• 今日铸造 Today Foundry •
DOI:10.16410/j.issn1000-8365.2020.06.016

医用多孔镁合金植入材料的研究及其应用进展

张忠明[1],杜庚艺[1],黄正华[2],雷 宇[1,2],徐春杰[1]
(1. 西安理工大学 材料科学与工程学院,陕西 西安 710048; 2. 广东省材料与加工研究所 粤港轻合金先进制造技术联合研发中心,广东 广州 510650)

摘 要:镁合金具有良好的生物相容性和可降解性,多孔镁合金具有多孔金属与镁合金的双重优势,因而是一种潜在的具有良好应用前景的生物医学材料。本文综述了传统金属植入材料存在的问题和镁合金的优势,对多孔镁合金植入材料及其表面涂层处理的重要性进行了简要分析,对镁合金植入材料的初步应用情况进行了介绍,并指出了医用多孔镁合金植入材料应重点开展的研究方向。

关键词:镁合金;多孔金属;植入材料
中图分类号: TG146.2 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-8365(2020)06-0565-04

Research and Application Progress on Medical Porous Magnesium Implant Materials

ZHANG Zhongming[1], DU Gengyi[1], HUANG Zhenghua[2], LEI Yu[1,2], XU ChunJie[1]
(1. School of Materials Science and Engineering, Xi'an University of Technology, Xi'an 710048 China; 2. Guangdong-Hong Kong Joint Research and Development Center on Advanced Manufacturing Technology for Light Alloys, Guangdong Institute of Materials and Processing, Guangzhou 510650, China)

Abstract: Magnesium alloy has good biocompatibility and biodegradability, and porous magnesium alloy has double advantages of porous metal and magnesium alloy, so it is a potential biomedical material with good application prospect. The problems existing in the traditional metal implant materials is reviewed, and the advantages of magnesium alloy coating on the surface of a porous magnesium alloy implant materials and their processing are briefly analyzed, the importance of preliminary application of the magnesium alloy implant materials are introduced, and points out the medical porous magnesium alloy implant material should be the key to carry out the research direction.

Key words: magnesium alloy; porous metal; medical implant material

随着人口老龄化,骨科疾病目前是危害人们身体健康的常见疾病之一;同时由于运动、交通意外、疾病等原因造成骨、关节等硬组织的损坏或损伤的发生率和患病率也显著增加,这对患者生活质量产生严重影响。借助植入物对受损骨组织进行重建是治疗骨科疾病最为常规且有效的手段[1],如将硬骨组织植入材料制成的元件如骨钉、接骨板以及髓内钉等植入人体[2-4]。据统计,在美国,每年需要植入人工骨的病例数约为 85 万, 而全世界每年需要骨移植手术者约为 500 万例[5]。近几年,我国骨修复和缺损病员超过 1 500 万人, 每年新增需进行骨移植手术的病例高达 300 万,对移植骨的需求日益迫切[5]。

理想的骨植入材料应具备良好的生物相容性,植入体内后无有毒元素溶出; 植入物材料的力学性能与骨组织相匹配, 尤其是材料的弹性模量与骨组织(0.01~30 GPa)越接近越好,以降低由于弹性模量不匹配造成的应力屏蔽效应, 同时还应具备足够的强度;植入物材料应与骨组织形成良好的骨整合,即新骨与植入体直接接触, 不存在纤维结缔组织层的插入,保证其植入体内后稳定不松动[6]。特别重要的是,理想的植入材料只能暂时性地存在于人体内;随着组织修复进程, 植入材料在完成其力学和生物学功能后,应逐渐降解并且其降解产物能被人体吸收。对于应用于骨科应用领域的骨钉、骨板以及髓内钉等植入物, 临床上要求其在植入后 12~18 周之内仍然保持强度和结构完整[7]。Erinc 等提出了在骨科固定领域植入材料的力学性能和抗腐蚀性能应该满足

收稿日期: 2020-03-27
基金项目: 陕西省重点研究与发展项目(2017GY-135);广东省科学院发展专项资金项目(2019GDASYL-0203002);东莞市核心技术攻关重点项目(2019622134013)
作者简介: 张忠明(1967-),甘肃庆阳人,博士,教授. 研究方向:合金组织控制与性能优化. 电话:029-82312361, E-mail: zmzhang@xaut.edu.cn

的条件为:强度高于 200 MPa,伸长率高于 10%;在 37 ℃模拟体液中的腐蚀速率低于 0.5 mm/a [8]。

本文首先综述了传统金属植入材料存在的问题和镁合金的优势,对多孔镁合金植入材料及其表面涂层处理的重要性进行了简要分析,对镁合金植入材料的初步应用情况进行了回顾,最后指出了在医用多孔镁合金植入材料方面应重点开展的研究方向。

1 传统金属植入材料及其局限性

常用的硬骨组织植入材料有金属材料、聚合物和陶瓷材料等,其中聚合物和陶瓷材料的力学性能较差,其弹性模量也比人骨低得多。金属材料应用最为广泛,在骨科(骨钉、骨板、髓内钉)、齿科(种植体、矫正丝)和心血管疾病治疗(血管支架、封堵器、瓣膜)等领域都得到了广泛的应用[8]。传统的金属植入材料如铬合金、钴合金、钛合金和 316L 不锈钢等具有良好的耐腐蚀性能和综合力学性能,但其比重大、弹性模量高,易在人体中造成应力遮挡效应;此外,这些金属植入材料没有生物活性,与人体生物相容性差,因而在植入人体后会释放有毒离子,并引起细胞毒性和过敏,会对人体造成潜在的危害,不适宜在人体内长期使用,因而传统的金属植入材料均未达到理想的治疗效果[1,7,9-12]。此外,传统的金属植入材料熔点高,加工困难,价格居高不下,造成植入手术费用高,患者经济负担沉重。因此,目前骨科植入物尚存在不足,迫切需要新的植入材料特别是可降解硬骨组织植入材料来改善这一现状[13]。

镁合金具有良好的生物相容性和可降解性,作为一种新型的生物医用金属材料,具有可替代传统生物医用金属材料应用于骨科内植入器件的巨大潜力和临床应用前景[8,14]。镁合金硬骨组织植入材料不会引起骨骼愈合过程中的应力遮挡效应及机体组织炎症,而且在完成骨折固定愈合之后,其自然降解产物能被人体吸收或排出体外,从而避免了传统接骨材料的二次手术取出。镁离子是人体新陈代谢和骨组织中的基本元素,参与体内各种各样的生化反应。研究表明,镁离子还具有促进成骨、促进血管化以及抗细菌感染等多种生物医学功能[7,8,10,11,14]。Zn 也是人体必需的微量元素,参与 300 多种酶反应,对免疫系统、生长发育有重要影响。Zn 具有良好的生物相容性。Mg-Zn 基合金在促成骨和抗细菌感染方面表现突出,具有较高的临床应用潜能[7,8-11,14]。

2 多孔骨植入材料的优越性

骨骼是由胶原纤维和片状磷灰石晶体矿化组成的多孔结构。人骨的孔隙分布较为均匀且孔基本呈圆形或椭圆形,孔径大小多为 20～30 μm 之间,最大不超过 100 μm,孔周围为层状磷灰石。以成人大腿股骨为例,其弹性模量为 19.16 GPa,弯曲强度、压缩强度和剪切强度分别为 225.9、208.2 和 15.3 MPa[15]。

传统的金属硬骨组织植入材料均追求组织致密无缺陷,因而在材料的组织结构上与人骨明显不同;传统金属硬骨组织植入材料的弹性模量和屈服强度均很高,与人骨相差甚远,且难以在大范围内调整其弹性模量和屈服强度[16,17]。考虑到人骨的多孔结构及性能,采用多孔材料制造硬骨组织植入元件是一种很好的选择[18]。多孔材料植入人体后,具有较好的近远期固定效果,新骨、血管和肌肉可长入其孔隙内,这样可以在植入体和骨之间形成机械锁合从而提高骨结合强度,能够修复严重骨缺损,也便于人体组织输送体液和养料[19,20]。如果在多孔材料植入体的表面和内部负载药物或者细胞因子,还可进一步促进骨再生[1]。

多孔镁合金具有密度低、比强度高、加工性能优良、无毒、可降解等诸多优良性能,是一种很有前景的硬骨组织植入材料[9]。多孔镁的弹性模量和屈服强度比传统的金属硬骨组织植入材料低得多。通过调节孔径和孔隙率,可使多孔镁与人骨具有相近的弹性模量和孔径,屈服强度与人骨相当;这样在植入人体后,人体和植入体可以同时受力,不会因为弹性模量的不同而导致受力不均,使植入体和人体达到理想的结合。更为重要的是镁自身在生物体中可以逐渐降解,新骨组织长出可逐渐替代原先的植入体,使人骨最终完整痊愈。

3 多孔镁合金的表面涂层处理

尽管多孔镁合金在生物医用方面有很大的应用潜力,但镁合金在体内较快的降解速率在一定程度上限制了其在临床上的应用[8]。由于镁的化学性质活泼,且表面氧化膜不能有效阻隔腐蚀介质的侵蚀,导致 Mg 及其合金在人体体液环境中的降解吸收速率过快[10,21]。多孔镁合金由于存在孔隙,与周围介质接触的面积大,因而更易腐蚀[18]。特别是高孔隙率的多孔镁合金,由于比表面积更大,更易与周围介质发生反应。因而要使多孔镁合金成为硬骨组织植入材料,必须解决在人体中腐蚀速率过快的问题。

对合金表面施加特定涂层进行修饰处理是调控合金表面性能的有效方法。对植入镁合金进行适当的表面涂层处理，能够显著降低植入初期合金在体内的腐蚀速率，并进一步提高其生物相容性[8,19,21]。施加表面涂层后，植入初期较低的腐蚀速率使植入材料可提供给植入部位足够的力学支撑，促进患处组织修复和功能重建[8]。

羟基磷灰石是构成人体硬组织的主要无机成分，占人骨无机成分总量的77%。羟基磷灰石是一种难溶于水的磷酸钙盐，其理论组成为$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$，简称HA。羟基磷灰石具有较好的生物活性和高度的生物相容性[22,23]，其化学特性与人骨中的无机盐类似，可与细胞膜表层的多糖和糖蛋白等通过氢键相结合，与人骨有很强的结合力，且不存在免疫和干扰免疫的问题。特别是羟基磷灰石抗腐蚀能力强，并可作为药物载体，非常有利于硬骨组织的修复[24]。如果能将羟基磷灰石通过表面改性技术沉积到多孔镁合金表面，则既可以解决多孔镁合金耐腐蚀性能不足的问题，也可以增强硬骨组织植入元件的生物活性和生物相容性，从而为多孔镁合金在硬骨组织植入材料方面的应用扫清障碍。

4　镁合金的植入材料的初步应用

目前临床常用植入材料有聚醚醚酮、钛合金以及生物活性陶瓷、有机高分子材料等其他传统材料。镁合金由于自身良好的安全性、生物相容性及可降解性，在骨科领域、心血管领域的应用潜力受到广泛关注[11]。镁及镁合金在动物体内的植入实践证明了作为其作为医用植入材料的可行性，如Witte等研究表明[25,26]，与高分子骨钉相比，镁合金骨钉能够增强植入物周围骨组织的强度，且镁合金的腐蚀未造成动物体不良生理反应；孔隙率为72%～76%的多孔AZ91D镁合金支架的降解对周围骨组织也无任何有害影响，且有良好的生物相容性，能促进新骨的形成和再吸收。

在骨科领域，2013年大连大学附属中山医院申请了金属镁螺钉的临床试验批件，随后德国汉诺威公司和韩国U&I公司的镁骨钉也相继获得认证[27]。朱兆金对上海交通大学研制的骨科新型医用可降解植入材料JDBM镁合金的生物毒性、髓内针及植入物感染细菌生物膜方面开展了基础研究，结果表明JDBM合金的强度、柔韧性、耐蚀性和生物相容性全面超越已在欧洲进入临床实验的WE43镁合金[28]。2017年，沪创医疗科技(上海)有限公司与上海交通大学合作已将JDBM镁合金制备成骨板和螺钉，并申请临床实验[29]。

在心血管领域，人们对镁及镁合金降解支架的应用研究最为深入，其中德国Biotronik公司研制的镁合金WE43全降解血管支架已经进行临床应用[29]。国内采用自主研发的JDBM镁合金制备的血管支架也在临床上已经证明具有良好的生物相容性、优异的力学性能和耐腐蚀性能[30]。王亮等开展了颌骨缺损修复用多孔镁合金支架材料的生物安全性评价研究，结果表明多孔镁合金支架材料具备优良的生物安全性能[31]。王勇平等人研究发现[32]多孔镁合金支架能促进成骨细胞的黏附、增殖及矿化，具有良好的生物功能性，具备成为骨组织工程支架材料的潜力。

5　结束语

多孔镁合金的弹性模量和屈服强度较低，且可通过调节孔径和孔隙率，使其弹性模量与人骨相近，从而可有效避免应力遮挡效应的产生，作为骨植入材料具有很大的优越性。针对其耐腐蚀性差且腐蚀速率难以控制的不足，可通过表面处理，在多孔镁合金植入体表面制备羟基磷灰石涂层，有效解决镁合金腐蚀速率过快的问题，并通过改变涂层性能及厚度调整植入体的降解速度。

为了给泡沫多孔镁合金在植入材料方面的应用和开发提供理论和实验基础，今后应进一步深入探讨多孔镁合金的孔洞大小、几何形状和孔隙率等结构参数与力学性能、腐蚀性能的关系，分析不同方法制备的羟基磷灰石涂层的显微结构、力学性能和耐腐蚀性能，并研究涂层修饰的多孔镁合金在人体仿生模拟体液中的耐腐蚀性能，并开展生物相容性、生物安全性评价研究。可以预期，随着多孔镁合金制备技术以及表面涂层制备技术的不断进步，多孔镁合金植入器件将会越来越多的进入临床试验与应用。

参考文献：

[1] 赵德伟，李军雷. 多孔Ta的制备及其作为骨植入材料的应用进展[J]. 金属学报，2017，53(10)：1303-131.

[2] 孙文晓，张海港，韦卓，等. 骨修复材料的研究应用现状与展望[J]. 生物骨科材料与临床研究，2009，6(3)：35-40.

[3] Costapinto A R, Reis R L, Neves N M. Scaffolds based bone tissue engineering: the role of chitosan [J]. Tissue Engineering Part B Reviews, 2011, 17(5): 331-347.

[4] Tanner K E. Bioactive composites for bone tissue engineering[J]. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of Engineering in Medicine, 2010, 224(12): 1359-1372.

[5] 高成德. 激光烧结系统的运动控制与纳米陶瓷人工骨制备工艺的研究[D]. 长沙：中南大学，2012.

[6] Wang X J, Xu S Q, Zhou S W, et al. Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review[J]. Biomaterials, 2016, 83: 127.

[7] Staiger M P, Pietak A M, Huadmai J, et al. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review [J]. Biomaterials. 2006, 27(9): 1728-1734.

[8] 郑玉峰，吴远浩. 处在变革中的医用金属材料 [J]. 金属学报，2017,53(3):257-297.

[9] 张赞,陈晓伟,夏兴川,等. 多孔镁合金的研究现状[J]. 特种铸造及有色合金,2015, 35(6): 580-585.

[10] 刘魁,郭磊. 镁材料及其合金的生物活性研究进展[J],生物医学工程学杂志,2009,26(3):685-687.

[11] 许灏铖,张帆,吕飞舟,等. 金属镁及其合金植入材料在脊柱外科中的应用[J]. 国际骨科学杂志,2016,37(5): 269-273.

[12] 单莉英,余洪强,董煜. 合金和贵金属烤瓷冠进行前牙美容修复的效果分析[J],中华医药杂志,2006,6(1): 1097-1098.

[13] 罗会涛,赵婧,范兴平,等. 不同类型多孔结构生物材料支架制备及其性能优化[J]. 中国材料进展,2012,31(5):30-39.

[14] 赵颖,曾利兰,梁涛. 可降解镁基金属的生物相容性研究进展[J]. 金属学报,2017,53(10):1181-1196.

[15] 刘京,肖鹏,于澍,等. 炭基复合材料与人骨的力学性能对比分析[J]. 复合材料学报,2016,33(11):2657-2665.

[16] Chiu K Y, Wong M H, Cheng F T, et al. Characterization and corrosion studies of fluoride conversion coating on degradable Mg implants [J]. Surface and Coatings Technology, 2007, 202 (3): 590-598.

[17] 邹静恂,白进发,叶玲. 高分子材料在组织工程中的应用[J]. 首都医科大学学报,2002,3(4): 364-366.

[18] 田虎,连利仙,刘颖,等. 生物医用多孔镁的制备及其耐蚀性能研究[J]. 功能材料与器件学报,2012,18(2):172-177.

[19] 解焕鑫,闫景龙. 镁生物材料的研究进展[J]. 医学综述,2012, 18(11):1689-1692.

[20] 刘永庆,李琪佳,崔逸爽,等. 多孔金属骨科内植物的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2017,37(12):3080-3083

[21] 杨小明,尹庆水,张余,等. 表面含硅微弧氧化涂层镁合金 ZK60 体外与成骨细胞生物相容性的研究 [J]. 中国修复重建外科杂志,2013,(5):612-618.

[22] 曲远方. 功能陶瓷及应用[M]. 北京:化学工业出版社,2003.

[23] 王欣宇,韩颖超,李世普,等. 轻基磷灰石仿骨结构材料制备及影响因素研究[J]. 硅酸盐通报,2003,(2): 93-95.

[24] Zhao J, Lu X, Weng J. Macroporous Ti-based composite scaffold prepared by polymer impregnating method with calcium phosphate coatings[J]. Materials Letters, 2008, 62(17-18):2921-2924.

[25] Witte F, Kaese V, Haferkamp H, et al. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. Biomaterials, 2005, 26(17): 3557-3563.

[26] Witte F, Ulrich H, Rudert M, et al. Biodegradable magnesium scaffolds: Part 1: Appropriate inflammatory response [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2007, 81 (3) : 748-756.

[27] 王昌,王岚,余森,等. 可降解镁及镁合金作为骨植入材料的研究进展[J]. 广东化工,2016,43(15):124-126.

[28] 朱兆金. 骨科新型医用可降解植入材料 JDBM 镁合金的生物毒性、髓内针及植入物感染细菌生物膜的基础研究[D]. 苏州:苏州大学,2013.

[29] 吴戍戍,王守仁,刘文涛. 镁及镁合金植入性医疗器械的应用研究进展[J]. 山东科学,2018,31(2):36-44.

[30] 孔祥东,郝永强,王磊,等. 新型医用可降解镁合金(JDBM)螺钉的生物安全性研究[J]. 组织工程与重建外科杂志,2015,11(3):124-127.

[31] 王亮,郭玉兴,黄华,等. 颌骨缺损修复用多孔镁合金支架材料的生物安全性评价研究 [J]. 中国组织工程研究,2019,23(26):4121-4128.

[32] 王勇平,刘小荣,张炳春,等. 镁合金支架对成骨细胞功能的影响[J]. 中国组织工程研究,2016,20(34):5021-5025.

(上接第 564 页)

缓开裂的发生。

参考文献:

[1] 吴锦标. 30 万 t 乙烯装置脱甲烷塔系统对乙烯收率的影响[J]. 金山油化纤,1992(3):17-20.

[2] 刘新海,刘新儒,丁自力等. 不锈钢管道焊接防止背面氧化工艺措施[J]. 金属加工(热加工),2020(1):16-17.

[3] NB/T 47013. 5-2015,承压设备无损检测第 5 部分:渗透检测[S].

[4] NB/T 47010-2010,承压设备用不锈钢和耐热钢锻件[S].

[5] 冯子峰,邓明,赵玉江. 奥氏体不锈钢紧固件电偶腐蚀原因分析与防护[J]. 装备环境工程,2009,6(5):10-15.

[6] 钱炯. 奥氏体不锈钢晶间贫 Cr 富 C 区对其晶间腐蚀行为的影响机制研究[D]. 北京:中国石油大学,2017.

[7] 毕凤琴,张旭昀. 热处理原理及工艺[M]. 北京:石油工业出版社,2009:82-92.

[8] 黄慧. 奥氏体不锈钢压力容器晶间腐蚀原因及预防措施 [J]. 化工管理. 2019(2):25-26.

[9] 张凯. 06Cr19Ni10 奥氏体不锈钢晶间腐蚀的解析 [J]. 内江师范学院学报. 2015,30(4):18-20(38).

[10] 马新朝，李殿伟. 不锈钢 GTAW 焊焊接中的氧化试验研究[J]. 焊接技术. 2005,34(1):50-52.

欢迎到当地邮政局(所)订阅 2020 年《铸造技术》杂志

国内邮发代号:52-64　国外发行号:M855　国内定价:25 元/本　海外定价:25 美元/本