

# 人工骨移植材料的发展及其研究现状

北京航空材料研究所 戴兆琛

本文从历史和临床应用上综述了人工骨移植材料的发展以及目前国际上正在开展以磷酸盐生物活性陶瓷为中心的研究现状。

## The Development and Present Situation of the Artificial Implant Materials

Dai Zhaochen

(Institute of Aeronautical Materials, Beijing)

A development review is given for the artificial implant materials from the history and the clinic application. The investigations about the problems of hydroxylapatite bioactive ceramic are being extensively developed now in the world.

### 一、人工骨移植材料的发展

人工骨移植材料的发展离不开科学技术的发展,它们之间有着密不可分的关系。而人工骨移植材料发展的历史正是遵循了实践—认识—再实践—再认识的规律,经过了长期的探索和漫长的发展过程,才获得今天的成就。如今人们已经可以通过合成或提取的方法来制作人工骨移植材料。综观它的发展过程可从以下两个方面加以论述。

#### 1. 从时间上划分大体可分四个阶段

(1) 18 世纪以前用天然材料作修复,可以说是人工骨移植材料的启蒙阶段。

(2) 19 世纪,冶金、陶瓷等技术的发展,带动了人工种植材料的开展,由于当时的材料和技术不佳,造成炎症性骨吸收;由于手术不佳引起组织的坏死、神经性麻痹,最终造成失败,这是人工骨研究的自然发展时期。

(3) 20 世纪的 30、40 年代,铝-铬合金、有机玻璃、钛合金、高分子材料先后相继问世,这些新材料很快应用到医学领域,再次推动了人工骨移植材料的发展。虽然这些材料至今仍在使用,但也有一些不足之处,即①移植到体内不能与宿主紧密结合;②植入组织内是活动的,会引起创伤周围的组织发生急、慢性炎症;③金属材料在体液的长期作用会引起金属离子的释放,高分子材料同样会出现老化、破碎而释放出有毒物质。归根到底,这些材料对于机体来说都是一种异物。

(4) 20 世纪 70 年代,世界进入新技术革命的时代,在这一浪潮的冲击下,材料科学获得迅猛发展。人们可以利用各种先进的检测手段,有目的、有计划地剖析、探

索、发现和开发新材料,其中 1967 年玻璃陶瓷和热解碳的出现,1969 年有高致密度多晶氧化铝,1973 年生物玻璃陶瓷研制成功,使人工骨的研究向前推进了一大步。

#### 2. 人工骨移植材料临床应用的发展

人们最早使用的骨移植材料是异种骨。早在 16 世纪曾试用狗的颅骨修补人的颅骨缺损,但异种骨具有明显的抗原性而未能获得成功。

随后也用异体骨,由于同样存在的抗原性,植入骨常不能被宿主所接受,易引起免疫排斥反应,最后将其吸收或排出。

上述材料的研究与应用,关键是设法降低或消除其抗原性,才能为宿主所接受,成为不引起排斥反应的骨移植材料。近年来的研究懂得了抗原来自蛋白,只要脱去全部蛋白就能获得种植成功。目前国内外有一些学者从事这方面的研究、开发和应用工作。

骨移植材料中应用最久最广的是自体骨,它的优点是不存在免疫排斥反应,移植后易长期存活,可在病人身上不同部位按需要取材,不用另找骨源。最大的缺点是增加病人的一处手术,并且由于自体骨供给有限,缺损面积较大或遇到儿童患者时就无法满足,治疗上受到很大限制。因此人们逐渐地认识到骨移植材料中最理想的材料是自体骨。

随着现代科技的发展,人们已经有能力、有手段剖析自体骨,取得了它们的成分和结构的认识。自体骨的化学组织是羟基磷灰石 (Hydroxylapatite 简称 HA),约占人体骨组织的 70%。而异种骨、异体骨在脱蛋白后剩下的无机矿物质也是 HA。为此人们可以通过化学合成或动物骨脱蛋白后制取 HA,而且制备的 HA 的结构与人体骨

组织的结构完全一致。

通过自体骨在临床上的成功应用,人们也懂得了作为植入材料应具备的条件为:①对宿主机体及组织无毒、无害,不引起免疫排斥反应;②与宿主机体具有组织相容性,种植材料与宿主组织之间形成化学键结合—表面活性材料;③生物力学性能要求能起到支架作用;④不吸收。而制备的羟基磷灰石完全满足这些条件。1979年Denison、宗宫正典等人相继报导了骨置换颌面外科和骨科对HA的应用情况以及人造牙根植入后取得初步成功的消息。1984年成井康宏等发表有关羟基磷灰石的基础及临床应用研究的详细报导。1987年由我所、北京口腔医院、北京积水潭医院联合研制的高纯羟基磷酸钙通过了技术鉴定,获北京市科技进步二等奖。骨科的首次应用,填补了国内的空白。

## 二、以磷酸钙盐为中心的生物活性材料研究现状

羟基磷灰石生物活性陶瓷材料的出现比过去长期使用的金属材料(医用不锈钢、Co-Cr-Mo合金、钛及钛合金等)、非金属材料(硅橡胶、有机玻璃、尼龙、树脂等)是一大进步,但是它本身也还存有性脆、缺乏骨诱导性等缺点,为此开展了以磷酸钙盐为中心的研究工作,其领域非常宽广,也非常活跃。归纳起来主要有以下几个方面:

### 1. 改进力学性能,提高强度

(1)在羟基磷酸钙中掺杂钛、锆,提高了强度和韧性,如掺 $ZrO_2$ 强度由 $5520kg/cm^2$ 提高到 $5900kg/cm^2$ ,弯曲强度由 $765kg/cm^2$ 到 $931kg/cm^2$ 。但也有人认为,钛、锆、钽能损坏骨的发育、骨胶原的沉淀而不易使用。

(2)采用生物活性玻璃、玻璃陶瓷。玻璃是由熔体过冷而成固体的无定形物体。生物活性玻璃则是在 $CaO-P_2O_5$ 中分别加入 $SiO_2$ 、 $Na_2O$ 、 $MgO$ 、 $CaF_2$ 等,其中含有一定量的Ca、P。玻璃陶瓷又称微晶玻璃或结晶玻璃,它是在玻璃中加入晶核剂,经热处理后而成为含有微细晶粒的陶瓷材料,质轻而硬,软化点、机械强度高,例如有人将 $ZrO_2$ 加入到磷灰石、硅灰石中,抗弯强度、韧性提高2倍。

(3)研制复合材料:为了克服单纯的HA的不足,研制各种复合材料是一个非常广阔的领域,其中有生物陶瓷与金属的复合,生物陶瓷与非金属材料的复合,生物陶瓷与生物陶瓷的复合以及生物陶瓷与人体有机质的复合等等。

a. 生物活性陶瓷与金属表面的复合。应用的生物活性陶瓷可以是羟基磷灰石、磷酸钙或玻璃陶瓷,它们既具有金属的强度和韧性,又具有表面活性,同时又阻止了金属离子向周围组织的渗出,目前大量应用的人工牙种植体和髋关节最重要的能承力的生物活性材料就是这种复合材料。实现这种复合的工艺途径有二种:一种是

涂生物活性陶瓷粉末于金属基体表面,再经高温烧结;一种是预制金属基体,利用等离子喷涂技术,覆盖生物陶瓷粉末于基体表面。喷涂表面具有多孔结构,孔率在30~40%,厚度在50~100 $\mu m$ ,结合强度可达60MPa。

b. 生物活性陶瓷与非金属材料的复合。生物活性陶瓷加上聚乙烯,利用HA去调节聚乙烯的刚性,赋予聚乙烯生物活性,调节HA粉的掺入量可以改变这种复合材料的力学性能以至能获得与人体骨相近的机械强度。1990年芬兰生产的一种聚乳酸—活性玻璃纤维复合材料已用于骨科手术中的骨夹板、骨螺钉,这种材料已在美国市场上销售。

c. 生物活性陶瓷与生物活性陶瓷的复合。单一的羟基磷灰石、磷酸钙和玻璃类材料强度低、持久强度差,增加了第二相—尖晶石就起到了增强、增韧的作用。用溶胶凝胶方法共沉淀羟基磷灰石—磷酸钙两相沉淀,同样可以提高材料的强度。

d. 生物活性陶瓷与人体组织中的有机质复合,制备出完全符合人体骨骼的人造骨材料。从实验研究中认识到,羟基磷灰石称为“人造骨”还有不够完整、确切、严密的地方,因为它只具备了骨骼中的矿物成分而不是骨骼中的全部成分即缺少诱导骨生长的有机质部分。羟基磷灰石材料若种植于皮下、肌肉等软组织部位并无成骨现象发现。为此在开展生物活性陶瓷研究的同时又分别地将羟基磷灰石与自体骨、异体脱钙骨、骨形成蛋白、骨髓等复合的工作。羟基磷灰石与自体骨以1:1的比例混合后,对骨缺损修复速度与自体骨相当;羟基磷灰石与脱钙骨基质复合,它是一种复杂的不溶性物质,内含I型胶原及多种非脱原蛋白,从中提出骨诱导蛋白,证实它具有部分骨诱导性;羟基磷灰石与自体骨髓复合,自体骨髓移植后可表现出强大的骨生成力,骨组织可通过爬行替代而逐渐沉积于疏松的陶瓷孔内;将骨形态形成蛋白与多孔羟基磷灰石复合而制成新型系列人工骨,此种材料既具有羟基磷酸钙的优点,又有积极诱导成骨的活性。两者的结合可以完全符合人体骨骼的人造骨。

### 2. 生物活性陶瓷满足于临床应用

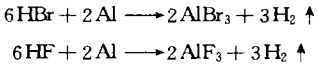
生物活性陶瓷分别制备成不同外形、不同规格、不同功能的型材,如致密型、多孔型、颗粒型等多种形态以满足临床上不同使用部位、不同要求的应用。如颗粒形适用于各种原因造成的骨缺损修复和骨萎缩变形后的生理外形恢复,而颗粒直径的大小对临床效果有明显的影响,因颗粒大小不同时,颗粒之间的间隙也不同,而空隙是获得正常代谢所必要的条件,也是纤维组织和骨组织长入的场所。多孔泡沫型人工骨块适用于大面积骨缺损的修复,有利于组织的长入,起到支架作用。致密型主要用于受力部位的人工关节、人工牙根等处。

制备成纤维状的羟基磷灰石或在羟基磷灰石中加入纤维,采用注塑工艺,对液状羟基磷灰石原料进行连续挤压,制造出直径10 $\mu m$ 的细丝组合成纤维,其优点在于

(下转第39页)

酒精将使反应物混合为均相，使水解反应进行得很彻底，另外，乙醇本身也加速卤代烷的水解<sup>[2]</sup>。以上反应最终得到氢溴酸（HBr）和氢氟酸（HF）。

氢溴酸和氢氟酸对铝的腐蚀非常强烈，腐蚀的结果是使罐内壁被腐蚀（图 6 下部）并放出氢气：



由此可见，在“红卫 912”中混入工业酒精，最终会导致混合物的腐蚀性加强，并生成氢气。当气压达到足够大，同时压力罐又存在爆炸隐患时，即可发生爆炸。

\*\*\*\*\*

（上接第 41 页）

加工方便，便于临床操作，提高了强度，能作为稳定的人工骨。

在羟基磷灰石或磷酸盐陶瓷中加入纤维蛋白粘合剂，两者结合不影响结构，调整它们之间的比例，可以使磷灰石微粒成为软而有韧性和坚硬的不同形态，以适用于不同的临床需要。

3. 生物陶瓷材料满足改善吸收的需要

与不吸收的羟基磷灰石材料相对应的是生物降解的磷酸钙材料，它具有吸收性。

通过对骨移植的观察，认识到骨组织的重建是骨组织的爬行替代的过程，在它接触的表面存在成骨细胞，而成骨细胞愈多，骨组织改建爬行替代愈快，即一面吸收，一面成骨。关键是有了吸收才能进行爬行替代。从这个意义上讲只有磷酸三钙能担负起这个作用。随着认识的不断提高，近期也有研究出磷灰石与磷酸钙二者混合的复合材料，总之在这方面的研究也很活跃。

近年来活性陶瓷与天然可降解聚合物的复合愈来愈引起了人们的重视。1983 年有人报导了羟基磷酸钙—聚

\*\*\*\*\*

（上接第 48 页）

SiC 晶须的个数纯度标准检测出的晶须纯度。

(B) 体积纯度标准

在显微图象分析仪上对 SiC 晶须样品做体积的统计分析（因为 SiC 晶须的厚度实际就是直径，所以 SiC 晶须的体积值正比于侧面的面积值，通常用晶须侧面积的统计分析值代替 SiC 晶须样品的体积统计分析值）。然后，用 SiC 晶须所占面积的数值除以整个样品所占面积的数值，如此得到的数值就是 SiC 晶须的体积纯度。

SiC 晶须的体积纯度做起来比 SiC 晶须的个数纯度要麻烦，一般都得借助于仪器，但由于 SiC 晶须彼此交织，使得仪器测定的纯度往往不准。目前，普遍接受并被使用着的是 SiC 晶须的个数纯度标准。在我们制定的晶须形貌检测标准中所用的是晶须颗粒个数纯度标准。

三、结 论

1. 铝罐焊接质量差。长 65mm、深 2mm 的接缝未焊接，同时焊料中吸入大量氩气，使该段实际抗张强度锐减。这是爆炸发生的主要原因。

2. “红卫 912”中混入工业酒精。混合后的溶液发生化学反应，生成具有强烈腐蚀性的氢溴酸和氢氟酸，使罐壁遭受腐蚀，并产生大量氢气，这是爆炸发生的必要原因。

参考文献（略）

乳酸可降解生物复合材料。随后还出现了羟基磷酸钙与胶原、生物活性玻璃纤维与聚乳酸等复合材料，这些材料中的天然聚合物能被肌体降解吸收，最终形成类似于自然骨的再建骨组织。因而这类材料将成为人工骨材料研究中最活跃的方向之一。

如上所述，人工骨移植材料是一种很有发展前途的生物工程材料，进入 80 年代中期以来，人工骨移植材料进入了世界性大发展的阶段，是它的昌盛发展时期。对人工骨移植材料的研究和开发是一个全球性关注的大课题，具有巨大的、潜在的社会和经济效益。我国虽起步稍晚，但近十年来在生物活性人工骨材料方面也取得了长足的进步，大体上具有了国际上的品种，研究水平距国际水平正在缩短，如给予足够重视，可以期望具有一定规模的高技术产业的人工骨材料工程将在 90 年代形成，而且研究工作也将赶上和达到世界先进水平。

参考文献（略）

五、结 语

在进行 SiC 晶须的生产、研究和应用时，经常要遇到对 SiC 晶须质量进行检测和评估的问题。因此，建立一套有关 SiC 晶须质量检测的标准是很有必要的。我们提出的 SiC 晶须的直径、长度、长径比的统计分布图的检测标准和以往的平均值方法相比，更客观、准确地反映出了晶须的特征。经使用，受到普遍的认可。

晶须表面光洁率，晶须的直晶率及晶须的纯度都是体现 SiC 晶须质量高低的重要质量标准。作者首次在这几个方面提出定量的标准，在已使用的几种晶须的评估中，该标准全面、细致、准确地反映出了 SiC 晶须的形貌质量，有利于不同 SiC 晶须产品的质量比较。