

# 新一代生物医用材料

刘盛辉<sup>1</sup>, 郎美东<sup>2\*</sup>

(1. 浙江工业大学 化学工程与材料学院, 杭州 310014

2. 华东理工大学 材料科学与工程学院, 上海 200237)

**摘要:**第一代生物医用材料是生物相容和生物惰性材料;第二代生物医用材料是生物活性或可生物降解吸收材料;第三代生物医用材料是同时具有生物活性和生物降解性的新一代生物医用材料。作为细胞外基质,它们可在分子水平上激活基因、刺激细胞增殖、诱导其组织分化进而构筑成新的组织和器官。

**关键词:**第三代生物医用材料;组织工程;细胞和基因活化;细胞外基质;生物活性

生物医用材料(Biomedical Materials)也称为生物材料(Biomaterials),是一种能对机体的细胞、组织和器官进行诊断、治疗、替代、修复、诱导再生或增进其功能的特殊的功能材料。最近几年,随着材料科学、生命科学和临床医学的不断发展,生物医用材料的研究已取得了很大的进展,在组织工程的诸多领域已有相当广泛的临床应用。

## 1 第一代生物医用材料

生物医用材料的研究和临床应用已经历了三个发展阶段。最初的生物材料只来源于当时社会已有的各种材料,这些材料本身并不是针对生物医用目的而专门设计的。随着免疫学的发展和完善,人们逐渐发现这些材料植入人体后大都会对机体产生各种各样的毒副作用甚或材料本身就是病原体。直到上世纪六、七十年代才出现了用于临床的真正意义上的生物医用材料,即第一代生物医用材料。第一代生物医用材料主要有3大类:不锈钢、钛及其合金以及钴基合金等金属材料,碳素、氧化铝、氧化锆等生物惰性陶瓷材料,以及硅橡胶、高分子量聚乙烯等有机高分子材料。这一代生物医用材料的最大特点是材料本身的“生物惰性”,它们在人体内相对稳定,不易分解或生物降解;同时材料本身具有良好的生物相容性和理想的免疫反应性,而且其力学强度和物理性能适宜,能与人体环境很好地相匹配,保证植入材料与生物组织的形变相协调<sup>[1]</sup>。到上世纪80年代,第一代生物医用材料的发展达到了一个高峰,在世界范围内被广泛地应用于临床,1980年仅美国被用作人体植入材料的就有40多种,多达二三百万人次接受了植入治疗<sup>[2]</sup>。第一代生物医用材料的临床使用已使数千万患者受益,其寿命因此而延长了长达5~25年之久。

## 2 第二代生物医用材料

第一代生物医用材料作为人体植入材料在临床中只能被动地适应机体的生理环境,材料本身并不能促进或加速伤口的愈合;对许多病例病人还须接受二次手术,如外科手术病例手术缝线的拆除、神经再生手术后硅橡胶套管或膨胀聚四氟乙烯套管的摘除、骨修复完成后钢板和螺钉等支撑或固定材料的取出等

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目 20374013;教育部留学回国人员科研启动基金资助项目、上海市科学技术委员会基础研究重点资助项目(03JC14023);上海市重点学科建设项目;

**作者简介:**刘盛辉(1967—),男,副教授,1997年复旦大学理学博士,主要从事分析化学和电化学研究及高分子材料结构分析和表征;

\* 通讯联系人。

等,这些既增加了病人的痛苦和医疗费用,又增添了患者因二次手术而感染的风险;另外,植入材料与生物主体之间的界面问题始终是这一代生物医用材料临床应用过程中普遍存在和难以避免的制约因素。生物活性材料及可生物降解材料正是针对第一代生物医用材料的缺陷而发展起来的第二代生物医用材料。第二代生物医用材料主要包括两大类,第一类是以生物活性玻璃、陶瓷和玻璃陶瓷等为代表的具有生物活性的硬组织植入材料。这些硬组织植入材料的显著特点是材料本身具有生物活性,如玻璃态生物活性玻璃 Bioglass®<sup>45S5</sup>(组成为  $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$ ),在人体内通过一个 11 步的反应过程参与机体的生理活动,诱发相应的成骨细胞黏附、增殖和分化,使材料表面与周围骨组织形成牢固的键性结合,并最终长出新骨<sup>[3]</sup>。生物活性的第二代生物医用材料在牙齿修补和整形外科等方面已有大量的临床应用,如结晶态生物活性玻璃 Cerabone®(组成为  $\text{MgO}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2-\text{F}$ )具有比人骨还高的机械强度,与骨类似的断裂韧性和良好的生物活性,能与骨组织很好的结合,作为椎体及肋骨等置换材料,在日本已有五千例以上的临床应用<sup>[4]</sup>。

第二代生物医用材料的另一大类是生物降解性医用材料,包括可生物降解吸收的骨水泥、陶瓷及生物降解性高分子材料等。其特点是材料在机体中随着主体器官的修复、组织的再生和伤口的愈合而逐渐被生物降解和吸收,并最终为机体再生的组织和器官所替代。因此,植入材料和生物体间的界面问题也可望得到彻底解决。这一类材料的缺点是材料本身并不具有生物活性,也不能“主动”参与机体的生理活动。例如,与生物活性玻璃不同,生物降解性  $\beta$ -磷酸三钙陶瓷(Tricalcium Phosphate,  $\beta$ -TCP)在骨组织工程中,并不具有诱导成骨活性,在临床应用中材料本身只起支架作用,随着新骨组织的生成,磷酸钙基逐渐被降解吸收,并最终为新骨所替代<sup>[5]</sup>。生物降解性的第二代生物医用材料在手术外科和骨科等方面已有了大量的临床应用。1962 年率先由 American Cyanamid Company 开发并于 1970 年上市的聚乙交酯(又名聚乙醇酸, Polyglycolide, PGA)手术缝合线,商品名为 Dexon,是人类历史上首次临床应用的合成的生物降解性高分子材料。现在各种可吸收性医用缝合线,包括 Vicryl(乙交酯和丙交酯的共聚物)、Maxon(乙交酯和三亚甲基碳酸酯的共聚物)和 PDS(聚二氧杂环己烷酮)等已能很好地满足各种不同的外科手术临床需要。此外,聚丙交酯(又名聚乳酸, Polylactide, PLA)及与聚乙交酯的共聚物在整形外科中还被广泛地用作吸收性骨折固定板和骨钉材料。

### 3 第三代生物医用材料

第二代生物医用材料最大的局限性在于材料本身并不同时具有生物活性和生物降解性。简言之,具有生物活性的第二代生物医用材料并不能被生物降解吸收;而可生物降解吸收的第二代生物医用材料则不具有生物活性。随着组织工程的不断发展,这一代生物材料已难以满足其临床需要。如何整合材料的生物活性和生物降解性,使之合二为一,是一项非常有意义的尝试,同时也对生物材料的研究提出了更高的要求,并由此产生了新一代生物医用材料,即具有生物活性的可生物降解吸收的第三代生物医用材料(见图 1)。第三代生物医用材料在生物体内能被降解,最终为机体所吸收,同时材料本身又具有生物活性,能参与机体的生理活动,在分子水平上激活基因,刺激相关细胞,产生响应,从而诱导组织和器官的形成,是细胞和基因的活性化材料(Cell and Gene-Activating Materials)<sup>[2]</sup>。目前,第三代生物医用材料已成为国际上材料前沿领域一个十分活跃的研究方向,在组织工程中已开始有广泛的临床应用<sup>[6~8]</sup>。

### 4 组织工程

组织工程(Tissue Engineering)是应用细胞生物学和工程学的原理,在正确认识哺乳动物正常及病理两种状态下的组织结构与功能关系的基础上,研究和开发关于修复、维护和促进人体各种组织器官功能和形态的一门新学科<sup>[9]</sup>。其基本方法是将体外培养的高浓度组织细胞,扩增后粘附于一种生物相容性好并可被人体逐步降解吸收的三维多孔人工细胞外基质(支架材料)上,细胞在该支架上可获取足够的营养物质,进行新陈代谢,并按预制形态的三维支架生长、增殖和组织分化;然后将这种组织工程化细胞和生物材料的结构物(组织工程构件)植入到机体缺损或病变部位。种植细胞在支架逐渐被降解吸收过程中,

继续增殖并进一步分化,最终组装成新的具有或部分具有原来特殊功能和形态的组织和器官,从而达到创伤修复和功能重建的目的<sup>[10, 11]</sup>。

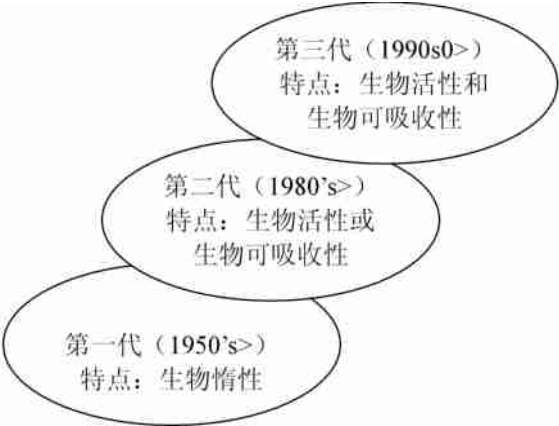


图 1 生物医用材料三个不同的发展阶段及其特点

Figure 1 The three different developing stages of the biomedical materials and its characteristic

自 1987 年首次在美国提出和建立组织工程这一概念以来,尤其是 Langer 和 Vacanti 在 Science 上撰文介绍组织工程以来<sup>[9]</sup>,组织工程在国际上已得到迅猛发展。美国首先由国家科学基金组织资助建立了一系列组织工程实验室,集中了一大批顶级研究机构、大学和公司如 NASA、NIH、MIT、Harvard、Advanced Tissue 等,1995 年筹建组织工程学会,并出版了正式刊物“组织工程学”。德国、日本、加拿大、奥地利、瑞士和英国等也开展了大量组织工程相关的研究工作。组织工程尽管只有十多年的研究历史,但其基础研究和临床应用均已取得了许多有意义的成果。在美国已形成了价值 60 多亿美元的产业,并以每年 25% 的速度递增。第一种组织工程产品组织工程皮肤 Apligraf 已被美国食品与药物管理局 FDA 批准上市,正式进入临床应用<sup>[8, 12]</sup>;软骨组织工程、骨组织工程、血管组织工程等已处于临床试验或临床应用的前期准备阶段;其它组织工程方面,如肌腱组织工程、角膜组织工程、肝脏组织工程、胰腺组织工程和心脏瓣膜组织工程等方面的研究也已取得了较大的突破。

5 人工细胞外基质

组织工程是材料科学、生命科学和临床医学相互交叉与融洽的一个新领域。作为一门边缘学科,其发展涉及到细胞学、组织学、生理学、病理学、生物化学、生物力学和材料学等多种学科领域。尽管它的研究发展十分迅速,并已取得了许多有意义的科研成果,但要组织工程的科技成果转化为能广泛治疗千百万患者疾病的产品,还面临着很多问题:大规模生产工程化组织所需要的适宜、健康并能扩增的种子细胞的培养;理想的细胞外基质替代物的制备;仿生并能规模化培养细胞的生物反应器的研制开发;防止组织排异方法的建立;组织工程产品的包装、储存、运输、复苏技术及产品的质量标准等等。其中,最关键的问题之一是如何制造出理想的细胞外基质<sup>[6, 12]</sup>。

细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)是在机体发育过程中由细胞分泌到细胞外空间的各种大分子经进一步发生物理和化学变化而成为组成间质和上皮-血管中基质的不溶性结构成分,包括各型胶原、弹性蛋白、纤连蛋白、层粘蛋白、软骨粘蛋白、蛋白多糖等糖蛋白和透明质酸、6-硫酸软骨素、硫酸皮肤素及硫酸类肝素等糖胺聚糖。它们往往在细胞周围构成高度水合的凝胶或纤维性网络<sup>[13]</sup>。天然 ECM 在组织和器官中起骨架作用,使细胞聚集,构筑组织,控制组织结构,调控细胞表型;同时,ECM 也是生长因子的储存库,生长因子由此控制释放至相邻细胞<sup>[6, 14~16]</sup>。

三维支架作为组织工程研究的人工细胞外基质 ECM,为细胞的黏附、生长、繁殖、新陈代谢、形成新的组织和器官提供各式支持。理想的组织工程细胞外基质材料除了应符合生物安全性的要求,即对人体无毒性、无致敏性、无刺激性、无遗传毒性和无致癌性外,还必须具有如下特征:(1)良好的生物相容性,即对人体组织、血液和免疫等系统无不良反应;(2)良好的生物降解性及降解速度可调性;降解速率应与组织

细胞生长速度相匹配,降解时间可根据组织生长需要进行人为调控;(3)具有三维多孔结构:基质材料应可加工成三维立体多孔结构,孔隙率最好达 90%以上,具有较高的内表面积,以利于细胞贴附和长入,及营养成分的渗入和代谢产物的排出;(4)良好的可塑性和良好的力学强度,便于加工成所需的形状,具有良好的机械强度,而且植入后一段时间内仍能保持一定的机械强度和外形以使新生组织具有一定的形状;(5)良好的细胞界面:具有良好的表面活性,利于细胞粘附、生长、增殖和分泌基质提供良好的微环境;(6)不引发机体的免疫排斥反应<sup>[5, 16, 17]</sup>。

## 6 组织工程对生物材料的挑战

组织工程的发展对相关生物材料提出了新的挑战。作为人工细胞外基质 ECM 三维支架的生物材料,除了应符合上述的材料特征要求外,还希望其在植入人体后不被免疫系统所排斥,并能产生所期望的宿主反应<sup>[18]</sup>。生物材料植入人体后,在其表面能诱发一系列宿主反应包括蛋白质的优先吸附、补体激活、细胞的征集和粘连等,而这些生理过程是更广义上的炎症和纤维化反应的一部分。从材料表面所发生的蛋白质吸附、免疫反应、细胞因子和生长因子的释放、目标细胞的反应等着手,诱发期望的愈合途径,实现组织重建和器官修复,是新一代生物医用材料也即第三代生物医用材料所要达到的目标<sup>[19]</sup>。

最近几年,随着组织工程对材料要求的不断提高,生物医用材料的研究已发生了很大的变化:既要从材料的化学、物理与力学性能、加工性能等进行构思,更要从植入材料的细胞水平和分子水平考虑进行材料设计<sup>[20]</sup>。组织工程相关细胞在很多生物材料中都能很好地生长,但组织在体内重建时还涉及骨、神经、血管和角膜的再生。临床中细胞将受到宿主被损伤的部位及其周围健康组织产生的信号分子的调控。因此,理想的组织工程材料应和目标细胞表达的特异黏连因子和生长因子受体产生特异相互作用,以使目标细胞迁移至损伤部位,刺激它们生长和分化,且随着组织和器官的修复能被细胞释放的相关酶完全降解<sup>[21]</sup>。

第三代生物医用材料作为人工细胞外基质 ECM,在组织工程的典型方法中一般与组织工程化细胞一起被制成材料支架细胞结构物(Tissue-engineered Constructs)<sup>[6, 11, 16, 22]</sup>。这种结构物在植入到机体缺损部位后,组织工程化细胞在体内继续生长、增殖和进一步分化并分泌 ECM,逐渐组装和构筑成新的组织或器官,而支架逐渐被降解吸收<sup>[23]</sup>。另一种方法是原位组织再生法(In Situ Tissue Regeneration):将生物活性药物、生物活性物质、细胞生长因子或发育诱导调节因子等生理活性物质或生物分子通过物理方法直接包埋在生物降解性材料中(复合),然后将这种生物活性材料直接移植或注射到人体病变或受损部位。该材料在生物降解过程中能释放出生物活性物质,从而在分子水平上激活基因,刺激相关细胞,诱导和促进组织和器官的再生或伤口的愈合<sup>[24, 25]</sup>。该方法由于不需要细胞的体外培植而倍受人们的关注,可望成为组织工程领域下一个研究热点。

细胞黏附对组织再生以及植入物的修复效果起着重要的作用。细胞必须与材料黏附,才能进行迁移、分化和增殖。通过表面修饰,在材料表面固定一些细胞因子如蛋白质、氨基酸及其衍生物、多肽等,或改变材料表面的拓扑结构特征而提高材料的生物相容性和细胞亲和性,可为细胞的黏附和生长提高良好的生物界面<sup>[26]</sup>。将胆固醇通过化学键连到乳酸低聚物链端可以改善材料与细胞的相互作用<sup>[27]</sup>。通过生物材料仿生化,即三维支架模拟天然 ECM 黏连结构域中的分子序列,能有效地诱导细胞的黏连和移动<sup>[16, 28]</sup>。

新一代生物医用材料的研究焦点是通过分子修饰达到材料对基因的活化及对细胞的诱导生长<sup>[2, 6]</sup>。骨的迅速修复有赖于成骨细胞的分化和增殖。一些生物活性玻璃的离子溶解物对成骨细胞的某些基因具有特殊的控制作用,这些基因家族将被激活并表达许多蛋白质以影响成骨细胞的分化和增殖,促进细胞的活性,因此可以用这类生物活性玻璃构建骨组织工程支架<sup>[29, 30]</sup>。通过生物活性玻璃、羟基磷灰石等与生物降解性医用材料如聚乳酸复合是制备新一代骨工程材料的有效方法<sup>[31, 32]</sup>,也可用生物活性玻璃颗粒涂膜多孔聚乳酸和在其孔隙中灌输生物活性玻璃颗粒来制备<sup>[33]</sup>。

天然组织的 ECM 中生长因子是 ECM 的组成物,生长因子由此控制释放至相邻细胞<sup>[16]</sup>。因此对第三

代生物材料的又一个挑战是控制基因和蛋白质从支架的扩散速率,使剂量处在生理范围内。将调控细胞行为的生长因子、或其它生物分子、生物活性药物等复合到生物材料上是第三代生物医用材料制备的重要方法<sup>[10]</sup>。另外,把生物活性分子共价结合到生物材料上制备新一代生物医用材料引起了人们的广泛兴趣,如通过化学合成方法把具有生物活性的氮氧自由基药物直接连接到高分子链端,得到具有生物活性的生物降解性医用高分子材料<sup>[34, 35]</sup>。生物活性物质是通过化学键与高分子链相连,而不是简单的物理包埋或共混,药物的释放与材料的降解是同步进行的,这为生物活性物质的长期稳定释放创造了有利条件。

7 结语

生物医用材料仍然是组织工程最大的瓶颈之一<sup>[2, 6, 36]</sup>。其发展趋势是材料的生物活性化<sup>[2, 29, 31, 34]</sup>和智能化<sup>[37, 38]</sup>;通过分子设计,制备合乎人工细胞外基质需要的、能参与机体的生理活动的、能对生理环境变化产生响应的、可在分子水平上激活基因、诱导细胞组织分化从而实现器官修复和组织重建的新一代生物降解性医用材料。我国若能抓住生物材料换代之良机,充分利用后起之优势,选择一些国际上起步不久,专利壁垒少,国内外差距不大的世界前沿领域开展基础研究,有望短期内取得突破,实现跨越式发展,形成自主知识产权。

参考文献:

[ 1 ] Hench L L. *Science*, 1980, 208; 826~631.

[ 2 ] Hench L L and Polak J M. *Science*, 2002, 295; 1014~1017.

[ 3 ] Hench L L. *J Am Ceram Soc*, 1998, 81; 1705~1728.

[ 4 ] 小久保正,川下一. *化工*, 2000, 1; 45~51.

[ 5 ] Jacoby M. *Chem Eng News*, 2001, 79(6); 30~35.

[ 6 ] Griffith L G, Naughton G. *Science*, 2002, 295; 1009~1014.

[ 7 ] Strain A J, Neuberger J M. *Science*, 2002, 295; 1005~1008.

[ 8 ] Parenteau N. *Scientific American*, 1999, 280(4); 83~84.

[ 9 ] Langer R, Vacanti J P. *Science*, 1993, 260; 920~926.

[10] Mahoney M J, Saltzman W M. *Nature Biotech*, 2001, 19; 934~939.

[11] Bianco P, Robey P G. *Nature*, 2001, 414; 118~121.

[12] Zandonella C. *Nature*, 2003, 421; 884~886.

[13] Williams D F. *Materials Science and Technology Vol 14: Medical and Dental Materials*. Weinheim; New York; Basel; Cambridge; VCH, 1992; 179~208.

[14] 谭玉珍,王海杰. *解剖学报*, 2002, 33(1); 69~73.

[15] 崔云华,王晓玲. *国外医学分子生物学分册*, 2002, 24(1); 47~49.

[16] Kim B S, Mooney D J. *Trends in Biotech*, 1998, 16; 224~230.

[17] 李异凡,张阳德. *中国现代医学杂志*, 2002, 12(16); 101~102.

[18] Rouhi A M. *Chem Eng News*, 1999, 77(3); 51~59.

[19] Rabkin E, Schoen F J. *Cardiovasc Pathol*, 2002, 11(6); 305~317.

[20] Ratner B D. *Macromol Symp*, 1998, 130; 327~335.

[21] 王身国. *中国康复理论与实践*, 2002, 8(5); 267~269.

[22] Solter D, Gearhart J. *Science*, 1999, 283; 1468~1470.

[23] Levenberg S, Huang N F, Langer R, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(22); 12741~12746.

[24] Marler J J, Langer R, Vacanti J P, et al. *Adv Drug Deliv Rev*, 1998, 33; 165~182.

[25] Quirk R A, Chan W C, Davies M C, et al. *Biomaterials*, 2001, 22; 865~872.

[26] 郝杰,郑启新. *国外医学生物医学工程分册*, 2002, 25(4); 180~184.

[27] Klok H, Hwang J J, Iyer S N, et al. *Macromolecules*, 2002, 35; 746~759.

[28] Malkar N B, Lauer-Fields J L, Juska D, et al. *Biomacromolecules*, 2003, 4; 518~528.

[29] Ryu H S, Lee J K, Seo J H, et al. *J Biomed Mater Res*, 2004, 68A; 79~89.

- [28] Gedde U W. Polymer Physics. Chapman & Hall; London, 1995.
- [29] Toma L, Toma S, Subirana J A. Macromolecules, 1998, 31(7): 2328~2334.
- [30] Gilra N, Panagiotopoulos A Z, Cohen C. Macromolecules, 2001, 34(17): 6090~6096.
- [31] 张胜, 骆德华, 杨玉良, 孙猛. 功能高分子学报, 1993, 6(1): 41~45.
- [32] 李莉, 何军坡, 杨玉良. 高等学校化学学报, 2000, 21(7): 1146~1148.
- [33] 石明孝, 裘武军. 高分子学报, 1991, 5: 577~583.
- [34] 陆建明, 孙猛, 杨玉良. 高分子学报, 1994, 5: 565~572.

## Application of Monte Carlo Technology in Polymer Science

LEI Jun<sup>1</sup>, ZHANG Zhen-jun<sup>1</sup>, LIU Bin<sup>1</sup>, LI Guo-liang<sup>2</sup>, SHEN Kai-zhi<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> College of Polymer Science & Engineering of Sichuan University, Chengdu 610065, China)

(<sup>2</sup> Royal Building System(China) Co. Ltd, Shanghai 201613, China)

**Abstract:** This paper introduces the history and characters of Monte Carlo technology and its wide application in polymer science. The author also made an outlook of its future.

**Key words:** Polymer; Monte Carlo; Computer simulation;

(上接第 117 页)

- [30] 马朋高, 游秀东, 高建平, 等. 化学通报, 2001, 7: 407~410.
- [31] Roether J A, J Gough E, Boccaccini A R, et al. J Mater Sci Mater in Med, 2002, 13: 1207~1214.
- [32] 姚芳莲, 王 浩, 陈 炜, 等. 化学通报(网络版), 2003, 66(w106): 1~6.
- [33] Roether J A, Boccaccini A R, Hench L L, et al. Biomaterials, 2002, 23: 3871~3878.
- [34] Lang M D, Chu C C. J Polym Sci, Polym Chem, 2001, 39: 4214~4226.
- [35] Lang M D, Chu C C. USP 6 830 147, 2004-12-14.
- [36] Vogel V, Baneyx G. Annu Rev Biomed Eng, 2003, 5: 441~463.
- [37] 姚康德, 宋雪峰, 刘文广. 中国修复重建外科杂志, 2002, 16(5): 325~328.
- [38] Lendlein A, Langer R. Science, 2002, 296: 1673~1676.

## New-generation Biomedical Materials

LIU Sheng-hui<sup>1</sup>, LANG Mei-dong<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>. College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China;

<sup>2</sup>. School of Materials Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

**Abstract:** First-generation biomedical materials were biocompatible and bioinert materials. Second-generation biomaterials were designed to be either resorbable or bioactive. Third-generation biomaterials are combining these two properties. These new generation biomaterials are designed as the extracellular matrix to activate genes and elicit the specific interactions with cell, and thereby to direct cell proliferation, differentiation, organization, and last to repair or regenerate the living tissues and organs.

**Key words:** Third-generation biomedical materials; Tissue engineering; Cell and gene-activation; Extracellular matrix; Bioactivity