成 CaHPO_4 。当组织发生异常矿化时,组织中会出现 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,这也是骨矿物形成过程中的过渡相。在医学上, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 作为骨水泥修复骨或龋齿缺损。 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 是磷酸钙盐系列中最稳定和最难溶解的物质。 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 或 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 在强碱环境中经过脱除质子和重排晶格,最终形成 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$,因此在碱性环境中,磷酸钙盐都倾向逐渐转化为羟基磷灰石。从表 1-2 中发现, $n_{\text{Ca}} : n_{\text{P}}$ 值越高,磷酸钙盐晶体密度越大,同

时溶解度也越小。

表 1-2 磷酸钙盐的参数表

化合物	$n_{\text{Ca}} : n_{\text{P}}$	密度/($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)	$\text{p}K_{\text{sp}}(25^{\circ}\text{C})$
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5	2.23	1.14
$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.0	2.32	6.59
$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.5	3.07	28.9
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1.67	3.16	116.8

(2)羟基磷灰石力学性能:羟基磷灰石的弯曲强度和模量分别为 147 MPa 和 40~117 GPa,泊松比为 0.27,密度为 3.2 g/cm^3 。羟基磷灰石虽然强度和硬度都比较大,但也存在脆性大、难加工成特定的或不规则的形状的问题。

1. 羟基磷灰石的生物活性

由于分子结构和钙磷比与正常骨的无机成分非常近似,羟基磷灰石具有优异的生物相容性。大量的体外和体内实验表明,羟基灰石在与成骨细胞共同培养时,其表面有成骨细胞聚集;植入骨缺损时,骨组织与羟基磷灰石之间无纤维组织界面,植入体内后表面类骨磷灰石形成。许多研究表明,羟基磷灰石植入骨缺损区有较好的修复效果,这是因为羟基磷灰石以固体或离子状态广泛存在人体内,并动态参与骨组织吸收与重建以及钙离子和磷离子代谢过程。因此,羟基磷灰石被广泛用作骨科或上颌面手术中修复骨缺损的人骨材料。

2. 羟基磷灰石和磷酸钙具有传导性和骨诱导性

骨传导性是指材料允许血管长入、细胞渗透和附着、软骨形成、组织沉积和钙化。现在普遍认为,多孔双相钙磷材料具有良好的骨传导性。体内、外研究表明,人类的成骨细胞可以通过内部连接通道扩散进入大孔,并在其中增殖。对孔径的要求是:成骨细胞渗透的内部连接通道最小直径为 $20\text{ }\mu\text{m}$,最有利于成骨细胞渗透的内部连接通道直径要大于 $40\text{ }\mu\text{m}$;而孔径在 $150\text{ }\mu\text{m}$ 时,能为骨组织的长入提供理想场所。可见,材料内部连接通道在骨形成中起重要作用。

骨诱导性是指激发未定形细胞(比如间充质细胞)显型地转化成软骨或成骨细胞。钙磷生物材料表现出骨诱导现象,除了其自身的性能外,还与钙磷材料的多孔结构有关。多孔结构有利于骨形态发生蛋白的聚集,进而发生骨诱导性。由于羟基磷灰石具有优异生物相容性,更具有骨诱导和骨传导性,在牙科种植体和金属骨修复材料表面,羟基磷灰石涂层得到了广泛的应用。

3. 羟基磷灰石的生物可降解性

羟基磷灰石在体内能发生溶解和生物降解,释放出钙离子和磷酸根离子,参与钙磷代谢,并在植入部位附近参与骨沉积和重建。羟基磷灰石发生降解是无生命材料向有生命的转化的必要条件,也是参与有生命组织过程的基础。材料降解有两种途径:一是通过体