

绪 言

王身国

(中国科学院化学研究所 高分子物理与化学国家重点实验室,北京 100190,E-mail: wangsg@iccas. ac. cn)

生-老-病-死是人们无法改变的自然发展规律,人们唯一能做到的就是研制相应的药物和医疗器械、利用药物或手术的方法去治疗和修复重建病、老及受伤的机体,从而使人们的健康得到恢复、生活质量得到提高、寿命得到延长;因此药物和医疗器械是与人们生命健康密切相关、不可缺少的器物。

医疗器械包括人工心瓣、人工血管、皮肤、角膜、关节、骨,以及齿科、缝合、人工器官和修复矫正等体内(*in vivo*)植入器械;人工胃、肺、擦管、透析器、透析膜、接触眼镜等一般在体外应用,但应用时会与人的呼吸系统、血液循环系统或体液相接触的半体内(*ex vivo*)应用器械;以及酶、抗体、细胞、激素等的担体、分离器械、人工代谢器、生物传感器及一般医疗器械等体外(*in vitro*)应用器械。由于制备这些医疗器械和药物的材料是以医疗为目的,用于与活组织接触、具有生物相容性或生物降解性等功能性的材料,是一类用于诊断、治疗、修复或替换人体损伤组织、器官或增进其功能的新型高技术材料,所以称之为生物医用材料或生物材料。生物医用材料包括生物医用金属材料、生物医用无机材料和生物医用高分子材料及小分子材料。由于不同种类的材料各具优点,也有各自的缺点,因此为弥补单一种类材料所存在的性能缺陷和不足,一是采取将不同种类材料复合在一起制成生物医用复合材料,二是必须去研制发展新的生物医用材料。

生物医用金属材料,包括不锈钢、钛合金、金、银、记忆金属、镁等金属材料,它们具有强度高、加工性能好等优点,但由于不能在体内降解、生物相容性不佳会引起不良生理反应和异物反应,常需作二次手术再从体内取出;金属材料的高强度与人肌体的力学性能不匹配,也会导致应力集中而对机体组织造成新的损伤。此外,金属医疗器械植入者还会因可能导致核磁共振、X光、CT等检查受到干扰而被限制应用。不锈钢更存在镍离子析出导致毒性的隐患,所以都不是理想的生物医用材料。

生物医用无机材料包括生物陶瓷、羟基磷灰石、磷酸三钙等材料,主要应用于硬组织的修复和替换。它们虽然生物相容性较好,但是加工性能差,且自身的理化和生物学性能差别较大,使质量的重现性难以得到保证。

生物医用天然高分子材料是来源于人体和动物组织的衍生材料,以及来自于植物源的材料,包括脂肪、蛋白质、组织、皮肤、肌肉、骨、毛发,以及淀粉、纤维素、多糖等,它们的生物相容性好,但存在供源有限以及产生免疫排斥反应和疾病交叉感染的隐患,它们的质量重现性差,难以保证原料质量的稳定。生物医用合成高分子材料包括聚四氟乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯、聚酯、硅橡胶、聚氨酯等生物惰性高分子,以及聚乳酸、聚羟基乙酸等生物降解高分子。由于它们是通过分子设计后化学合成方法得到的材料,因此可以通过调节高分子的组成、结构和分子量来控制材料的性能,不但加工性能优良,而且品种规格多,产品性能的重复性好,可以大规模生产,价格也便宜;但高分子材料存在力学强度较差、大多不耐热、不耐辐射等缺点,使应用范围受到限制。由于用合成高分子材料同其它种类材料复合得到的生物医用复合物材料可在一定程度上克服单一高分子材料所存在的缺点,因此已越来越得到重视,且有的已在临床得到应用。

医疗器械和药物制剂都是为临床应用的需要而制备的,因此所有的医疗器械和药物制剂都必须在疗效、理化性能和形貌结构上满足临床应用的要求。为满足临床需要对医疗器械和药物制剂对材料理化性能和形貌结构方面的不同要求,必须按临床要求选用不同的生物材料,且在材料的理化性能不受影响的前提下,采用相应的加工技术和条件去制备。常用的加工技术有铸造、模压、流延、切削、注射成型、溶液、乳液、电喷法等,近年来发展起来的三维打印技术由于能加工从一维到三维结构的制品,甚至能加工出与人体组织器官相似的组织工程支架而受到了广泛的重视。

又由于医疗器械和药物制剂在临床应用时都会与机体组织相接触,因此为防止细菌感染和疾病交叉

传染,所有的医疗器械和药物制剂在临床应用前都必须进行灭菌操作。灭菌方法颇多,有干热法、高压蒸汽法、环氧乙烷熏蒸法、福尔马林蒸汽熏蒸法、酒精消毒灭菌法和辐照法等,灭菌要求既要达到国家规定的灭菌标准,又不能造成材料热降解、水解降解和辐射降解等降低性能的影响;此外,也不能改变医疗器械和药物制剂的形貌结构和疗效。因此,在医疗器械和药物制剂上,既不存在可适用于所有医疗器械和药物制剂的生物医用材料,也不存在能适用于所有医疗器械和药物制剂的加工和灭菌方法;人们必须针对具体的临床应用需要,选用合适的生物医用材料和加工灭菌技术;体现了生物医用材料、加工灭菌技术同临床应用间的制约关系;另一方面,新的生物医用材料出现和加工灭菌技术的发展,又使新的医疗器械和药物制剂研制成为可能、从而促进临床医学技术的革新。因此生物医学材料、加工灭菌技术与临床应用间存在着紧密的制约与促进关系。

生物降解由于可在体内降解、代谢而不会永久存在于体内,可以除免异物反应和导致不良生理反应的隐患而受到广泛的青睐,已成为重要的生物医用材料,且有的已在临床得到应用。聚乳酸、聚乙交酯、聚己内酯等聚内酯高分子及其共聚物由于可在体内的降解,其降解产物或可被吞噬细胞吞噬、或可通过三羧酸循环或柠檬酸循环代谢成为二氧化碳和水而完全从机体排出,其降解速率和理化性能又可通过调节组成、分子量、分子形态结构和亲疏水性予以控制,因此已经成为最为广泛研究的生物降解高分子材料。例如聚乳酸骨钉、聚己内酯骨夹板已在临床得到应用;而由聚乳酸同羟基磷灰石复合制备的聚乳酸/羟基磷灰石复合物骨钉,因为可以弥补金属钛钉生物相容性差及强度太高、与天然骨不相匹配的缺点,又具比纯聚乳酸骨钉更高的力学强度和更好的生物相容性而获得了临床应用的批准。由金属钛、合成高分子聚乙烯和无机复合材料骨水泥组成的人工髌臼系统与股骨柄,也因兼具钛金属的高强度、聚乙烯的高耐磨性和韧性,以及骨水泥的高强度及生物相容性优点,已在临床得到了应用,使老年髌关节受损者得到康复,生活质量得到提高。

又如,现临床使用的为治疗心血管狭窄不锈钢血管内支架,由于既不能在体内降解、还存在镍离子析出导致毒性的危险;它的不良生物相容性还是导致血管再狭窄的起因,植入者会受核磁共振、X光、CT等检查手段限制,因此并非是理想的防血管再狭窄支架。纯聚乳酸制备的生物可降解血管内支架虽然具有比不锈钢支架优良的生物相容性,可以在体内降解和代谢,植入者不受一些检查手段限制等优点;但其强度尚不及不锈钢,难以克服在植入血管释放后的回缩问题,加上其降解周期长达1~2年以上,特别是随着支架降解产生残留碎片降解速度越来越慢,有可能会随血流而导致新的血栓,因此也不能彻底解决防血管再狭窄的问题。随着高分子合成和药物可控释放研究的发展,以具有形状记忆功能、降解速率可调的新生物降解高分子为材料,载有紫杉醇之类抗凝药物和尿激酶之类溶血栓药物,采用3D打印等技术制备的血管支架有望不但可克服不锈钢支架和含放射性元素支架的各种缺点,以及解决纯聚乳酸支架植入释放后回缩和降解碎片可能导致新的血管再狭窄的问题,还比用非金属元素和磷酸胆碱涂层支架有更好的防血管再狭窄效果,是一类不仅具有防凝血和血栓形成功能、还具有溶解血栓功能的新型血管内支架,有望彻底解决血管再狭窄的问题,为心血管病患者造福。

不同分子量的聚乳酸及不同组成、分子量的内酯共聚物还是组织工程支架的重要材料。由于它们能在体内降解、降解速率能调节到与细胞的生长与增殖速率相匹配、形态结构及表面性能又能加工和处理到同被修复重建组织和器官相仿,因此在荷载相应的生长因子后,能使细胞很好地在其上附着、增殖和分泌基质,以致最终修复病损的组织和器官;如今已在组织工程化皮肤、骨、软骨、血管、脊髓和角膜等的研究上取得了可喜的成果,可望不久的将来能在临床得到实际应用,使伤残老化的组织和器官得到修复和重建。

鉴于生物医学材料、加工灭菌技术和临床应用三者间相互制约与促进关系,临床需要不仅可促进生物医用新材料的研究和发展,同时也可促进新医疗器械和药物制剂的开发和医疗方法自身的革新;说明了生物医学材料研究和发展的重要性。基于生物医学材料、医疗器械和药物制剂的实用性强、社会意义大,而对它们的研制又是跨材料科学、加工技术和临床医学等多学科的研究,研究费用高、周期长的特点,因此必须在各学科研究单位和人员的紧密合作和相互配合下才可能取得成功。本专辑拟就通过对我国生物材料技术与工程研究方面的一些新进展的介绍,以进一步说明生物医学材料研究的重要性,及其同医疗技术及治疗效果间的相互制约与促进关系。