

镁基生物可降解材料耐蚀性能改善研究进展^{*}

韩知为, 张秉君, 翁 杰

(西南交通大学材料科学与工程学院 材料教育部重点实验室, 四川成都 610031)

摘要: 21 世纪以来, 新型可降解生物镁合金因其良好的可降解性能, 与自体骨相似的机械性能而被研究者广泛关注, 显示出良好的发展前景。然而其在体液环境下过快降解, 造成局部碱化和局部气腔等现象均不利于其作为植入物的功能性表达和患处的正常愈合。文章综述了可降解镁合金在生物医学骨科材料领域的应用研究进展, 重点分析讨论了国内外可降解镁合金耐蚀性能改善的情况及现存的推向临床的问题, 提出了生物可降解镁合金应用于临床所亟待解决的问题, 并展望了未来的发展趋势。

关键词: 镁, 腐蚀, 可替代材料, 表面改性

中图分类号: TG 146.2⁺²

The Research Progress of Improving Corrosion Resistance of Magnesium Based Biodegradable Materials

HAH Zhi-wei, ZHANG Bing-jun, WENG Jie

(Key Laboratory of Advanced Technologies of Materials, Ministry of Education, College of Materials Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

Abstract: Since twenty-first century, magnesium is playing an increasingly important role in the field of biodegradable implants. Magnesium has good biodegradability and its mechanical properties are similar to those of natural bone, showing a good development prospect. However, the degradation of magnesium would be too fast among the physiological environments in the body and would make against the functional expression of implant because of the local alkalization and local gas cavity after degradation. This paper reviews the progress in application of biodegradable magnesium alloy in the field of biomedical material for orthopedics, discusses the research aiming at the improvement of degradable magnesium alloy's corrosion resistance and the existing problems for clinical application at home and abroad. It is clear that the biodegradable magnesium alloy is a promising bone substitute materials after some problems related to its degradation is solved.

Key words: magnesium, corrosion, alternative materials, surface modification

金属及其合金在生物医用材料中的作用举足轻重, 尤其是在骨替代材料中。常用的金属有不

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(51172188)

锈钢、钛及其合金、钽钴-铬基合金,以及一些主要应用于牙齿修复的贵金属及其合金。传统的金属材料在植入体内后有一定的局限性。首先,传统金属植入体在人体内无法完全降解,其后期所产生的生物相容性程度难以预测,且愈合后需进行二次手术将其取出。其次,传统的金属植入物与自体骨的机械性能不能完全匹配,易对骨产生应力遮挡效应,不利于新骨生长和组织重建。因此,研究者们不断探索,寻求能够在体内安全降解的植入材料。

1878年,Huse^[1]在用镁金属线为3例出血患者结扎止血时发现,镁可以在体内缓慢降解,且镁金属线的尺寸决定了其降解所需时间。1900年,Payr提出可以用纯镁作为接骨材料。这些发现引起了研究者对镁及其合金作为生物材料的研究热潮。Zierold^[2]、Lambotte^[3]、Verbrugge^[4]等人均为镁基可降解生物材料的早期研究做出了重大贡献。

镁合金良好的降解性能及与之关联物理、化学性能,决定了它生物医学材料领域具有广阔的应用前景。本文主要针对镁合金在生物医学骨科材料领域的优势作以简明扼要的介绍。同时,重点综述目前在提高生物可降解镁合金的生物相容性与耐蚀性能所做的改性工作。随着科学技术的发展,人们对医疗水平要求的提高,势必会推动镁合金的改性工作,推进新型可降解生物镁合金的开发与应用。

1 镁基可降解金属在生物医学骨科材料领域的优势及缺点

1.1 物理力学性能

金属镁作为人体所必需的金属元素,是细胞内含量仅次于钾、钠、钙的第四大有利于新陈代谢的阳离子。镁合金所具有金属材料特性,相较于当前临床应用较多的聚乳酸等可降解高分子材料,其塑形、刚度和加工性能都更胜一筹,尤其适应与骨科等硬组织修复与介入治疗。金属镁的密度为 $1.74\text{g}/\text{cm}^3$,与人的自体骨的密度($1.75\text{g}/\text{cm}^3$)相当,具有高的比强度和比刚度,且弹性模量较低,也与人骨的弹性模量值相近,因此,在骨折愈合初期能够为患处提供稳定的力学

换进,逐步降低其盈利遮挡效应,使骨折部位承受逐步增大至水平的应力刺激,从而加速患处的愈合。同时,镁基材料也可防止局部骨质疏松和再骨折的发生,避免由于植入材料与人骨弹性模量不匹配所导致的骨骼强度降低或是愈合迟缓的问题。

1.2 生物相容性

生物相容性是新型医用可降解材料发展中的关键问题。在这种背景下,生物可降解镁植入物所表现出的良好的性能引起了人们的广泛关注。一个成年人每日需获取 $300\text{mg} \sim 400\text{mg}$ 镁,且大约53%都存在于骨骼、牙齿当中。镁可以激活或者催化体内325种酶,关键作用于人体多项代谢过程和蛋白质合成的过程。镁基材料作为理想的生物可降解吸收材料可以在人体体液中完全降解,且其降解产物对周围组织无害,能够被周围肌体组织吸收,通过体液排出体外。这项特性也避免了植入材料在患处愈合后二次手术取出所带来的患者痛楚和成本。初步研究发现,镁合金在短期植入实验观察中并没有发现不良后果,镁的降解产物在血管壁、骨细胞和骨髓腔中积累并不断随着新陈代谢的过程而降低,镁能够影响骨矿化及其纳米结构,羟基磷灰石(HAP)沿C轴的生长会收缩,且晶核较小。同时高浓度的镁离子也会降低骨矿化过程中的血小板浓度,但其中骨矿化的机制还未得到充分的解释^[5]。正是由于其良好的生物相容性与其未来可能产生的医疗效果,更吸引了广大研究者的目光。

1.3 临床推广的瓶颈

镁基可降解金属材料在生物可降解医学材料尤其是骨替代材料领域中应用的最大问题就是其在人体内降解速度过快。人体体液环境不仅包含有氯离子、有机酸等构成的电解质,还有蛋白质、酶和细胞等,都会对植入材料产生各种作用^[6]。而镁具有较低的标准电极电位(-2.37V),且其在 Cl^- 的作用下极易发生点蚀作用并不断加剧腐蚀速率^[7]。镁基植入材料在人体体液环境中腐蚀降解后,腐蚀产物不但会使局部碱化,还会出现局部气腔,均不利于细胞的增殖和患处组织的愈合,且块体力学性能随之降低,过早丧失其作为植入体的功能性。因此,镁基可降解生物材料植入物若需广泛

应用于临床,就需要就其耐蚀性能与生物相容性开展更深入的研究。

2 镁基可降解金属材料耐蚀性能改善的研究现状

目前镁基生物可降解金属材料的相关研究主要集中在以下四个方面:一是有关纯镁以及镁合金系统的研究;二是特殊结构的镁基材料,比如组织工程多孔支架材料和 3D 打印材料等,其中组织工程多孔支架是骨替代材料中最常用的结构之一,其多孔结构有利于组织的长入和离子、养分等的传输;三是镁基材料的表面改性;四是临床镁合

金材料的开发及应用。其中,合金化和表面改性是改善镁基材料耐蚀性能和生物相容性的主要方法。

2.1 合金化

合金化是改善镁基材料力学性能和耐蚀性能的重要手段之一,添加合金元素可以改变镁基材料的强度、塑性及其降解速率。因此,研究者们从提高镁基材料力学性能和耐蚀性能出发,同时关注合金化是否对人体会产生毒副作用,致力于得到生物相容性与表面耐蚀性良好的镁基生物可降解镁合金材料。表 1 列出了各类元素加入对镁合金性能的影响。

表 1 各类合金元素加入对镁合金性能的影响
Table 1 Effect of elements on properties of magnesium alloys

元素	生物相容性及耐蚀性能的影响	添加量
锌 ^[6]	人体所需微量元素,无细胞毒性,具有良好的生物相容性,缓解晶界腐蚀	少于 3%
锰 ^[7]	骨形成重要元素,曾报道有细胞毒性。与铁及其他重金属元素化合提高耐蚀性	少于 0.2%
硅 ^[16]	对骨骼与周围组织生长有重要作用,降低耐蚀性能	少于 1%
钙 ^[8-9]	人骨的重要组成元素,无细胞毒性,随 Ca 添加量增高耐蚀性能降低	少于 1%
锶 ^[10]	人骨的重要组成元素,促进骨生成,降低耐蚀性	0.5% ~ 2%
铅 ^[11-12]	具有神经毒性,引发老年痴呆症,提高耐蚀性能	—
锆 ^[8]	良好的生物相容性,降低耐蚀性能	少于 2%
铈 ^[16]	细胞毒性较高,一定含量内提高耐蚀性能	—
钕 ^[7]	低浓度下具有良好的生物相容性,提高耐蚀性能	0.4% ~ 0.6%

常见的合金化元素锌、锰、硅等都是我们人体所必需的微量元素,其中 Zn 是骨和软骨可选酶的辅助因子之一,通常 AZ 系列的镁合金中均存在有 Zn 元素。然而 Zn 在合金化可降解镁基材料的浓度极限并没有系统化的规定^[9]。Mn 不但是骨的形成,脂质、氨基酸和碳水化合物等新陈代谢所必需的金属元素,而且 Mn 会通过与铁等重金属元素相互作用形成金属间化合物,能够较为显著地提高镁合金的耐蚀性能。但是,也有相关报道指出,Mn 对人体具有一定的细胞毒性和神经毒性^[10]。

具有生物功能的元素如钙、锶等,也常常被添加进镁基材料中以提高其生物相容性能。Ca 元素以羟基磷灰石的形式充当人骨的重要组成部分,Ca 元素的添加能够有效地降低镁基材料的耐蚀速率,提高其耐腐蚀性能和抗点蚀的能力^[11],故而 Mg-Ca 合金是早期镁合金研究的重要方向。镁钙

合金系统已经被提出作为一种潜在的新型可降解生物医学骨植入材料,X. N. Gu^[12]等人分析讨论了镁钙合金微弧氧化涂层的理化性能,含有涂层的样品在连续的细胞培养后,细胞的增值和分化水平显著性提高,且合金的耐蚀性能也表现出优于对样品。Sr 也是人骨的重要组成部分,没有细胞毒性且可以促进骨骼的形成,添加 Sr 后的镁基材料具有更好的生物相容性。然而,虽然材料的力学性能会随着 Sr 元素的添加量的增加而增加,但其耐蚀性能会随之降低^[13]。Al 不是人体所必需的微量元素,是老年帕金森综合症的主要致病元素,但是,Al 却是镁合金中添加最多以用来提高其力学性能的元素,AZ 系列镁合金在研究中的应用最为广泛。Sachiko Hiromoto^[14]等人同时在 AZ31 镁合金和纯镁的表面涂上羟基磷灰石(HAP)和磷酸八钙(OCF),并将金属表面划伤,

使其暴露在外,浸泡实验后观察样本的自愈现象,发现AZ31镁合金被划伤的表面会通过Mg与Ca的化合物沉积而自愈,不会导致进一步腐蚀的发生。不过,著名的镁材料研究者Witte F^[15]指出含Al的镁合金不能用于体内植入物,仅可作为实验合金进行镁基金属材料的工艺改进和表面改性的技术研究。除此之外,Zr、Nd、Ce^[16]等都作为合金元素添加到镁基可降解生物材料中去。应该注意的是,多种合金化元素的添加都会与体内细胞和组织发生接触与反应,是否会残存在人体导致其他可能问题的发生都成为考虑合金元素添加状态的标准。总体看来,镁合金的合金化能够有效地改善其耐蚀性能,但合金元素加入的标准以及匹配的腐蚀情况仍需进一步探索。

2.2 表面改性

表面改性在生物医学材料领域占有重要地位,主要包括三大类:(1)机械方法,通过优化材料的成型加工工艺以提高其耐腐蚀性能;(2)化学方法,譬如化学气相沉积、电化学沉积、仿生矿化、溶胶凝胶法、有机高分子材料涂覆等等;(3)物理方法,利用吸附、涂敷、包覆等方法进行表面改性。物理方法相较于化学方法和机械方法具有工艺简单,操作方便,对环境无污染等优点。通常也有利用湿法和干法来区分材料的表面改性技术,近年来研究较多的等离子体表面改性技术就是一种干法技术,等离子体作为物质的第四态,部分或完全电离的气体高温高速打在基材的表面,使基材的原子组成和结构均发生变化,从而改变材料表面的耐蚀性能。对于镁基金属材料,化学转化膜、离子注入、气相沉积、阳极氧化、有机高分子涂层、表面接枝和磷酸钙涂层等表面改性的方法都有了较为深入的探索。

利用电化学沉积、溶胶凝胶法或是微弧氧化的方法可以获得生物相容性能良好的保护层。付玉平^[17]等人利用电化学沉积的方法在镁合金表面制备了 β -TCP复合涂层,通过检测成骨细胞增殖和碱性磷酸酶活性证实含有 β -TCP涂层的材料更有利于成骨细胞黏附、伸展和汇合,且成骨细胞中碱性磷酸酶值(ALP)也有显著增加。Sibo Shen^[18]等人利用溶胶凝胶技术在镁合金表面制备出致密性好、粘结强度高的生物玻璃-陶瓷复合涂层,镁

合金解体具有高的耐腐蚀性能。尚伟^[19]等人利用溶胶-凝胶法与磷化工艺相结合的方法优化了溶胶凝胶层的沉积工艺,制备出具有良好结合力和高耐蚀性能的镁合金。然而,溶胶-凝胶层与磷化膜所组成的复合膜仍有缺陷,其复合工艺仍需进一步探索。经过表面微弧氧化所获得的改性材料具有摩擦系数小、耐蚀、耐热冲击、硬度高、热膨胀系数小、结合强度高优点,是目前应用最为广泛的镁合金表面处理方法。中国科学院金属研究所杨晓明^[20]等人在ZK60镁合金的表面制备了含硅微弧氧化涂层,涂层表面粗糙且呈多孔形态。并利用材料浸提液进行了体外成骨细胞培养,发现表面含有Si微弧氧化涂层的ZK60镁合金具有良好生物相容性、血液相容性和骨诱导的耐蚀涂层。Cai J^[21]等人采用交流电源在碱性电解液中,利用微弧氧化的方法在AZ91镁合金表面制备了多孔涂层,通过对氧化层的电子结构和成分分析发现镁合金表面具有紧密连接的双层多孔结构,孔隙率较低且分布均匀,电化学测试结果也证实了腐蚀行为的两个阶段均表现出较好的耐蚀性能。

在镁基材料表面进行有机高分子涂覆提高材料耐蚀性能的同时,也可极大程度的提高材料的生物相容性和血液相容性。常用作有机高分子涂层的主要有胶原蛋白、壳聚糖、聚氨酯、聚乳酸及其共聚物以及一些有机化合物转化膜。Hoi Man Wong^[22]等人在镁合金表面制备了孔隙率可控的聚合物涂层,其中聚己内酯能够降低镁的降解速率,也有助于保持植入材料的机械强度。研究也表明聚合物涂层使机体更加有利于新骨生成且降解过程中患处没有炎症、坏死或是氢气的积累,腐蚀产物不会导致细胞毒性。但是,膜层与基体的粘结强度和其他长期植入体内情况的仍有待于进一步研究。Chen Y^[23]等人深入探讨了表面碱预处理对植酸转化膜成膜效果的影响,其制备出的植酸改性后的镁基材料,其溶血率小于5%,在临床可接受的范围之内,还利用电解中和反应分析了纯镁表面植酸转化膜的腐蚀机制,致密均匀的植酸转化膜可以有效地防止电解质接触到镁基片,从而提高了材料的耐腐蚀性能。

3 展望

镁基生物可降解材料的独特性能吸引着广大研究者的目光,而其在人体体液环境下易于腐蚀却阻碍其在生物医学材料领域当中的应用。多种改性方式对于降低镁基可降解生物材料的耐蚀性能的提高和生物相容性的优化均具有一定的效果,然而完全均衡镁基材料的降解行为与自体骨修复速率仍然是研究的重要目标,对于镁基可降解生物材料的安全性评估机制和标准仍需要更深入更准确的完善。这就需要材料、生物医药的科研人员的共同努力对其系统化研究并推向临床,我们深信,通过各个相关领域人员的不尽探索,一定会将其极大地推广到可预见的临床应用当中去!

参考文献

- [1] Huse E C. A new ligature [J]. Chicago Med J Exam, 1878, 172(2).
- [2] Zierold AA. Reaction of bone to various metals[J]. ArchSurg, 1924, 9(2): 365-412.
- [3] McBRIDE E D. Absorbable metal in bone surgery: a further report on the use of magnesium alloys [J]. Journal of the American Medical Association, 1938, 111(27): 2464-2467.
- [4] Verbrugge J. Le matériel métallique résorbable en chirurgie osseuse [J]. Presse Med, 1934, 23: 460-465.
- [5] Grünewald T A, Rennhofer H, Hesse B, et al. Magnesium from bioresorbable implants: Distribution and impact on the nano-and mineral structure of bone[J]. Biomaterials, 2016, 76: 250-260.
- [6] 张鑫明. 蛋白质作用下生物医用镁合金体外腐蚀降解行为研究[D]. 重庆理工大学, 2010.
- [7] 王新印. 纯镁腐蚀行为研究[D]. 浙江大学, 2015.
- [8] 顾雪楠. 镁基材料的体液降解与生物相容性研究[D]. 北京大学, 2011.
- [9] Zhang S, Zhang X, Zhao C, et al. Research on an Mg-Zn alloy as a degradable biomaterial [J]. Acta Biomaterialia, 2010, 6(2): 626-640.
- [10] Bock N A, Paiva F F, Nascimento G C, et al. Cerebrospinal fluid to brain transport of manganese in a non-human primate revealed by MRI [J]. Brain research, 2008, 1198: 160-170.
- [11] Kannan M B, Raman R K S. In vitro degradation and mechanical integrity of calcium-containing magnesium alloys in modified-simulated body fluid [J]. Biomaterials, 2008, 29(15): 2306-2314.
- [12] Gu X N, Li N, Zhou W R, et al. Corrosion resistance and surface biocompatibility of a microarc oxidation coating on a Mg-Ca alloy [J]. Acta Biomaterialia, 2011, 7(4): 1880-1889.
- [13] Bornapour M, Muja N, Shum-Tim D, et al. Biocompatibility and biodegradability of Mg-Sr alloys: The formation of Sr-substituted hydroxyapatite [J]. Acta Biomaterialia, 2013, 9(2): 5319-5330.
- [14] Hiromoto S. Self-healing property of hydroxyapatite and octacalcium phosphate coatings on pure magnesium and magnesium alloy [J]. Corrosion Science, 2015, 100: 284-294.
- [15] Witte F, Hort N, Vogt C, et al. Degradable biomaterials based on magnesium corrosion [J]. Current opinion in solid state and materials science, 2008, 12(5): 63-72.
- [16] 睢晓静, 蔡开勇. 镁合金表面钐多层膜的抗腐蚀性及其细胞相容性研究[J]. 材料导报, 2010, 24(16): 53-56.
- [17] 付玉平, 郭磊, 管俊林, 等. 磷酸三钙涂层镁合金材料的细胞相容性研究[J]. 中国生物工程杂志, 2012, 32(2): 45-49.
- [18] Shen S, Cai S, Xu G, et al. Influence of heat treatment on bond strength and corrosion resistance of sol-gel derived bioglass-ceramic coatings on magnesium alloy [J]. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 2015, 45: 166-174.
- [19] 尚伟, 温玉清, 司延举, 等. 镁合金表面磷化/溶胶凝胶复合膜的制备及其耐蚀性[J]. 表面技术, 2014, 43(2): 95-99.
- [20] 杨小明. 表面微弧氧化涂层镁合金 ZK60 的

体外生物学性能研究[D]. 南方医科大学, 2013.

- [21] Cai J, Cao F, Chang L, et al. The preparation and corrosion behaviors of MAO coating on AZ91D with rare earth conversion precursor film [J]. *Applied Surface Science*, 2011, 257(8): 3804 – 3811.
- [22] Wong H M, Yeung K W K, Lam K O, et al. A biodegradable polymer-based coating to control

the performance of magnesium alloy orthopaedic implants[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(8): 2084 – 2096.

- [23] Chen Y, Wan G, Wang J, et al. Covalent immobilization of phytic acid on Mg by alkaline pretreatment: Corrosion and degradation behavior in phosphate buffered saline [J]. *Corrosion Science*, 2013, 75: 280 – 286.

(上接第 50 页)

根据同样的道理, 计算门尼粘度 R 控制图(图省略)的控制上下限值分别为 5.1、0。计算门尼粘度 S 控制图(图省略)的控制上下限值分别为 2.6、0。

根据 X 图, 实验室聚丁二烯橡胶生胶门尼粘度样品的检验结果处于良好的受控状态, 有较高的系统控制能力和随机控制能力, 检验质量是稳定可靠的。

3 结论

通过 12 批次聚丁二烯橡胶挥发分含量、灰分含量、生胶门尼粘度的检验, 根据 X-R(或 S)控制图, 说明聚丁二烯橡胶生胶的性能稳定。

应用 X-R(或 S)控制图, 测定聚丁二烯橡胶挥发分时, 系统误差控制在 $\pm 0.11\%$ 范围, 随机误差应小于 0.28%, 标准偏差应小于 0.15%; 测定聚丁二烯橡胶灰分时, 系统误差控制在 $\pm 0.02\%$ 范围, 随机

误差应小于 0.05%, 标准偏差应小于 0.03%; 测定聚丁二烯橡胶门尼粘度时, 系统误差控制在 ± 2 范围, 随机误差应小于 5.1, 标准偏差应小于 2.6。

参考文献

- [1] 曾安群, 邓瑶筠, 邓平阳, 等. GB/T 4498 – 1997 橡胶灰分的测定[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997.
- [2] 方芳, 孙丽君, 沈海陇, 等. GB/T 24131 – 2009 生橡胶挥发分含量的测定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2010.
- [3] 张菊秀, 李海鹰, 沈辉, 等. GB/T 1232.1 – 2000 未硫化橡胶用圆盘剪切粘度计进行测定 第 1 部分: 门尼粘度的测定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2000.
- [4] 周尊英. 实用统计技术指南[M]. 北京: 中国标准出版社, 2003: 212.