

·学科进展·

生物材料表面工程的进展

黄楠 杨萍 冷永祥 陈俊英 孙鸿

(西南交通大学材料系,成都 610031)

[摘要] 生物材料表面工程是通过控制和改善生物材料的表面性质而提高其生物相容性的技术领域,它是生物材料领域一个极为重要的研究方向,本文综述了生物材料表面工程技术的进展。

[关键词] 生物材料,表面工程,生物相容性

生物材料是一个正在对人类健康作出重要贡献并将获得重大发展的交叉学科新领域。生物材料和人工器官在长期或短期与人体血液或组织接触,执行其替代、修复或辅助治疗功能时,首先必须满足与人体血液及组织的相容性,生物材料的表面性质具有十分关键的作用。单一材料往往难以既具有作为人工器官所需要的功能性,又具有良好的与生物体的相容性,因而对生物材料表面性质的研究和改善正成为极为活跃而且发展迅速的领域。本文论述了当前国内外生物材料表面工程领域的主要发展现状和成果。

1 高分子生物材料表面工程

高分子材料具有良好的可挠曲性和低的弹性模量,其分子结构更接近于生物体,现已有数十种高分子材料应用于生物材料。但是较长期的临床实践证明,这些材料仍然存在钙化、老化、血液相容性不足、耐磨性差等问题,为此,现已发展出许多高技术方法对材料表面进行改性。

1.1 人工血管内皮细胞化

对生物体血管内壁结构研究认为,完整的血管内皮细胞层是维持血管表面不产生血栓的重要因素。最早对涤纶人工血管内皮细胞化的方法是将血管内壁细胞刮擦下来,分离后与血液混合,灌入涤纶人工血管,然后植入人体。这种方法的缺点是存在内皮细胞的损伤、污染及种植的成活率低等问题。在人工血管表面预涂纤维蛋白的凝胶,纤维连结素,细胞外基质,Ⅲ型、Ⅳ型胶原凝胶蛋白及表面碳素

化等,可显著增加种植的内皮细胞与人工血管基质的牢固性。用胶原酶的酶解法获取的内皮细胞,经培养和繁殖后再种植(如经培养繁殖2—3代后种植于人工血管内,再用细胞培养液融合培养7—10 d),均可使人工血管内种植的内皮细胞的成活率显著增加^[1]。

内皮细胞种植的关键是在人工血管内壁形成一单层的完全覆盖且结合牢固的内皮细胞。经内皮细胞种植的人工血管具有十分显著的抗凝血效果,尤其是克服了直径小于5 mm人工血管的血栓堵塞难题,具有重要的临床价值。此外,对生物人工心脏瓣膜进行内皮细胞种植,很可能是克服其钙化问题的重要途径之一^[2]。

目前,内皮细胞种植技术尚必须同体获取内皮细胞(如患者的血管),且数量有限,培养时间较长,并可能产生污染,但这却是生物材料表面生物化的重要途径。

1.2 等离子体材料表面改性

由于等离子体中的电子、离子、原子、分子等都具有一定能量,因而可与高分子材料表面发生相互作用,产生表面反应,使材料表面活化而改善其表面性质。等离子体表面改性的3个方面,即等离子体聚合、等离子体接枝反应及等离子体表面处理,都已应用于高分子生物材料表面改性。

采用外电极式等离子体发生器通入二缩三(乙二醇)单烯丙醚(E03A)单体蒸气进行的等离子体聚合薄膜合成研究表明,在聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)材料表面形成的聚环氧乙烷结构,使材料表

国家自然科学基金资助项目,批准号 39770212.

本文于1998年5月22日收到.

面血浆蛋白的吸附量大幅减少,生物相容性提高^[3]。采用大气成分的等离子体处理嵌段聚氨脂管内壁(直径1.5 mm)后所种植的牛动脉血管内皮细胞,可以经受90 min 9 Pa剪应力的液体介质的作用,仍保持内皮细胞层与管壁的牢固结合,而未经等离子体处理的管壁在同样试验条件下已完全没有内皮细胞的存在^[4]。这种对内皮细胞的优异的固定作用,可归结为等离子体处理后含氧活性基团的增加使材料的亲水性显著增加,导致纤维连结素的强烈吸附。

采用CO等离子体处理医用聚氯乙烯(PVC)输血管材料,可在其表面形成高度交联层,有效阻止增塑剂邻苯二甲酸二辛脂(DOP)的溶出对血液的污染。

1.3 离子注入

用载能离子注入高分子材料表面,可在材料表层发生级联碰撞,使化学键断裂,并可在表层形成新键和新的基团,因而改变了材料表层的性质。将高能量(150 KeV),大剂量($1 \times 10^{17} - 2 \times 10^{17}$ atoms/cm²)的O₂⁺离子注入医用硅橡胶,材料表面血小板的粘附率显著下降^[5]。将Si离子等注入聚醚氨脂、聚丙烯、聚苯乙烯等的研究,也表明了表面浸润性和表面能性质的变化,并抵抗凝血性能、抗钙化性以及对内皮细胞、平滑肌细胞的粘附性质有显著改善。

1.4 射线辐射表面改性

γ射线辐射可使生物材料表面活化,有利于实现表面接枝等。辐射处理可有效地用于酶的固定。在低温下对纤维素片进行辐射,再将共扼N-羟基琥珀酰亚胺与丙烯酰胺一起接枝到纤维素表面,成功地固定了天门冬酰胺酶。将聚硅酮管材辐射接枝N-乙烯基-2-吡咯烷酮后植入羊的颈动脉血管,材料抗凝血性能显著改善^[6]。

对医用材料表面辐射灭菌现已进入工业应用阶段。

1.5 自组装单分子层生物表面

自组装单分子层材料是近10年来产生的新颖的材料表面生物化技术。它是在材料表面形成高度有序排列的单分子层,这些分子为硫烷[HS(CH₂)_nX]、三氯硅烷[SiCl₃(CH₂)_nX]等,其中X是CH₃, PO₄H₂, COOH, CONH₂, OH, CF₃及[(CH₂)₁₁O COCH₃]等功能团,衬底为硅橡胶或玻璃等的表面。暴露于衬底材料最表面的基团与生物介质接触而发生相互作用,在合成过程中控制和改变基团的种类从而可改变材料表面的能量状态、荷电状态及蛋白质吸附行为。这项技术对于研究生物体与高分子材

料表面基团的相互作用机理,发展表面改性的途径,都有重要意义,因而又把自组装单分子层称为生物表面模型系统。例如,在自组装[Cl₃Si(CH₂)_nX]单分子层中,疏水基团CH₃, CF₃等的血液相容性显著优于亲水基团(OCH₂CH₂)OH^[7]。

现已采用自组装单层表面进行体液与生物材料接触的钙化过程、磷灰石形核过程及内皮细胞生长过程等的研究。

1.6 抗凝血高分子材料表面的“维持正常构象假说”与PEO表面接枝

在众多材料表面性质与抗凝血性关系的假说中,我国学者林思聪提出材料表面状态应能维持血液中生物大分子正常构象的“维持正常构象假说”具有较强的说服力^[8]。由此假说推断,一端漂动的海藻状链结构的聚环氧乙烷PEO,由于其具有水溶性,及与水介质的界面张力低,且一端漂浮的海藻状结构又使血液介质中蛋白质和血细胞等与材料的相互作用力降到很低,可较好满足维持正常构象的条件。

国内外研究表明,经表面接枝PEO的材料其血液相容性有显著改善,如聚氯乙烯(PVC)与聚甲基丙烯酸乙醇醚酯的接枝共聚物的血液相容性,随PEO的链长的增加而提高,当PEO链长 ≥ 100 时,接枝共聚表面改性的PVC管植入72 d仍无血栓形成^[9]。

在无机材料玻璃、热解碳等表面经γ射线辐射后成功地实现了PEO接枝,使纤维蛋白原的吸附量和血小板的粘附量下降,血液相容性得到改善。

高分子材料表面肝素化及白蛋白的涂层表面改性技术也是当前研究的热点。

2 无机生物材料表面工程

无机生物材料主要用作硬组织替代材料,由于其结构与生物体环境的差别以及提高功能性的要求,表面改性的需求较为广泛和迫切。

2.1 表面形貌与生物相容性

生物材料的生物相容性在一定程度上受到表面形貌的影响。von Recum提出^[10],当人工骨之类材料表面粗糙程度为1—3 μm时,可促进细胞与材料的附着,减少炎症和包膜厚度,在此范围之外,则无此效应,并与材料种类无关。

在多孔的人工关节和人工骨表面,当其孔径为5—100 μm时,可显著促进组织长入。能使骨芽细胞形成,使骨组织长入的孔洞临界孔径超过100 μm^[11]。通常认为,与血液接触的植入物材料表面应

尽可能光滑,以抑制激肽释放酶的产生,但 Bjork 报导了微孔的人工心脏瓣膜具有良好的抗凝血性能^[12]。

2.2 生物陶瓷涂层

早期曾采用等离子体喷涂方法在人工骨和人工关节体表面合成多孔 Al_2O_3 陶瓷涂层,以增加假体和组织的矿物性嵌锁作用;进而,采用了自然骨中存在的 Ca, P 等元素组成的羟基磷灰石(HA)作涂层材料进行等离子体表面喷涂。研究表明,涂层可以强烈地促进与骨的化学结合,因而获得了较广泛的研究并应用于临床。但仍存在涂层与基体结合力不够高,涂层的强度和断裂韧性较差等问题。应用陶瓷强化原理,将用氧化钇稳定的 ZrO_2 加入 HA 涂层使涂层强韧性及界面结合性能有所改善^[13]。

激光熔覆技术已用于研究结合力更高的 HA 涂层。最近提出了激光合成 HA 梯度生物功能表面的新设想^[14],即在金属基材上预置成分合理过渡的粉末,再激光涂覆,由成分过渡而达到性能梯度过渡的目的。

2.3 离子束表面改性及陶瓷薄膜合成

离子束领域的多种技术,如离子注入、离子束混合及离子束增强沉积(IBED)都已开始引入生物材料领域。将 N^+ , C^+ 等离子注入钛合金人工关节,使耐磨、耐疲劳性能提高数倍,而耐腐蚀性能甚至可提高3个数量级^[15],并实现了临床应用。

离子注入对生物体环境影响的研究表明, N^+ 离子注入不影响材料的组织相容性。作者采用等离子体浸没离子注入技术,将 N^+ 离子注入钛合金的研究表明,材料的血液相容性获得了改善^[16]。

作者采用 IBED 方法,在人工心脏瓣膜材料表面合成了氧缺位的 TiO_{2-x} 薄膜及 TiO_{2-x}/TiN 复合薄膜,从体外、半体内、到体内的研究表明,其血液相容性显著优于已临床应用的佳人工心脏瓣膜材料热解碳。且材料具有良好的力学耐久性能^[17]。我们还对 n 型半导体特性的 TiO_{2-x} 材料与血浆蛋白相互作用的机理做出了解释^[18]。作者对掺杂 TiO_2 薄膜的合成与性能研究表明, n 型半导体 Ti-O 薄膜材料体系具有优异的血液相容性。由于用 IBED 方法合成的 TiO_2 薄膜具有高的膜基体结合力及薄膜的致密度,可大幅度提高金属生物材料的耐腐蚀性能。

此外,还有许多薄膜合成的方法均已应用于生物材料表面改性。如采用物理气相沉积(PVD)、等离子体化学气相沉积(PCVD)等方法在人工心脏瓣

膜材料表面合成了 TiN 薄膜、SiC 薄膜、类金刚石薄膜、热解碳薄膜等,以提高金属人工心脏瓣膜材料的血液相容性和耐久性,但这些薄膜材料的血液相容性未显著优于热解碳。在人工关节表面合成 TiN 薄膜、类金刚石薄膜等可显著提高耐磨性能。

2.4 无机生物材料表面高分子化

通过特定的处理方法可以使无机生物材料表面形成高分子材料。TiNi 形状记忆合金由于其形状记忆的特殊功能,已有效地应用于外科颅骨修复用螺钉及人工齿根等,但 TiNi 合金的耐蚀性低于钛和 Ti6Al4V 合金, Ni 的毒性需要慎重对待。用 C_2F_4 单体等离子聚合反应方法在 TiNi 合金表面合成的四氟乙烯薄膜,使合金在类体液(Hank's 溶液)中的耐腐蚀能力大幅度提高,并且薄膜与 TiNi 合金有很好的结合力,即使基体材料产生大的塑性变形,表面的四氟乙烯薄膜也不被破坏,对形状复杂的工件也可在表面制备均匀的薄膜^[19]。其他如低温水溶液形成磷灰石层、电共沉积法合成羟基磷灰石/金属复合层等方法也已应用于提高无机生物材料的生物相容性。

3 结束语

通过对生物材料表面改性,在保持体材料所具备的力学、物理、加工等性能的同时赋予了材料表面特殊的高性能,可使其更好地满足生物相容性、血液相容性及表面物理、化学性能等要求。生物材料表面工程对生物材料和人工器官的发展正起着越来越重要的作用。

该领域近期的发展,将是在对材料与生物体相互作用的深入认识的基础上,采用各种高技术方法使材料表面高性能化,逐步生物化,进而发展出具有较完善的生物体功能的新一代生物材料与人工器官。

参 考 文 献

- [1] 张京川. 人工血管表面内皮细胞种植研究, 国外医学生物医学工程分册, 1993, 16(5):264.
- [2] Eberl T, et al. In vitro endothelialization of cardiac valve leaflets, Ann. Thorac. Surg., 1992, 53:487.
- [3] Beyer D, et al. Reduced protein adsorption on plastics via direct plasma deposition of triethelene glycol monoallyl ether, J. Biomed. Mater. Res., 1997, 36:181.
- [4] Kawamoto Y., et al. Endothelial cells on plasma treated segmented-polyurethane, J. Mater. Sci.:Mater. in Med., 1997, 8:551.
- [5] Suznki y, et al. Surface analysis of antithrombogenic ion-implanted silicone rubber. Nucl. Instru. & Meth. in Phy. Res., 1991, B59/60:

- 1300.
- [6] Chapiro A, et al. *Radiat. Phys. Chem.*, 1981, **18**:1203
- [7] Silver J H, et al. Surface and blood contacting properties of alkylsiloxane monolayers supported on silicone rubber, *J. Biomed. Mater. Res.*, 1995, **29**:535.
- [8] 黄维坦, 闻建勋. 高技术有机高分子材料进展, 北京: 化学工业出版社, 1994, 347.
- [9] Nagaoka S, et al. Clinical application of antithrombogenic hydrogel with long poly(ethylene oxide) chains. *Biomaterials*, 1990, **11**:119
- [10] von Recum A F, Surface topography and biocompatibility, *Biomedical Materials Research in the Far East (III)*, Printed in Japan by Kobunshi Kankokai, Inc., 1997, 3
- [11] Larsson C, et al. Bone response to surface modified titanium implants: studies on electropolished implants with different oxide thickness and morphology, *Biomaterials*, 1994, **15**:1062.
- [12] Bjork V O. Development of an artificial heart valve, *Ann. Thorac. Surg.*, 1990, **50**:151
- [13] Chang E, et al. Plasma spraying of zirconic - reinforced hydroxapatite composite coatings on titanium, *J. Mater. Sci: Mater. in Med.*, 1997, **8**:201.
- [14] 陈明飞等. 激光熔覆制备新型梯度植入材料. *材料导报*, 1996, (1):45
- [15] Buchanan R A, et al. Ion implantation of surgical Ti6Al4V for improved resistance to wear-accelerated corrosion, *J. Biomed Mater. Res.*, 1987, **21**:355.
- [16] Huang N, et al. Investigation of blood compatibility of titanium modified by plasma source ion implantation, *Proceeding of 5th World Biomaterials Congress*, 1996, Toronto, Canada, 706.
- [17] 黄楠等. 离子束合成 Ti-O 薄膜对热解碳生物材料表面改性的研究. *国生物医学工程学报*, 1997, **16**(3):19.
- [18] Huang N, et al. Blood compatibility of amorphous titanium oxide films synthesized by ion beam enhanced deposition. *Biomaterials*, 1998, **19**:771
- [19] Villermaux F, et al. Corrosion resistance improvement of NiTi osteosynthesis staples by plasma polymerization tetrafluoroethylene coating. *Biomedical mater. & Eng.*, 1996, **6**:241.

PROGRESS IN SURFACE ENGINEERING OF BIOMATERIALS

Huang Nan Yang Ping Leng Yongxiang Chen Junying Sun Hong

(Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031)

Abstract Surface engineering of biomaterials is a very important field whose focus is to improve biocompatibility of biomaterials by means of controlling and improving the surface characteristics of biomaterials. The progress of the technology of surface engineering of biomaterials is reviewed in this paper.

Key words surface engineering, biomaterials, biocompatibility

·资料·信息·

本刊开展 ISI 期刊查询服务

根据最新收到美国科学信息研究所 (ISI) 的《SCI 期刊引文报告》, 本刊将继续为读者开展查询服务工作。可查询 ISI 收录的各国科技期刊的影响因子 (Impact Factor)、半衰期 (Cited Half-Life)、期刊在 1997 年发表文章的总数 (Source Items) 和总引文数 (Total Citations) 等参数。可以按学科领域分类查询, 也可以按刊名的英文字母查询。

对上述信息感兴趣者可与科学基金杂志部联系。

联系电话: 010 - 62055806

Fax: 010 - 62055806

本刊编辑部