

可生物降解性医用金属材料的研究进展*

郑玉峰, 刘 彬, 顾雪楠

(北京大学工学院先进材料与纳米技术系, 北京 100871)

摘要 基于镁、铁和钨 3 种材料体系, 综合评述了可生物降解性医用金属材料的最新研究进展, 概述了可生物降解性医用金属材料的主要研究成果, 详细介绍了材料的力学性能、腐蚀性能和生物相容性, 并指出了目前研究中存在的科学问题, 展望了未来研究的发展方向及临床的应用前景。

关键词 可生物降解 镁 镁合金 铁 铁合金 钨

中图分类号: Q66

Research Progress in Biodegradable Metallic Materials for Medical Application

ZHENG Yufeng, LIU Bin, GU Xuenan

(Department of Advanced Materials and Nanotechnology, College of Engineering, Peking University, Beijing 100871)

Abstract Based on Mg, Fe and W pure elements and alloy systems, this paper reviews the latest research progress in biodegradable metallic materials for medical application. The main research results about biodegradable metallic materials for medical application are summarized. The mechanical properties, corrosion properties, and biocompatibilities of materials and devices are described in details, with some scientific problems in the present research being pointed out. The future research direction and potential clinical applications are proposed.

Key words biodegradable, Mg, Mg alloys, Fe, Fe alloys, W

0 引言

金属材料作为历史最悠久的生物材料, 因其良好的力学性能, 作为植入物、种植体和支架在骨科^[1]、口腔修复^[2]和心血管治疗^[3]等领域一直有着广泛的应用。目前有临床应用的生物医用金属材料主要包括一些纯金属、不锈钢、钴铬合金及钛合金, 其中钛合金因其合适的力学性能、较小的密度、优异的生物相容性和抗腐蚀性能而受到了更多的关注, 成为研究最热门的生物医用金属材料^[4]。此外, 金属钽^[5]和铂^[6]分别在骨科和脑动脉瘤治疗领域也有相关的临床结果报道。

不锈钢、钴铬合金和钛合金等都具有良好的抗腐蚀性, 在体内能够长期保持结构稳定, 但是大多数情况下对植入物和支架在体内所提供功能的需求都是暂时的^[7], 例如, 骨折内固定常用的不锈钢板和螺钉在骨愈合后需二次手术取出^[8]。而且植入物或支架长期存留体内会带来不可预期的负面影响, 例如, 长期置入体内的血管支架会引发炎症和血管内膜增生, 进而导致血管再狭窄^[9]。

鉴于以上原因, 近些年来, 国内外学者开始对可生物降解性医用金属材料进行了深入的研究, 研究内容主要集中在镁及镁合金, 利用合金化以及冷加工等方法改善镁合金的抗腐蚀性能, 以满足临床应用的需求。另外, 铁及铁合金和钨作为潜在可生物降解性医用金属材料应用的研究也有少量报道。本文基于镁、铁和钨 3 种材料体系对可生物降解性医

用金属材料的最新进展进行了综合评述, 并展望了未来可生物降解性医用金属材料的发展趋势。

1 镁及镁合金

近年来镁基生物医用材料受到材料工作者的密切关注。与其他常用金属基生物医用材料相比, 镁及镁合金具有以下优势:

(1) 镁在人体内的正常含量为 25g, 半数存在于骨骼中。镁及镁合金 ($1.74 \sim 2.0 \text{g/cm}^3$) 的密度远低于医用钛合金 ($4.4 \sim 4.5 \text{g/cm}^3$), 与人骨密度 ($1.8 \sim 2.1 \text{g/cm}^3$) 相近^[10]。

(2) 镁及镁合金有高的比强度和比刚度, 杨氏模量为 $41 \sim 45 \text{GPa}$, 不到钛合金 ($110 \sim 117 \text{GPa}$) 的 $1/2$, 可有效缓解应力遮挡效应^[10]。

(3) 镁是人体细胞内第二重要的阳离子, 其含量仅次于钾。镁能激活体内多种酶, 抑制神经异常兴奋性, 维持核酸结构的稳定性, 参与体内蛋白质的合成、肌肉收缩及体温调节。

(4) 镁的标准电极电位 (-2.37V) 很低, 在含有 Cl^- 的人体生理环境中其耐腐蚀性更差, 利用镁及镁合金可在生理环境中腐蚀降解的特点可将其发展成为可生物降解性金属材料^[11]。

最早的镁基生物材料的应用可以追溯到 1907 年, Lambotte^[12]用纯镁骨钉固定骨折的尝试由于镁基体腐蚀过快以

* 国家自然科学基金(30670560)

郑玉峰: 男, 1973 年生, 博士, 教授 Tel: 010-62767411 E-mail: yfzheng@pku.edu.cn

及皮下产生过量氢气而宣告失败。从20世纪90年代起,随着人们对镁合金生产技术等研究的不断深入,在控制镁合金耐腐蚀性方面得到了很大提高,镁合金的生物医用又重新引起生物材料工作者的关注。目前关于生物医用镁合金的研究主要集中在纯镁、已有商用镁合金体系、新镁合金体系、多孔镁合金、镁合金复合材料以及表面改性镁合金的开发和生物医用评价。

1.1 纯镁的生物医用研究

Song G^[13]研究了铸态纯镁在SBF溶液中的腐蚀降解行为,试验表明纯镁在SBF中的腐蚀机制与在NaCl溶液中的相似,都是由于镁在腐蚀中表面生成的 $Mg(OH)_2$ 膜没有起到很好的保护作用。Song G^[13]认为由于镁在腐蚀过程中会产生大量氢气,更适用于骨科。宋光铃等^[14]指出,镁的腐蚀速度在模拟体液中随着时间的延长不断变快,腐蚀过程中镁产生大量氢气,并使溶液碱化,因此镁作为可溶解吸收的人体植入材料的问题关键在于适当地控制其腐蚀速度。

Kuwahara^[15]针对热处理后挤压态纯镁在HBSS溶液中的腐蚀浸泡行为进行了研究,试验表明热处理后纯镁表面生成一层 MgO 膜,可降低镁的腐蚀速度并增强其镁磷灰石 $(Ca_{0.86}Mg_{0.14})_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ 的生成能力。任伊宾等^[16]研究了2种不同纯度和不同处理状态的纯镁在生理盐水中长时间的腐蚀,结果表明:降低纯镁中的杂质含量,采用锻造、轧制、固溶处理等加工和热处理方法均可提高纯镁在生理盐水中的开路腐蚀电位,减缓腐蚀速度。

1.2 商用镁合金的生物医用研究

目前研究工作者的研究热点主要集中在Mg-Al系、Mg-RE系镁合金的生物医用的评价。Witte^[17]尝试以聚乳酸为对照考察4种镁合金即AZ31镁合金、AZ91镁合金、WE43以及自行开发的含4%Al、4%Li和2%RE(稀土的组成为51%铈+22%镧+16%钕+8%镨)的LAE442镁合金在动物体内的腐蚀行为和骨反应。所有埋植在豚鼠股骨髓内部位的镁合金棒都发生了生物降解反应。术后1周在X光下观察到镁合金棒周围皮下有气泡出现,但气泡在接下来的2~3周逐渐消失,未观察到气泡对豚鼠的不利影响。试验观察到镁合金腐蚀层富含磷酸钙,且与周围的骨组织是直接接触的。与参照组聚乳酸相比,镁合金棒周围呈现高的矿化附着速率和骨质量增加。Duygulu^[18]在将AZ31螺钉植入羊的髌骨的试验中,术后3个月同样发现了新骨生成。Witte^[17]认为腐蚀中释放的镁离子含量可以引起骨细胞活化。

黄晶晶^[19]和Wang H^[20]研究了不同状态铸态、挤压、热轧及热处理AZ31B的力学性能和耐腐蚀性能。研究表明,变性和热处理能够提高AZ31B的力学性能和耐腐蚀性能。兔子的颌骨植入试验表明,AZ31B植入2周后,植入物周围有骨痂生成;8周后生成成熟的骨组织^[21],降解过程不会影响下颌骨折固定的稳定性^[19]。镁合金植入对动物机体的循环、免疫、泌尿系统无负面影响,体内降解产物钙镁磷灰石可经肾脏代谢^[21]。

Witte^[22]研究了AZ91D和LAE442镁合金的体外和体内腐蚀降解试验,结果表明镁合金的体内腐蚀速率比体外腐

蚀速率小4个数量级,并且体内和体外腐蚀试验呈现相反的规律(体外浸泡:LAE442 5.35mm/a, AZ91D 0.267mm/a;体内:LAE442 1.205×10^{-4} mm/a, AZ91D 3.516×10^{-4} mm/a)。Kannan M B^[23]发现在AZ91中添加Ca可有效降低AZ91的腐蚀速率,提高AZ91合金的抗腐蚀能力和抗点蚀能力。Liu C L^[24]指出溶液中添加蛋白质(BSA)可提高AZ91的开路腐蚀电位,抑制腐蚀,并且随着BSA浓度的增大,AZ91的耐腐蚀能力增强。Kanna M B^[25]研究了AZ91在模拟体液m-SBF中的应力腐蚀开裂,研究表明AZ91镁合金的应力腐蚀开裂对于其作为植入物的应用来说不是严重的问题。

Retting R^[26]研究了挤压态WE43稀土镁合金在不同溶液(NaCl, NaCl+CaCl₂, NaCl+K₂HPO₄, m-SBF, m-SBF+Albumin)中的电化学腐蚀行为,试验结果表明镁合金在m-SBF中比在NaCl溶液中的腐蚀速度快,WE43在m-SBF、在m-SBF+Albumin中浸泡初期的腐蚀行为完全不同,Retting认为这是由于蛋白吸附在金属表面形成一层保护层。Hanzi A C^[27]研究了①525℃退火+抛光和②抛光+500℃退火的WE43合金在模拟体液中的腐蚀行为。Hanzi发现①工艺得到的镁合金样品表现出较快且均匀的腐蚀,腐蚀速度随着浸泡时间的延长而减缓;而②工艺制备的WE43样品由于热处理后表面形成氧化层(Y_2O_3),在浸泡初期腐蚀速度很慢,但随着时间的延长,氧化膜不再起保护作用,腐蚀速度加快。

另外,Biotronik公司将稀土镁合金研制成可吸收血管支架AMS(Absorbable magnesium stent),研究表明与316L不锈钢血管支架相比,AMS支架植入猪的冠状动脉4周后,血管造影最小管腔内径(1.49mm)高于不锈钢组(1.34mm)^[28]。Zartner P^[29]将AMS镁合金支架植入早产儿左肺动脉,观察到左肺动脉的再灌注,术后33天肺动脉造影正常,血清镁含量在术后第2天达到最大值1.7mmol/L(正常值0.38~1.2mmol/L),并且在48h后恢复正常^[29]。因此Zartner认为镁合金的降解对于婴儿是耐受的,相信对于成人也是耐受的。Waksman R^[30]将AMS支架植入猪的主动脉后发现,术后3天镁合金支架保持完整,术后28天发现腐蚀迹象。术后28天以及术后3个月,镁合金支架的新生内膜(2.44mm±0.88mm, 1.16mm±0.19mm)小于参照组不锈钢支架组(5.03mm±1.5mm, 1.72mm±0.68mm)。Erbel R^[31]将71个AMS支架(长10~15mm,直径3.0~3.5mm)植入63个病人体内,器官狭窄率由61.5%±13.1%降低到12.6%±5.6%,术后1年未发现血栓、心肌梗塞或死亡。

1.3 新型生物医用镁合金

由于目前研究的商用镁合金大都含有Al和重稀土元素,其中Al是神经毒性元素^[32],重稀土元素容易在脑中富集^[33],因此生物材料工作者逐步开展了对含有无毒或低毒性元素的新型生物医用镁合金的研制工作。Heublein^[34]设计了AE21镁合金(2%Al+1%RE)并制备该镁合金支架将其植入猪的冠状动脉,结果显示植入6个月后有50%质量损失,且降解速度与时间呈线性关系,无炎症反应。Xu L P^[35,36]选择低毒性元素Mn、Zn制备了Mg-Mn-Zn合金并进

行了体外及体内腐蚀试验,研究结果表明 Mg-Mn-Zn 在浸泡初期(48h)腐蚀严重,表面生成含镁的磷酸盐,48~96h 腐蚀速度达到稳定阶段^[35]。体内试验^[36]发现,术后 18 周有 54% 的镁合金基体降解,合金元素 Mn、Zn 均匀地分布在镁合金植入物、腐蚀降解层和周围的骨组织中。Xu^[35]指出含 Zn 的磷酸盐层具有良好的抗腐蚀能力。于国宁^[37,38]研究发现 Mg-Mn-Zn 浸提液对 L-929 细胞生长无不良影响,镁合金细胞毒性评级为 0 级^[37];Mg-Mn-Zn 合金与成骨细胞 MC3T3-E1 联合培养后,细胞保持良好的活性和分裂增殖能力^[38]。大鼠植入 Mg-Mn-Zn 后,各时间段生化指标未见明显波动,肝、肾病理未见明显异常^[37]。Li Z^[39,40]研究了不同钙含量和不同加工状态镁钙合金的力学性能、耐腐蚀性能、细胞毒性以及体内腐蚀降解性能,试验表明随着钙含量的增加,镁钙合金的强度、塑性和耐腐蚀性下降,Mg-1Ca 无细胞毒性,术后 3 个月,植入物基本完全降解,植入物周围观察到新骨生成,血清镁含量无显著增加。Pietak A^[41]和 Wan Y Z^[42]也发现随着钙含量的增加,镁钙合金的腐蚀速度加快,研究表明,Mg-0.8%Ca(质量分数)^[41]合金在与基质细胞联合培养过程中完全碎裂,Mg-0.5%Ca(质量分数)^[41]和 Mg-0.6%Ca(质量分数)^[42]具有较好的腐蚀抗力。

Gu X N^[43]研究了 9 种二元镁合金(Mg-Al, Mg-Ag, Mg-In, Mg-Mn, Mg-Si, Mg-Sn, Mg-Y, Mg-Zn 和 Mg-Zr)的力学性能、腐蚀降解性能以及生物相容性。研究结果表明, Mg-1Al、Mg-1Sn 和 Mg-1Zn 对成纤维细胞(L-929 和 NIH3T3)和成骨细胞(MC3T3-E1)无细胞毒性;Mg-1Al 和 Mg-1Zn 对人脐静脉血管内皮细胞(ECV304)和血管平滑肌细胞(VSMC)无细胞毒性。血液相容性试验结果指出 Mg-1In、Mg-1Mn、Mg-1Si 和 Mg-1Y 溶血率小于 5%,合金样品表面黏附的血小板呈圆形,且镁合金表面血小板黏附数量较纯镁少。

1.4 多孔生物医用镁合金材料

多孔镁合金材料作为一种可降解的生物材料可为细胞提供三维生长的空间,有利于养料和代谢物的交换运输。镁本身具有生物活性,可诱导细胞分化生长和血管长入^[44]。在材料降解吸收的过程中,种植的细胞会继续增殖生长^[45],有望形成新的具有原来特定功能和形态的相应组织和器官,以达到修复创伤和重建功能的目的^[44]。Wen C E^[46]通过粉末冶金的方法制备了不同孔隙率和孔径的多孔镁合金,研究结果表明随着孔隙率和孔径的增加,材料的杨氏模量和屈服强度下降。Witte^[47,48]将多孔 AZ91D 镁合金植入兔子股骨中,其中以自体骨移植作为参照,术后 3 个月多孔 AZ91D 基本全部降解,与参照组相比,植入物周围有更多的新骨形成和骨小梁生成;多孔镁合金的快速降解对周围组织没有产生有害作用。耿芳^[44]采用激光加工技术制备孔隙率为 40%、孔径为 400~500 μm 的多孔镁,其力学性能明显高于铸造法和粉末冶金法制备的多孔镁材料,压缩强度可达 36MPa。

1.5 生物医用镁基复合材料

Witte^[49]用粉末冶金法制备 AZ91D/HA 复合材料,研究表明可通过调节 HA 颗粒的尺寸和分布控制复合材料的

力学性能和腐蚀性能。与 AZ91D 镁合金相比,此复合材料具有更好的腐蚀抗力,巨噬细胞 RAW264.7、骨肉瘤细胞 MG-63、人骨细胞 HBDC 均可在复合材料表面黏附和增殖^[49]。

1.6 表面改性生物医用镁合金

目前研究表明,镁合金的腐蚀速度过快,作为骨植入物的降解速度大于骨组织的修复速度^[47],因此部分研究工作者选择用表面改性的方法减缓镁合金的腐蚀速度。Al-Abdulat Y^[50]利用 NaHCO₃ 浸泡的方法表面改性纯镁,在纯镁表面生成 MgCO₃,在 HBSS 溶液中 25 $^{\circ}\text{C}$ 浸泡 75 天,无质量损失。Li L C^[51]采用碱热处理法处理纯镁,发现 NaHCO₃-MgCO₃ 浸泡 24h,然后 773K 热处理 10h 后,纯镁具有良好的耐腐蚀能力,在 SBF 中浸泡 14 天无质量损失,样品表面生成磷酸钙;细胞毒性试验结果表明碱热处理纯镁无细胞毒性^[51]。Zhang X P^[52]发现通过微弧氧化 AZ91D 可在表面形成陶瓷层,从而提高镁合金的耐腐蚀能力,在 Hank's 溶液中浸泡 21 天后,AZ91D 的质量损失量为微弧氧化 AZ91D 合金的 15 倍。

Gu X N^[53]尝试用碱热法(Na₂CO₃, Na₂HPO₄ 和 NaHCO₃ 溶液浸泡 24h,773K 热处理 12h)表面改性镁钙合金,发现 NaHCO₃ 碱热处理后镁钙合金表面生成一层致密的 MgO,膜厚约 26 μm ,结果显示该种工艺得到的样品的耐腐蚀性最好,无细胞毒性。Gu X N^[54]还发现在镁钙合金表面涂覆壳聚糖可降低镁钙合金的腐蚀速度,实验结果表明浸涂 6 层壳聚糖涂层(分子量 2.7×10^5)的镁钙合金具有最好的耐腐蚀性。

目前能查到的公开研究生物医用镁合金的文献,按研究材料对象、实验方法和主要结论总结见表 1。

2 铁及铁合金

纯铁本身是一种易腐蚀材料,且铁是一种人体的微量营养元素,血红蛋白和很多酶中均含有铁,因此铁基合金是一种潜在的可生物降解性医用金属材料。铁比镁降解速度慢,需要提高降解速度以达到临床应用的要求^[55]。钢铁作为最常用的结构材料在工业上有大量应用,

近百年来许多学者对于提高铁合金的抗腐蚀性能进行了大量的研究工作,但是对于降低铁合金的抗腐蚀性能、提高其降解速度的工作却鲜有报道。

2.1 纯铁的生物医用研究

Peuster M 等^[56-58]用激光将纯铁的薄壁管切割成血管支架,植入新西兰兔的下行主动脉里,同时纯铁的薄壁管被浸入 Ringer 溶液中进行体外的浸泡试验,试验结果显示纯铁血管支架引发血栓的可能性较小,有轻微的炎症反应,并没有观察到明显的血管内膜增生和局部或系统毒性,另外通过体内试验和体外试验的对比发现体内试验的降解速度很难通过体外试验的结果来进行预测^[56]。

5 年后的后续报道中,纯铁血管支架被植入小猪的下行主动脉中,并采用 316L 血管支架作为对照,进行了长达 1 年的体内试验,试验结果与之前大致相同。

表1 目前已有的生物医用镁合金研究结果汇总

Table 1 Summary of the currently investigated Mg alloys for biomedical application

研究方法	合金体系(研究介质、对象)	研究结果	参考文献	
体外试验	CP Mg(Hank's 溶液)	腐蚀速度随着时间的延长不断变快	[13,14]	
	CP Mg(Hank's 溶液)	热处理后表面的 MgO 膜可降低腐蚀速度	[15]	
	CP Mg(Hank's 溶液)	降低纯镁中的杂质含量,锻造、轧制、固溶处理等加工和热处理方法可减缓腐蚀速度	[16]	
	模拟体液中浸泡或	AZ31B(Hank's 溶液)	变形和热处理能够提高 AZ31B 的力学性能和耐腐蚀性能	[19,20]
	电化学测试	WE43(NaCl, NaCl+CaCl ₂ , NaCl+K ₂ HPO ₄ , m-SBF, m-SBF+ Albumin 溶液)	在 m-SBF 比在 NaCl 溶液中的腐蚀速度快	[26]
		AZ91Ca(m-SBF 溶液)	Ca 可提高 AZ91 合金的抗腐蚀能力和抗点蚀能力	[23]
		AZ91(SBF+BSA 溶液)	BSA 可提高 AZ91 的开路腐蚀电位,抑制腐蚀	[24]
		Mg-1Ca, Mg-2Ca, Mg-3Ca(SBF 溶液)	随着 Ca 含量的增加,镁合金腐蚀速度下降	[39]
		CP Mg(SBF/SBF+Cl 溶液)	含 Cl ⁻ 的 SBF 对纯镁有较强的腐蚀性	[50]
		CP Mg (Marrow cells)	无细胞毒性	[51]
细胞培养	AZ91D, AZ91D-HA 复合材料(Human bone derived cells/ MG-63 cells/ RAW 264.7 cells)	3 种细胞均可在复合材料表面黏附、增殖	[49]	
	Mg-Mn-Zn(L929, MC3T3-E1 cell)	细胞毒性评级为 0 级	[37,38]	
	Mg-1Ca(L929 cell)	无细胞毒性	[39,40]	
	CP Mg, AZ21, Mg-0.5Ca, Mg-0.8Ca (Rat stromal cell)	AZ21, Mg-0.5Ca 具有较好细胞相容性	[41]	
	Mg-1X(X = Al, Ag, In, Mn, Si, Sn, Y, Zn, Zr) (L929, NIH3T3, MC3T3-E1, ECV304, VSMC)	Mg-1Al, Mg-1Sn 和 Mg-1Zn 对 L-929, NIH3T3 和 MC3T3-E1 无细胞毒性; Mg-1Al 和 Mg-1Zn 对 ECV304 和 VSMC 无细胞毒性	[43]	
动物体内试验(骨)	AZ31, AZ91, WE43, LAE442(豚鼠)	腐蚀层富含磷酸钙,与骨组织直接接触,高矿化附着速率	[17]	
	AZ31(羊)	术后 3 个月发现新骨生成	[18]	
	AZ31B(兔)	植入 2 周,周围有骨痂生成;8 周后生成成熟的骨组织,降解过程不会影响下颌骨骨折固定的稳定性	[19-21]	
	AZ91D, LAE442(豚鼠)	体内腐蚀速率比体外腐蚀速率小 4 个数量级,并且体内和体外腐蚀试验呈现相反的规律	[22]	
	Mg-Mn-Zn(大鼠)	术后 18 周,54%的镁合金基体降解,合金元素 Mn, Zn 均匀地分布在镁合金植入物、腐蚀降解层和周围的骨组织	[36]	
	Mg-Ca(兔)	术后 3 个月,植入物基本完全降解,植入物周围观	[39]	
动物体内试验(血管)	AE21 支架(猪冠状动脉)	植入 6 个月 50%质量损失,降解速度与时间呈线性关系	[34]	
	WE43 Biotronik 支架(小种猪冠状动脉)	4 周后,最小官腔内径高于不锈钢组	[28]	
	AMS 支架(猪冠状动脉)	术后 3 天支架保持完整,术后 28 天发现腐蚀迹象	[30]	
		术后 28 天以及术后 3 个月,镁合金支架的新生内膜小于参照组不锈钢支架组		
人体临床试验(血管)	WE43 Biotronik 支架(20 例平均 76 岁下肢静脉缺血)	术后 56 天,无过敏及毒性反应	[28]	
	Biotronik 支架(1 例婴儿肺动脉)	植入后观察到左肺动脉再灌注,术后 33 天肺动脉造影正常	[29]	
	AMS 支架(63 例冠状动脉,8 个中心,12 个月随访)	器官狭窄率降低,术后 1 年未发现血栓、心肌梗塞、或死亡	[31]	

一般来说支架需要在6个月之内保证结构的完整性,体内的试验结果显示纯铁血管支架的降解速度较为缓慢,1年后大部分的支架支柱仍保持着较好的连接,能够有效地避免因为碎片引起的栓塞和支架失效,但是降解速度相对于应用于临床的理想降解速度来说偏慢,需要后续的研究来加快支架的降解速度^[57]。另外,通过对铁离子的体外细胞试验研究发现,从铁支架上释放出来的铁离子能够通过影响相关生长基因来减缓血管平滑肌细胞的增殖,达到抑制术后再狭窄的发生^[58]。Waksman R等^[59]将纯铁支架植入猪的冠状动脉中,以钴铬合金支架作为对照进行了为期28天的体内试验,试验过程中未发现颗粒栓塞、血栓、过度炎症和纤维素沉积等现象,在第28天观察发现纯铁支架表面以及与支架接触的血管壁呈现褐色,但是测量的相关参数与钴铬合金支架对比并未发现统计意义上的区别,在内膜厚度、面积和阻塞百分比等参数上还要优于钴铬合金。

2.2 铁合金的生物医用研究

Hermawan H等^[60,61]利用粉末冶金的方法制备了Fe-35Mn(质量分数)合金,并检测了合金的力学性能、磁学性能和降解性能。试验结果显示:(1)Fe-35Mn合金具有与316L近似的力学性能,优于纯铁和镁合金;(2)Fe-35Mn合金主要由奥氏体相 γ -FeMn组成,呈现反铁磁性,对于核磁共振成像没有干扰,解决了纯铁无法进行核磁共振成像的问题;(3)在Hank's溶液中的电化学测试和浸泡试验结果表明Fe-35Mn合金的腐蚀速度明显快于纯铁,Mn离子释放的浓度大约是Fe离子的2倍,1cm²的Fe-35Mn合金每天释放的Mn离子浓度为0.015mg/L,低于引起神经毒性的血液Mn离子浓度下限0.030~0.056mg/L。Fe-35Mn因其出色的力学、磁学和腐蚀性能非常适合发展成为一种新的可降解性医用金属材料。另外,纯镁、镁合金(AZ91D、AM60B)、Fe-35Mn合金和纯铁被放入模拟血浆溶液中进行电化学腐蚀测试、静态和动态浸泡试验,比较3种试验方法的腐蚀速度,其结果呈现一致性,均为Mg>AZ91D>AM60B>Fe-35Mn>Fe^[55]。

3 钨

钨是除了碳之外熔点最高的元素,由于其较好的辐射不透透性和致血栓性,纯钨机械可脱性微弹簧圈被用于介入手术治疗脑动脉瘤,并表现出良好的生物相容性^[62],但是钨的可降解性往往导致被堵塞的血管再通以及血清中钨离子浓度增大^[63]。

Peuster M等^[64-66]通过细胞试验评价了纯钨弹簧圈的体外腐蚀性能和生物相容性,并将纯钨弹簧圈植入新西兰兔锁骨下动脉中评价其体内腐蚀性能、生物相容性以及残余分流对于钨弹簧圈降解速度的影响。研究结果表明:(1)纯钨具有较慢的降解速度,64.6mg的钨弹簧圈在500mL Ringer溶液中的降解速度为29 μ g/d;(2)只有当溶液中钨离子浓度高于50 μ g/mL(正常血清中钨离子浓度为0.0002 μ g/mL)时才能引起血管平滑肌细胞、内皮细胞和纤维原细胞的毒性反应;(3)血管平滑肌细胞、内皮细胞和纤维原细胞在纯钨弹簧

圈表面都表现出较高的细胞活性,溶液中钨离子浓度的增大并没有对细胞活性产生明显的影响;(4)钨弹簧圈在植入体内15min后就开始导致血清中钨离子浓度的增大,但是并没有发现局部或系统毒性,而且残余分流对于钨弹簧圈的降解速度并没有产生明显的影响。

4 结语

可生物降解性医用金属材料的研究,目前正处于起步阶段。镁及镁合金的生物医用基础研究已经有了一定的积累,但是离大规模的临床应用还有很长的距离,镁合金腐蚀速度的良好控制、骨诱导性能的机理研究等问题还亟待进一步解决;而对于铁及铁合金、钨等潜在的可生物降解性医用金属材料还需要在腐蚀速度控制、生物安全性评价等方面进行更为深入的研究。

从未来发展趋势上看,可生物降解性医用金属材料的研究将集中在以下几个方面:(1)通过合金化、冷加工、热处理和表面处理等方法改善镁合金和铁合金的腐蚀速度;(2)合金化后添加元素对于材料生物相容性的影响;(3)为了避免植入物在早期失效,对于腐蚀过程中材料力学性能变化的分析;(4)可生物降解医用金属材料腐蚀产物的成分分析以及生物安全性评价;(5)寻找新的可生物降解合金体系,挖掘潜在的应用可能;(6)建立更为完善的体外评价标准,使得体外试验对于体内试验结果的预测更加精确。

随着可生物降解性医用金属材料研究的不断深入,可以预见材料的性能将逐渐完善以满足临床应用的需求,这类新材料有望部分取代一些传统的生物医用金属材料在临床上获得实际应用。

参考文献

- 1 Ryan G, Pandit A, Apatsidis D P. *Biomaterials*, 2006, 27(13):2651
- 2 Locci P, Marinucci L, Lilli C, et al. *J Biomed Mater Res*, 2000, 51(4):561
- 3 Thierry B, Tabrizian M. *J Endovascular Therapy*, 2003, 10(4):807
- 4 Niinomi M. *Metall Mater Trans A-Phys Metall Mater Sci*, 2002, 33(3): 477
- 5 Levine B R, Sporer S, Poggie R A, et al. *Biomaterials*, 2006, 27(27):4671
- 6 Malisch T W, Guglielmi G, Vinuela F, et al. *J Neurosurgery*, 1997, 87(2):176
- 7 Peuster M, Beerbaum P, Bach F W, et al. *Cardiology in the Young*, 2006, 16(2):107
- 8 陶海荣, 蒋垚. *国际骨科学杂志*, 2008, 29(5):293
- 9 Drachman D E, Simon D I. *Curr Atheroscler Rep*, 2005, 7: 44
- 10 Mark P Staiger, Alexis M Pietak, Jerawala Huadmai, et al. *Biomaterials*, 2006, 27:1728
- 11 陈振华, 等. *镁合金*. 北京: 化学工业出版社, 2004
- 12 Lambotte A, L' utilisation du. *Bull Mem Soc Nat Chir*, 1932, 28:1325
- 13 Song G, Song S. *Adv Eng Mater*, 2007, 9(4):298
- 14 宋光铃, 宋诗哲. *物理化学学报*, 2006, 22(10):1222

- 15 Kuwahara H, Al-Abdullat Y, Mazaki N, et al. *Mater Trans*,2001,42:1317
- 16 任伊宾,黄晶晶,杨柯,等. *金属学报*,2005,41(11):1228
- 17 Witte F, Kaese V, Switzer H, et al. *Biomaterials*,2005,26:3557
- 18 Duygulu O, Kaya R A, Oktay G, et al. *Mater Sci Forum*, 2007,546-549:421
- 19 黄晶晶,张广道,任伊宾,等. *功能材料*,2007,38(增刊):1880
- 20 Wang H, Estrin Y, Zuberova Z. *Mater Lett*,2008,62:2476
- 21 张广道,黄晶晶,杨柯,等. *金属学报*,2007,43(11):1186
- 22 Witte F, Fischer J, Nellesen J, et al. *Biomaterials*,2006,27:1013
- 23 Kannan M B, Raman R K S. *Biomaterials*,2008,29:2306
- 24 Liu C L, Xin Y C, Tang G Y, et al. *Mater Sci Eng A*, 2007,456:350
- 25 Kanna M B, Raman R K S. *Scripta Mater*,2008,59:175
- 26 Retting R, Virtanen S. *J Biomed Mater Res*,2008,85A(1):167
- 27 Hanzi A C, Gunde Petra, Schinhammer M, et al. *Acta Biomater*,2009,5:162
- 28 Mario C, Griffiths H, Goktekin O, et al. *J Interven Cardio*, 2004,17(6):391
- 29 Zartner P, Cesnjevar R, Singer H, et al. *Catheter Cardio Interven*,2005,66:590
- 30 Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti P K, et al. *Catheter Cardio Interven*,2006,68:607
- 31 Erbel R, Mario C D, Bartunek J, et al. *Lancet*,2007,369:1869
- 32 El-Rahman S S A. *Pharmacol Res*,2003,47:189
- 33 Hirano S, Suzuki K T. *Environ Health Perspect*,1996,104(s1):85
- 34 Heublein B, Rohde R, Niemeyer M, et al. *Heart*,2003,89:651
- 35 Xu L P, Zhang E L, Yin D S, et al. *J Mater Sci: Mater Med*,2008,19:1017
- 36 Xu L, Yu G, Zhang E, et al. *J Biomed Mater Res*,2007,83A(3):703
- 37 于国宁,潘锋,闻久全,等. *中国矫形外科杂志*,2008,16(13):1015
- 38 于国宁,潘锋,闻久全,等. *中国矫形外科杂志*,2008,16(14):1091
- 39 Li Z, Gu X, Lou S, et al. *Biomaterials*,2008,29:1329
- 40 李子剑,张克,娄思权,等. *中国骨与关节损伤杂志*,2007,22(9):740
- 41 Pietak A, Mahoney P, Dias G J, et al. *J Mater Sci: Mater Med*,2008,19(1):407
- 42 Wan Y Z, Xiong G Y, Luo H L, et al. *Mater Design*,2008,29:2034
- 43 Gu X N, Zheng Y F, Cheng Y, et al. *Biomaterials*,2009,30:484
- 44 耿芳,谭丽丽,张炳春,等. *材料导报*,2007,21(5):76
- 45 Yamada Y, et al. *J Mater Sci Lett*,1999,18:1477
- 46 Wen C E, Yamada Y, Shimojima K, et al. *Mater Sci Forum*, 2003,419-422:1001
- 47 Witte F, Ulrich H, Rudert M, et al. *J Biomed Mater Res*, 2007, A81:748
- 48 Witte F, Ulrich H, Palm C, et al. *J Biomed Mater Res*, 2007, A81:757
- 49 Witte F, Feyerabend F, Maier P, et al. *Biomaterials*,2007,28:2163
- 50 Al-Abdullat Y, Tsutsumi S, Nakajima N, et al. *Mater Trans*,2001,42(8):1777
- 51 Li L C, Gao J C, Wang Y. *Surf Coat Techn*,2004,185:92
- 52 Gu X N, Zheng W, Cheng Y, et al. *Acta Biomater*, in press
- 53 Zheng Y F, Gu X N, Lan Q X, et al. *Biomed Mater*, in press
- 54 Zhang X P, Zhao Z P, Wu F M, et al. *J Mater Sci*,2007,42:8523
- 55 Hermawan H, Moravej M, Dubé D, et al. *Adv Mater Res*, 2007,15-17:113
- 56 Peuster M, Wohlsein P, Brugmann M, et al. *Heart*,2001,86(5):563
- 57 Peuster M, Hesse C, Schloo T, et al. *Biomaterials*,2006,27(28):4955
- 58 Mueller P P, May T, Perz A, et al. *Biomaterials*,2006,27(10):2193
- 59 Waksman R, Pakala R, Baffour R, et al. *J Interven Cardio*, 2008,21(1):15
- 60 Hermawan H, Dubé D, Mantovani D. *Adv Mater Res*, 2007,15-17:107
- 61 Hermawan H, Alamdari H, Mantovani D, et al. *Powder Metall*,2008,51(1):38
- 62 Buttler T J, Jackson R W, Robson J Y, et al. *The British J Radiology*,2000,73:601
- 63 Peuster M, Kaese V, Wuensch G, et al. *Heart*, 2001,85(6):703
- 64 Peuster M, Fink C, von Schnakenburg C. *Biomaterials*, 2003,24(22):4057
- 65 Peuster M, Kaese V, Wuensch G, et al. *J Biomed Mater Res Part B-Appl Biomater*,2003,65B(1):211
- 66 Peuster M, Fink C, Wohlsein P, et al. *Biomaterials*,2003,24(3):393

(责任编辑 林芳)

《材料导报》2009年由月刊改为半月刊
上半月为综述篇 下半月为研究篇