

· 综述 ·

镁合金材料在医学临床领域的应用

王勇平 尹自飞 蒋焱 何耀华

自从1808年英国戴维发现镁元素后,人们就在此领域进行探索,逐渐使镁商业化,之后学者对镁及镁合金材料在生物医学领域的应用进行了多方面的研究及探索。镁作为医用材料最早报道于1878年,Edward将纯镁线材做成结扎线结扎血管止血;1900年,Payr提出可以用纯镁做接骨材料;Lambotte于1907年将镁作为接骨板治疗下肢骨折。早期的临床应用研究发现镁具有生物安全性,且能促进骨组织愈合,但镁在体内降解太快,达不到骨折愈合要求。由于当时冶金技术水平低,生产工艺限制,镁及镁合金的力学性能及耐腐蚀性能无法满足实际需要而被力学性能及体内稳定性更好的不锈钢材料代替,镁及镁合金在医学临床领域的研究也基本上停止了。近年来,随着冶炼技术的突破,铸造工艺的改进,一方面镁的纯度得到很大提高,另一方面添加锌、钙、锰、铝、稀土等元素形成镁合金,显著提高了镁及镁合金的耐腐蚀性能及力学性能,从而使镁及镁合金作为可降解医用材料再次受到关注,成为国内外生物医用材料领域的研究重点和热点之一^[1]。

一、镁合金材料的分类

镁合金因具有弹性模量低、力学性能佳、体内可降解等特点,具备成为可降解医用生物材料的潜力^[2-4]。

按照加工工艺的不同,镁合金可以分为铸造镁合金和变形镁合金两大类。按照合金元素不同,镁合金可分为^[5-6]:(1)AZ系列:Mg-Al-Zn;(2)AM系列:Mg-Al-Mn;(3)AE系列:Mg-Al-RE;(4)LAE系列:Mg-Al-RE-Li;(5)EZ系列:Mg-RE-Zn;(6)WE系列:Mg-RE-Zr;(7)ZK系列:Mg-Zn-Zr;(8)其他:Mg-Zn;Mg-Zn-Mn;Mg-Zn-Mn-Ca;Mg-Zn-Y;Mg-Zn-Zr-Y;Mg-Ca;Mg-Nd-Zn-Zr。每个系列的镁合金有着不同的特点,应用于不同的领域。

目前医用生物材料领域研究中用到的镁合金主要有:(1)AZ系列(Mg-Al-Zn)^[7]:AZ31, AZ91;(2)AM系列(Mg-Al-Mn):AM60;(3)AE系列(Mg-Al-RE):AE21;(4)LAE系列(Mg-Al-RE-Li)^[8]:LAE442;(5)WE系列(Mg-RE-Zr)^[9]:WE43;(6)ZK系列(Mg-Zn-Zr)^[10]:ZK60;(7)Mg-Zn^[6];(8)Mg-Zn-Mn^[10];(9)Mg-Zn-Mn-Ca^[11];(10)Mg-Zn-Zr-Y^[10];(11)Mg-Ca^[12](表1)。

二、镁合金材料的降解

(一) 镁合金材料的降解

镁合金材料的降解即腐蚀,是指镁合金在化学、物理及电化学因素的影响下与周围环境发生反应而破坏或变质。镁合金

表1 常见医用生物镁合金成分

材料	化学成分 (wt%)								
	Mg	Al	Mn	Zn	Ca	RE	Li	Zr	Y
AZ31	Balance	3	-	1	-	-	-	-	-
AZ91	Balance	9	-	1	-	-	-	-	-
AM60	Balance	6	0.33	0.07	-	-	-	-	-
AE21	Balance	2	-	-	-	1	-	-	-
LAE442	Balance	4	-	-	-	2	4	-	-
WE43	Balance	-	-	-	-	3	-	4	-
ZK30	Balance	-	-	3.15	-	-	-	< 1	-
ZK60	Balance	-	-	5.86	-	-	-	< 1	-
Mg-Zn	Balance	-	-	5.62	-	-	-	-	-
Mg-Zn-Mn	Balance	-	1.2	1	-	-	-	-	-
Mg-Zn-Y	Balance	-	-	2	-	-	-	-	< 1.54
Mg-Ca	Balance	-	-	-	2	-	-	-	-

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.24.029

基金项目:国家自然科学基金(81071452)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院骨科

通讯作者:蒋焱,Email:jiangyao195106@163.com;何耀华,Email:heyahua@sjtu.edu.cn

在水环境中通过电化学反应降解,生产氢氧化镁和氢气。镁在水环境中总的腐蚀反应如下: $Mg + 2H_2O = Mg(OH)_2 + H_2(1)$;包括下述分反应: $Mg = Mg^{2+} + 2e^-$ (阳极反应)(2); $2H_2O + 2e^- = H_2 + 2OH^-$ (阴极反应)(3); $Mg^{2+} + 2OH^- = Mg(OH)_2$ (生成反应物)(4)。

在水环境中, $Mg(OH)_2$ 积聚在镁表面形成腐蚀保护层,有减缓腐蚀作用,但当水中氯离子浓度升高到 $> 30 \text{ mmol/L}$ 时, $Mg(OH)_2$ 开始转换成高溶性的 $MgCl_2$,从而失去了保护作用,腐蚀反应则不断进行: $Mg(OH)_2 + 2Cl^- = MgCl_2(5)$ 。

人体体液比自然环境更复杂,体液内的氯化物含量约为 150 mmol/L ,其他阴离子对镁也有腐蚀作用,因此,镁合金在人体内的腐蚀比在自然环境中更复杂^[8]。镁标准电极电位是 -2.37 V ,而其他元素的电位均高于镁,故镁始终作为阴极点而发生电化学反应,促使氢气产生,因此在体内引起明显的电偶腐蚀和潜在的局部气腔。

镁合金的腐蚀形式取决于镁合金所处的化学和环境条件,通常有均匀(广泛)腐蚀、电偶(双金属)腐蚀、点蚀、裂缝腐蚀、晶间腐蚀、选择浸出/分离、冲蚀和应力腐蚀等,此外,还有许多特殊类型的腐蚀,如微动腐蚀、空蚀、腐蚀疲劳和氢蚀致脆等。在模拟体液中最常见的腐蚀是电偶腐蚀、点蚀、腐蚀疲劳及冲蚀腐蚀。

(二)影响镁合金生物材料降解的因素

影响镁合金生物材料降解的因素较多,主要有镁的纯度,合金元素,加工工艺,表面处理,镁合金所处的生物学环境,是否承受机械载荷及其类型等。

1. 微结构的影响:镁合金的微结构越好、越均匀,其耐腐蚀性能越好。纯物质中的任何腐蚀行为首先发生在晶界,由于晶界是一个促进腐蚀的薄弱区域,故大晶粒更易发生腐蚀,而小晶粒镁合金的腐蚀行为更为均匀。不同的加工工艺,热处理和合金成分变化都将影响合金的微观结构,改变晶粒尺寸和晶粒度分布,导致镁合金的强度、韧性、抗蠕变、耐腐蚀等性能的明显差异。

2. 合金元素的影响:常见构成镁合金的合金元素有铝、锰、锌、钙、锂、锆、钇和稀土等,这些元素影响镁合金的机械和物理性能。合金元素在固溶体内可以通过固溶强化提高合金的强度;此外,特定的合金元素能与镁或彼此之间反应而形成金属间相,这些相通过沉淀强化有助于提高合金的强度。固溶强化和沉淀强化均增加了强度,但降低了合金的韧性。然而,几乎所有合金元素在某种程度上均有助于晶粒细化,起到了强化机制,即晶界强化,能提高合金的强度和韧性。Witte 等^[8]通过体内腐蚀研究评价镁合金 AZ31, AZ91, WE43 和 LAE442 四种合金,证实镁合金的降解取决于合金元素的组成。

3. 生物学环境的影响:不同的腐蚀介质对镁合金腐蚀行为的影响差异很大^[13],体外试验已证实蛋白质、介质的 pH 值对腐蚀形态产生重要影响,而且影响腐蚀速率^[14]。

4. 机械载荷的影响:Gu 等^[15]研究表明,周期性载荷可加快腐蚀速率,并且随载荷的增加而增加。此外,在周围环境及循环载荷的共同作用下,样品的裂缝首先发生于点蚀孔。

三、镁合金材料的应用

(一)骨科领域的应用

1. 骨科内植物:目前骨科领域应用最广泛的医用生物材料包括不锈钢、钛合金、钴合金和高分子材料四大类,临床应用上述金属医用植入材料后均发现了一些弊端^[2]:(1)金属材料在体内摩擦产生磨屑以及在体液环境中腐蚀产生可溶性离子,这些磨屑以及可溶性离子会产生一定的生物毒性,造成局部过敏反应或者炎症,导致骨溶解,甚至导致置入物失败。(2)力学性能特别是弹性模量与人骨组织不能很好匹配,从而产生应力遮挡效应,导致骨骼强度下降、骨愈合迟缓或不愈合,甚至发生“骨折病”。(3)这些医用金属材料均为不可降解材料,在人体自身结构和功能恢复之后,须再次手术取出,不仅增加了患者的痛苦,而且增加了医疗费用负担。可降解高分子材料主要有聚合物材料和某些陶瓷,聚合材料的力学性能较低、陶瓷的韧性较差,另外,降解速度难以控制,降解产物易引起无菌性炎症。

早在 20 世纪初, Lambotte 将镁作为接骨板治疗下肢骨折,但因为纯镁在体内降解太快,术后 8 d 接骨板就腐蚀断裂了,同时有大量气体聚集在皮下,导致治疗失败。为了降低腐蚀速率,提高内植物的机械性能,研究者们用各种镁合金进行了体内植入研究。早期研究发现合金元素无潜在毒性,镁合金无全身不良反应和局部炎症反应,但镁合金降解过快,机械性能大部分只能维持 4~8 周。最近, Witte 等^[8,16-17]研究了 4 种镁合金在体内的降解情况,其中两种混合有铝和锌(AZ31 和 AZ91),另两种则混合了稀土元素(WE43 和 LAE442),将小棒状材料植入豚鼠的股骨内,结果证实镁合金腐蚀层在降解过程中与周围骨紧密相连,而且镁合金棒周围比对照组聚合物周围有更多的骨形成,X 线衍射分析发现材料表面有无定型的磷酸钙沉积。Li 等^[12]发现镁钙合金具有良好的生物相容性,可以作为可降解内植物使用。Pietak 等^[18]研究表明镁合金促进体外成骨细胞黏附、分化和增殖,同时能促进骨质形成。

上述研究提示镁没有生物毒性,具有良好的生物性能和力学性能,能促进骨组织愈合,具有很多优于其他金属生物医用材料的性能。然而,镁及镁合金降解太快,无法维持骨组织愈合所需要的时间。如何提高其耐蚀性,使镁合金能够在骨折愈合的初期提供稳定的力学环境,逐渐而不是突然降低其应力遮挡作用,使骨折部位承受逐步增大乃至生理水平的应力刺激,从而加速愈合,防止局部骨质疏松和再骨折,尚需进一步探索研究。

2. 骨组织工程支架:骨组织工程支架不仅要促进细胞黏附、分化、增殖,而且需要有良好的力学性能。目前用作组织工程支架的多孔生物陶瓷和聚合物支架虽然可以促使骨组织在其孔内生长,修复骨损伤或骨缺损,但力学性能较差,由于镁及镁

合金材料具有优良的力学性能,良好的生物相容性和体内可降解性,因此多孔镁基材料作为骨组织工程支架材料具有诱人的前景。Zreiqat 等^[19]发现人成骨细胞在复合有镁离子的生物陶瓷表面增殖明显, I 型胶原蛋白表达也明显增高,同时检测到整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 和 $\beta 1$ 配体表达明显增高,提示镁离子能促进成骨细胞的增殖与黏附。多孔镁基材料孔隙的数量、大小、形状都会对材料的弹性模量和屈服应力产生较大的影响。有研究表明多孔镁的屈服强度和弹性模量是随着微孔的容积和直径增加而降低,当孔隙率在 35% ~ 50%,孔径为 250 μm ,或者孔隙率为 45%,孔径在 100 ~ 400 μm 时,屈服强度在 12 ~ 17 MPa,与人骨最为接近。Witte 等^[17,20]将 AZ91D 镁合金支架植入兔的股骨远端,发现其有良好的生物相容性,且在植入物周围的成骨细胞增殖更为明显。

(二) 心血管领域的应用

支架置入术是目前广泛用于治疗心血管疾病手段,可成功恢复血管血运。传统的血管支架一般由不锈钢或高分子材料制成,可用于治疗各种类型的心绞痛、急性心肌梗死及外周血管疾病等,旨在减少动脉成形术后管腔的弹性回缩,但传统支架存在一定的不足之处,不锈钢支架永久存在于血管内,可引发局部炎症反应,并且有血管再狭窄的可能性,高分子材料支架力学性能较差,在降解过程中容易在置入部位造成酸性环境,延缓疾病愈合。

镁合金由于可降解行为及力学性能符合置入材料要求,可被制成可降解心血管支架。镁合金可降解血管支架研究方面已取得了较大进展,Heublein 等^[21]将 AE21 镁合金(2% Al + 1% RE)支架置入猪的冠状动脉,结果显示置入 6 个月后有 50% 质量损失,血管内膜无明显炎症反应,初步证实镁合金作为可降解血管支架的生物相容性及可行性。一项多中心前瞻性临床研究显示^[22],将 71 个直径 3.0 ~ 3.5 mm、长度 10 ~ 15 mm 的镁合金支架置入 63 例冠状动脉狭窄的患者,4 个月后经冠状动脉造影和血管内超声检查,血管狭窄率由 61.5% 降低到 12.6%,可观察到部分狭窄血管直径增加且血供良好,术后 1 年少数残余的镁合金支架嵌入到内膜,未发现血栓、心肌梗死或死亡。PROGRESS-AMS 研究将可吸收镁支架置入 20 例患有高等级腘动脉狭窄(狭窄程度 80% ~ 100%)而引起肢体缺血的患者,操作成功率 100%,3 个月和 6 个月开放率分别达到 90% 和 78%,3 个月时无患者截肢,6 个月时 1 例患者截肢,多普勒超声和 MRI 显示 3 个月时支架完全吸收,此项结果是令人鼓舞,开启可吸收镁合金支架治疗肢体缺血的道路^[23]。到目前为止,血管支架已成功地进行了动物研究^[24-25]及临床试验^[26],是目前极有希望的新型医用可吸收金属支架。

(三) 牙科领域的应用

随着镁合金研究的进一步深入,有研究者提出将镁及镁合金作为口腔生物医用材料及牙科种植材料,但这方面的研究报道尚不多见。

四、展望

越来越多的研究证实镁及镁合金具有优良的力学性能及良好的生物相容性和生物可降解性,在医用生物材料领域显示了广阔的应用前景。目前,医用生物材料领域对镁合金的研究主要集中在两个方面:一是致力于镁合金的腐蚀及耐腐蚀性研究,二是开发新型镁合金生物材料。镁合金作为可降解医用生物材料最重要的进展是在心血管及骨科领域的应用,心血管支架已成功地进行了动物研究及人体临床试验;镁合金作为骨科植入物仍处于实验研究阶段。由于人体环境的复杂性,这种新型材料从基础研究到临床应用的转化还需要进一步研究和探索,相信随着研究的深入和系统,镁合金材料必定会在生物医学领域得到广泛的应用。

参 考 文 献

- [1] Witte F. The history of biodegradable magnesium implants: A review. *Acta Biomater*, 2010, 6: 1680-1692.
- [2] Staiger MP, Pietak AM, Huadmai J, et al. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials. *Biomaterials*, 2006, 27: 1728-1734.
- [3] 何耀华, 陶海荣, 张岩, 等. 生物镁合金体内对心肝肾脾的生物相容性. *科学通报*, 2008, 53: 1981-1986.
- [4] Xu L, Pan F, Yu G, et al. In vitro and in vivo evaluation of the surface bioactivity of a calcium phosphate coated magnesium alloy. *Biomaterials*, 2009, 30: 1512-1523.
- [5] 朱艳英, 武光明, 赵清. 镁基生物医用材料研究进展. *中国生物医学工程学报*, 2010, 29: 932-938.
- [6] Zhang S, Zhang X, Zhao C, et al. Research on an Mg-Zn alloy as a degradable biomaterial. *Acta Biomater*, 2010, 6: 626-640.
- [7] 张广道, 黄晶晶, 杨柯. 动物体内植入镁合金的早期实验研究. *金属学报*, 2007, 43: 1186-1190.
- [8] Witte F, Kaese V, Haferkamp H, et al. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials*, 2005, 26: 3557-3563.
- [9] 王强, 高家诚, 李伟, 等. 新型医用 Mg-4Y-3Nd-Zr 合金组织和力学性能研究. *功能材料*, 2008, 10: 1717-1719.
- [10] Witte F, Feyerabend F, Maier P, et al. Biodegradable magnesium-hydroxyapatite metal matrix composites. *Biomaterials*, 2007, 28: 2163-2174.
- [11] Zhang E, Yang L, Xu J, et al. Microstructure, mechanical properties and bio-corrosion properties of Mg-Si(-Ca, Zn) alloy for biomedical application. *Acta Biomater*, 2010, 6: 1756-1762.
- [12] Li Z, Gu X, Zheng Y, et al. The development of binary Mg-Ca alloy for use as bio degradable materials within bone. *Biomaterials*, 2008, 29: 1329-2344.
- [13] Rettig R, Virtanen S. Time-dependent electrochemical characterization of the corrosion of a magnesium rare-earth alloy in simulated body fluids. *J*

- Biomed Mater Res A, 2008, 85:167-175.
- [14] Killian MS, Wagener V, Schmuki P, et al. Functionalization of metallic magnesium with protein layers via linker molecules. *Langmuir*, 2010, 26: 12044-12048.
- [15] Gu X, Zheng Y, Zhong S, et al. Corrosion of and cellular responses to Mg-Zn-Ca bulk metallic glasses. *Biomaterials*, 2010, 31:1093-1103.
- [16] Witte F, Fischer J, Nelleßen J, et al. In vitro and in vivo corrosion measurements of magnesium alloys. *Biomaterials*, 2006, 27:1013-1018.
- [17] Witte F, Ulrich H, Palm C, et al. Biodegradable magnesium scaffolds; Part II: peri-implant bone remodeling. *J Biomed Mater Res A*, 2007, 81:757-765.
- [18] Pietak A, Mahoney P, Dias GJ, et al. Bone-like matrix formation on magnesium and magnesium alloys. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19:407-415.
- [19] Zreiqat H, Howlett CR, Zannettino A, et al. Mechanisms of magnesium-stimulated adhesion of osteoblastic cells to commonly used orthopaedic implants. *J Biomed Mater Res*, 2002, 62:175-184.
- [20] Witte F, Ulrich H, Rudert M, et al. Biodegradable magnesium scaffolds; Part I: Appropriate inflammatory response. *J Biomed Mater Res A*, 2007, 81:748-756.
- [21] Heublein B, Rohde R, Kaese V, et al. Biocorrosion of magnesium alloys: A new principle in cardiovascular implant technology. *Heart*, 2003, 89: 651-656.
- [22] Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*, 2007, 369:1869-1875.
- [23] Peeters P, Bosiers M, Verbist J, et al. Preliminary results after application of absorbable metal stents in patients with critical limb ischemia. *J Endovasc Ther*, 2005, 12:1-5.
- [24] Waksman R, Pakala R. Biodegradable and bioabsorbable stents. *Curr Pharm Des*, 2010, 16:4041-4051.
- [25] Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 68:607-617.
- [26] Waksman R, Erbel R, Di Mario C, et al. Early-and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries. *JACC Cardiovasc Intv*, 2009, 2:312-320.

(收稿日期:2011-09-02)

(本文编辑:张岚)

王勇平,尹自飞,蒋焱,等. 镁合金材料在医学临床领域的应用[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011, 5(24):7323-7326.