

特约专栏

我国海洋生物医用材料研究 现状和发展趋势

顾其胜¹, 位晓娟^{1,2}

(1. 上海其胜生物材料技术研究所, 上海 200061)

(2. 上海交通大学附属上海第六人民医院四肢显微研究所, 上海 200233)

摘要: 海洋生物医用材料是生物医用材料中的重要分支, 也是生物医用材料的纵深发展方向之一, 具有巨大的开发潜力。其种类繁多、功能优良、安全性好且低廉易得, 因而在生物医药领域的开发和转化前景广阔。基于近 10 年来对国内外海洋生物医用材料发展的持续追踪, 并结合作者 20 多年的工作实践与产品开发经验, 客观分析了海洋生物医用材料的研发与生产现状, 从战略层面上论述了产业的定位与前景, 并对该行业发展的瓶颈和挑战提出了相应的对策和建议。从材料科学、技术成果转化以及政府政策支持等多个方面全面阐述了发展海洋生物医用材料的重要性、紧迫性和必要性。

关键词: 海洋生物医用材料; 壳聚糖; 海藻酸; 胶原蛋白

中图分类号: Q178.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2011)04-0011-05

Current Situation and Development Trend of Marine Biomedical Materials

GU Qisheng¹, WEI Xiaojuan^{1,2}

(1. Shanghai Qisheng Institute of Biomaterials & Technology, Shanghai 200061, China)

(2. Shanghai Limb Microsurgery Institute of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

Abstract: As an important branch of biomedical materials, marine biomedical materials had been turning into a tendency to develop far further with vast potentials in the field of biomedical materials. Based on its remarkable advantages in wide variety, excellent properties, verified security, easily availability and sufficiently cheapness, marine biomedical materials were proved to hold great promise in development and transformation into productivity as novel biomedicine or biomedical device. The current researchment and industrialization of marine biomedical materials was briefly introduced in this paper found on a persistent attention in the past 10 years on the development of marine biomedical materials home and abroad, as well as the author's 20 years experience of relevant products development. Some coping strategies were given out for the rational location and promise of whole industry, meanwhile, some ideas about new proposal or tactics were advised according to the current situation and difficulties in the industrialization process. This paper dwelled on the cardinal importance, urgency and necessity of the marine biomedical material from several aspects such as materials science, industrialization and government supports.

Key words: marine biomedical materials; chitosan; alginate; collagen

1 前言

海洋生物医用材料是生物医用材料和海洋生物技术的重要组成部分, 因其资源丰富, 结构、性质、功能独特, 并具有良好的生物安全性, 所以受到生物材料界的广泛关注。海洋生物医用材料研发具有独特的优势: ①资源丰富: 海洋生物资源丰富, 属天然生物再生资源; ②功能独特: 海洋生物医用材料为天然高分子, 结构多样, 功能独特, 具有一定的生物学活性; ③生物安

全: 海洋生物医用材料可生物降解吸收, 与陆地哺乳动物中提取的生物大分子材料相比, 海洋生物医用材料避免了陆地动物诸如疯牛病、口蹄疫、蓝耳病等疾病病毒传播的风险; ④成本低廉: 原料多为海产品加工行业的下脚料, 生产加工成本相对低廉, 产品附加值高, 而且为探讨低碳、绿色经营模式提供了一条实践途径; ⑤塑性好: 海洋生物医用材料可制成多种材料剂型如海绵、粉剂、薄膜、喷雾、凝胶等以供应用。

2 海洋生物医用材料的种类

海洋生物医用材料的种类主要包括^[1-6]: ①无机类材料: 如珊瑚礁基生物材料, 即羟基磷灰石骨修复材料

和经加工处理过的珊瑚礁等,不仅是再生医学领域常用的支架材料,而且已经有多项成功上市的产品广泛被用作骨科临床中的骨替代材料;②天然高分子多糖类材料:如海藻酸基生物材料和壳聚糖基生物材料,目前已有海藻酸基生物材料相关产品成功应用于临床的创伤止血和创面修复,而壳聚糖基海绵、薄膜、纤维、粉末、凝胶、喷雾等产品作为带有正电荷的天然可降解高分子材料,具有独特的止血、消炎、促愈等生物学活性,其防粘连性质已得到临床证实;③天然高分子蛋白类材料:如胶原蛋白基生物材料,目前,陆地动物源性的胶原蛋白已有多项产品用于临床的创伤止血和软组织修复等,但海洋源性的胶原蛋白基生物材料的研究还正在逐步开展中。

3 海洋生物医用材料发展现状

现阶段海洋生物医用材料研究多以壳聚糖、海藻酸和胶原蛋白 3 大类海洋生物多糖和蛋白为主要原材料,根据特定临床需求,充分利用其生物功能性、安全性、分子可修饰性等特点并通过复合、修饰、改性等处理,从而研发新的环境友好型生物医疗器械。其中,壳聚糖由于具有止血、抑菌、愈创、镇痛、减少疤痕增生等多种生物学功能,已被广泛应用于可降解吸收的生物医用止血材料、损伤组织再生修复材料、组织工程支架材料和缓释载体材料的研究。海藻酸盐则主要应用于伤口护理材料、体外止血材料和缓释载体材料的研究^[7-12]。

迄今国外已开发的海洋生物医用材料基产品有^[13]:①手术止血材料:在美国,急救止血材料壳聚糖基 HemCon 绷带、Celox 止血粉均已获 FDA 批准,并作为军队列装物资应用于伊拉克战场挽救了众多士兵的生命;在英国等国家,壳聚糖基的止血海绵、止血膜片也在研制中;②组织损伤修复材料:在加拿大,壳聚糖基跟腱修补材料已进入临床研究;在英国,施乐辉公司的海藻酸盐伤口护理敷料已产业化多年,心脏补片等外科创伤修复材料均在研究中;③组织工程材料:如皮肤、骨组织、角膜组织、神经组织、血管等组织工程材料,目前正在开发阶段;④药物运载缓释材料和细胞固定化材料:如自组装药物缓释材料、凝胶缓释载体等,都在研发进程之中。

经过多年努力,我国的海洋生物医用材料的研究队伍已初具规模,涉及到全国许多高校和研究院所,研究内容和进展包括^[14-23]:①原料产品的衍生化工艺、性质与功能等应用基础研究:有很多单位从事海洋生物医用材料的应用基础研究,例如中国海洋大学和武汉大学在壳聚糖及其衍生物的医用领域有较深入研究和积累;

②创伤修复止血功能材料研究开发:目前已形成一批高水平的科研成果,部分成果已进入产业化阶段。例如,青岛博益特生物材料有限公司的体内植入手术止血新材料取得了重大技术突破,壳聚糖基止血非织布产品已通过临床试验,结果表明其止血功能、促进创面愈合功能和生物降解吸收性等方面超越了美国强生公司临床广泛使用的氧化纤维素止血产品,以上产品的关键技术已申请国家发明专利和国际发明专利保护;③组织工程支架材料研究:角膜组织支架材料、骨组织支架材料、神经组织支架材料、血管支架材料等已取得了阶段性研究成果,但目前技术仍处于实验室研究阶段,主要的技术瓶颈是支架材料的生物相容性和诱导组织再生及生理功能发挥问题;④药物缓释载体材料及技术研究:目前从事药物缓释载体研究的单位很多,如四川大学、浙江大学的自组装缓释材料,中科院过程工程研究所、中科院大连化物所的缓释微球材料等,药物缓释技术目前处于实验研究阶段,主要的技术瓶颈是缓释材料的生物相容性和恒速缓释问题;⑤材料的质量标准和评价方法研究:由中国药品生物制品检定所牵头,多家单位参与,有望在 2011 年发布相关国家行业标准,指导壳聚糖、海藻酸盐等相关医用产品行业的健康发展。

4 我国海洋生物医用材料发展现状的分析与评价

海洋生物医用材料产业作为新兴产业,尽管已经做了大量的研究与开发工作,但认真分析后发现其应用基础研究相对薄弱。国家专利网检索结果表明^[24],迄今已申请的壳聚糖相关的发明专利约为 1 012 项,海藻酸相关发明专利约为 135 项,胶原蛋白相关的发明专利 218 项(见表 1)。国家食品药品监督管理局网站检索发现^[25],截至 2009 年,CFDA 批准的壳聚糖基生物医用材料生产企业 20 多家,其中Ⅲ类医疗器械生产企业 4 家,相关产品文号 40 多个,其中Ⅲ类文号约 7 个;海藻酸基生物医用材料生产企业 2 家,均为Ⅲ类医疗器械生产企业,批准的相关产品文号 6 个;目前已批准的胶原蛋白基生物医用材料制品都为陆地动物源性,海洋源性胶原蛋白仅见于保健品、化妆品和食品领域(见表 2)。此外,调研显示^[26],已公布壳聚糖基生物材料相关行业标准为 3 项,海藻酸基生物材料相关行业标准为 4 项;胶原蛋白基生物材料相关标准约为 3 项(见表 3)。

上述数据表明,我国的海洋生物医用材料研究已具备一定基础,形成了一定规模的技术创新,但成果转化力度相对欠缺,绝大多数专利悬而未用,造成了大量的技术积压甚至技术废品,使得产业化的速度和技术含量与科研

成果严重脱节。此外，海洋生物医用材料的应用领域广泛，包括食品、保健品、化妆品、生物医用材料等多个领域，行业特点不一、行业要求也各不相同，而我国现行的行业标准显然滞后，亟需针对新材料、新产品制定行之有效的标准，从而加强对海洋生物医用材料行业的规范化合理化管理，为产品再评价提供监控依据。

表 1 壳聚糖、海藻酸和胶原蛋白相关发明专利的检索结果一览
Table 1 Lists of patents relating to chitosan, alginate and collagen

Relating to chitosan						Relating to alginate		Collagen protein
壳聚糖	几丁糖	甲壳素	甲壳质	甲壳胺	几丁质	海藻酸	褐藻酸	218 项
732 项	7 项	148 项	42 项	25 项	58 项	127 项	8 项	
合计			1 012 项			135 项		

表 2 sFDA 批准壳聚糖、海藻酸相关企业和产品文号情况一览表
Table 2 Lists of chitosan based and alginate based products proved by sFDA

Relating to chitosan				Relating to alginate			
Ⅲ类制造商	Ⅱ类制造商	Ⅲ类文号	Ⅱ类文号	Ⅲ类制造商	Ⅱ类制造商	Ⅲ类文号	Ⅱ类文号
4	22	7	38	2	0	2	0
共 26 家		共 45 个		共 2 家		共 2 个	

表 3 已公布的壳聚糖、海藻酸和胶原蛋白基制品相关标准一览
Table 3 Lists of standardization relating to chitosan based, alginate based and collagen based products

Relating to chitosan		Relating to alginate	Relating to collagen
YY/T 0606. 7 – 2008 tissue engineering medical products 7: chitosan		GB 1976 – 2008 food addition: sodium alginate	GB 14967 – 1994 hygienic standard of collagen casing
SC/T3403 – 2004 chitin and chitosan		YY/T 0606. 8 – 2008 tissue engineering medical products 8: sodium alginate SC/T3401 – 2006 sodium alginate used for printing and dyeing	SB/T10373 – 2004 collagen casing for sausages
SN/T2162 – 2008 checking rules of chitosan antibiotic cotton textiles		DB37/T425 – 2004 production process specification of sodium alginate	QB2732 – 2005 hydrolysis collagen

5 海洋生物医用材料发展的产业化前景分析

海洋生物医用材料是我国科技界率先提出的新概念，是海洋资源高技术开发利用的制高点之一，它的研究开发及应用具有独特的优势。海洋生物大分子物质结构功能独特，是生物医用材料研发的优良新型原材料，其开发可以上千倍提高海洋生物资源的附加值。我国海岸线长达 18 000 km，海洋生物资源丰富，但海洋产品的利用效率极低，蕴藏的经济效益远未开发出来。在水产品加工过程中的下脚料，如虾蟹壳，经深加工制成的甲壳素、壳聚糖及其衍生物，年产量超过 10 000 t，除应用于轻工业、农业、功能性食品、药品、环保、生物工程等领域外，也是功能性生物医用材料的的优质原料。海带(海藻酸的生产原料)的年产量均以上千万吨计，鱼皮(胶原蛋白的生产原料)的年产量也在 5 000 t 以上，还有储量丰富的珊瑚，这些材料在不同程度上具有止血、镇痛、促进创伤愈合、促进正常组织细胞的再

生等生物学功能以及其它陆地来源的生物材料所不具有的理化特性，是开发高科技含量的生物材料制品的重要资源。

我国是一个拥有 13 亿人口的大国，疾病种类众多，其中涉及到可以应用海洋生物医用材料治疗的临床疾病包括：心血管患者 2 000 万人，糖尿病患者 3 000 万人，子宫肌瘤患者 3 000 万人，老年的骨质疏松患者 7 000 万人，各种原因所致的骨缺损约 1 000 万人，肢体残疾的患者约 7 000 万人，还有需要整形、修复、美容的人群、软组织疾患、血液和器官病患的人群等，因此需要大量质优价廉且与各疾患相匹配的多种生物医用材料及器件以满足临床诊治所需，这为整个生物医用材料产业的可持续发展提供了了巨大的实实在在的商机。

作为世界经济中最有生机的高技术产业，全球范围内生物医用材料产业技术附加值可达 120 ~ 150 000 \$/kg，且近 10 年一直保持高达 15% ~ 20% 的年增长率，2001 年时便已形成约 2 200 亿美元的销售规模，据 OECD 预测 2010 年可达 4 000 亿美元。海洋生物医用材料作为生物

医用材料产业的主要分支,符合全球倡导的“绿色产业、低碳经济”的发展大趋势,因此其发展前景极为可观。从目前有限的资料数据分析可知,我国约有几十家海洋生物医用材料生产企业,每年总产值约有几十亿,但从上述产品应用领域的市场容量和临床需求分析,目前发展阶段其潜在的市场容量应可达数百乃至数千亿,这便为我国海洋生物医用材料的发展提供了大有可为的广阔天地。

6 海洋生物医用材料发展瓶颈和挑战

6.1 科学研究中关键科学问题分析

在海洋生物医用材料的研发中既有普通生物材料研发中存在的常规问题,也有海洋源性材料所面临的独特的技术性和科学性问题的。基于多年来对国内外海洋生物医用材料研究进展和应用状况的追踪,结合作者多年来对于海洋生物医用材料的研发和产业化经验,认为现阶段海洋生物医用材料应强化以下几个关键问题的研究。

海洋生物医用材料的基础研究 海洋生物医用材料源于海洋,具有独特的结构和功能,因此在研发过程中可以参考陆地生物材料的相关技术和研究结果,但不能完全套用。相对于传统型的生物材料而言,海洋生物医用材料的基础研究仍很薄弱,需要加大投入力度,为转化产出奠定理论基础和应用基础。

海洋生物医用材料的修饰、改构的研究 探讨采用适宜的生物、物理、化学等手段对海洋生物医用材料进行修饰或改构,在保存其结构基本不变的基础上,改善界面性质增强其生物学功能。

对材料改构形成的衍生物的应用研究 加强对各种改构的海洋生物医用材料衍生物的性能研究,可参考 ASTM 标准、ISO 标准或相关的法律法规对其理化性能、生物学性能、生物稳定性、代谢途径、免疫原性等进行系统合理的研究评价,力求达到其功能的全面呈现。

6.2 工程化和应用的主要技术瓶颈

我国对于海洋生物医用材料的研究已有近 30 年的历史,但其产业化进程明显滞后于基础研究,分析其原因主要包括以下几方面的问题。

原材料的控制问题 这是一个长久以来被人们忽视的关键问题,近些年一些生物医疗器械行业的整顿起因多是由于原材料失控引起的产品质量问题。原材料作为生物医疗器械的第一道门槛,其质量的安全性和稳定性直接关系到甚至决定了最终产品的品质,这是产业化、工程化过程中基础而又关键的问题。

相关标准的制定问题 我国现行的行业标准多系等同转化或者降级转化国外标准如 ASTM、ISO 系列标准,

框架较为严谨,具有良好的指导价值和可操作性。但是这些标准在制定过程中从立项、审定、公布、实施各阶段的周期均较长,即标准的制定不仅从时间上难以跟上产品提升的需要,而且在数量和涉及范围上也难以有效涵盖所有的产品种类。

工程化和规模化生产的配套问题 我国已有多家海洋生物医用材料生产厂家,但多为小型企业,产能多在千万以下,而且技术附加值不高,重复建设问题严重,大部分企业规模化生产的配套设施落后、设施陈旧且使用效率不高、质量体系完善度不高,不仅影响了工业化进程而且严重制约了规模化生产的水平。

工程化的配套技术问题 根据作者多年的海洋生物医用材料产业化经验,每个生物材料制品从实验室水平到中试、试生产、正式投产、扩大生产、工程化生产,其每个生产阶段的技术要求是在不断实践中逐步完善提升的过程,这便要求生产企业必须随着生产规模的扩大不断升级技术水平,但目前多数海洋生物医用材料生产厂家的技术更新能力欠佳,呈原地踏步状态,难以满足工程化要求。

7 海洋生物医用材料发展的措施与对策

加强自主创新性强、技术成熟度高、市场需求量大的产品产业化 ①针对手术止血或深度大面积创伤急救止血材料进行研发和开发,形成不同剂型、不同适应症的系列止血产品;②针对糖尿病足、褥疮、辐射损伤等难愈合性溃疡功能修复材料和整形修复材料进行研究开发;③骨与软骨组织的硬组织修复材料的开发:探讨将海洋生物大分子多糖和蛋白与无机材料复合形成智能仿生型生物材料,以满足临床需求;④仿生修复的组织工程材料研究开发:如角膜组织支架材料、骨组织支架材料、神经组织支架材料、血管组织支架材料等;⑤治疗重大或多发疾病的长效药物缓控释材料的研究开发:如抗肿瘤药物等缓释材料。

加强海洋生物医用材料的应用基础研究 ①加强海洋生物医用材料结构与功能的研究;②针对临床应用需求,加强海洋生物医用材料的生物学评价和生物学研究;③强化海洋生物医用材料的动物和人体试验研究,开展科学、系统的临床评价及临床再评价。

加强海洋生物医用材料工程化技术中心和产业化示范基地建设 目前我国的海洋生物医用材料产业企业规模小、技术创新及转化能力不强,缺乏产业化接轨机制,产业国际化水平低。建立海洋生物工程化技术中心和产业化示范基地可在较高的水平上研发先进技术、产品,解决行业进步的关键难题,增强创新能力。

8 结 语

海洋生物医用材料是我国的朝阳行业,已经初步实现了“科研单位-生产企业-临床应用”相结合并形成了战略联盟,期间形成了部分具有国际先进技术水平的自主产品和技术,并有大量的后续工作已经在有序展开,形成了持续发展的雏形。成长虽然可能是不够完善的,但完善必然是在不断成长中完成的,我国的海洋生物医用材料行业正是如此,虽然具有很多的不足,但是作为“循环产业”、“低碳经济”的典型代表,在经历长期的磨砺后,必将回馈社会一个生机蓬勃的新型生物医疗制品行业。

参考文献 References

- [1] Born R, Ehrlich H, Bazhenov V V, *et al.* Investigation of Nanoorganized Biomaterials of Marine Origin [J]. *Arabian J Chem*, 2010, 3(1): 49-56.
- [2] Ramsden J J, Allen D M, Stephenson D J, *et al.* Marine Genetic Resources: A Review of Scientific and Commercial Interest [J]. *Marine Policy*, 2009, 33(2): 183-194.
- [3] Motskin M, Wright D M, Muller K, *et al.* Hydroxyapatite Nano and Microparticles: Correlation of Particle Properties with Cytotoxicity and Biostability [J]. *Biomaterials*, 2009 (30): 3 307-3 317.
- [4] Sarah Michna, Willie Wu, Jennifer A Lewis. Concentrated Hydroxyapatite Inks for Direct-Write Assembly of 3-D Periodic Scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2005 (26): 5 632-5 639.
- [5] Peibiao Zhang, Zhongkui Hong, Ting Yu. In Vivo Mineralization and Osteogenesis of Nanocomposite Scaffold of Poly (lactide-co-glycolide) and Hydroxyapatite Surface-Grafted with Poly (L-Lactide) [J]. *Biomaterials*, 2009 (30): 58-70.
- [6] Qiaoling Hu, Baoqiang Li, Mang Wang, *et al.* Preparation and Characterization of Biodegradable Chitosan/ Hydroxyapatite Nanocomposite Rods Via In-Situ Hybridization: a Potential Material as Internal Fixation of Bone Fracture [J]. *Biomaterials*, 2004 (25): 779-785.
- [7] Marguerite Rinaudo. Chitin and Chitosan: Properties and Applications [J]. *Prog Polym Sci*, 2006, (31): 603-632.
- [8] Eugene Khora, Lee Yong Lim. Implantable Applications of Chitin and Chitosan [J]. *Biomaterials*, 2003 (24): 2 339-2 349.
- [9] Petra Eiselt, Julia Yeh, Rachel K Latvala, *et al.* Porous Carriers for Biomedical Applications Based on Alginate Hydrogels [J]. *Biomaterials*, 2000 (21): 1 921-1 927.
- [10] Oju Jeon, Kamal H Bouhadir, Joseph M Mansour, *et al.* Photocrosslinked Alginate Hydrogels with Tunable Biodegradation Rates and Mechanical properties [J]. *Biomaterials*, 2009 (30): 2 724-2 734.
- [11] Morales M A, Finotelli P V, Coaquira J A H, *et al.* In Situ Synthesis and Magnetic Studies of Iron Oxide Nanoparticles in Calcium-Alginate Matrix for Biomedical Applications [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2008 (28): 253-257.
- [12] Shinji Sakai, Koei Kawakami. Synthesis and Characterization of Both Ionically and Enzymatically Cross-Linkable Alginate [J]. *Acta Biomaterial*, 2007 (3): 495-501.
- [13] <http://www.fda.gov/MedicalDevices/default.htm>
- [14] Yuki Hori, Amy M Winans, Catherine C Huang, *et al.* Injectable Dendritic Cell-Carrying Alginate Gels for Immunization and Immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2008 (29): 3 671-3 682.
- [15] Lakshmi S Nair, Cato T Laurencin. Polymers as Biomaterials for Tissue Engineering and Controlled Drug Delivery [J]. *Adv Biochem Engin/Biotechnol*, 2006 (102): 47-90.
- [16] Siriporn Tanodekaewa, Malinee Prasitsilp, Somporn Swadison, *et al.* Preparation of Acrylic Grafted Chitin for Wound Dressing Application [J]. *Biomaterials*, 2004 (25): 1 453-1 460.
- [17] Nade`ge Boucard, Christophe Viton, Diane Agay, *et al.* The Use of Physical Hydrogels of Chitosan for Skin Regeneration Following Third-Degree Burns [J]. *Biomaterials*, 2007 (28): 3 478-3 488.
- [18] Cai Daozhang, Zeng Chun, Quan Daping, *et al.* Biodegradable Chitosan Scaffolds Containing Microspheres as Earners for Controlled Transforming Growth Factor- β 1 Delivery for Cartilage Tissue Engineering [J]. *Chinese Medical Journal*, 2007, 120 (3): 197-203.
- [19] Hitoshi Sashiwa, Seiichi Aib. Chemically Modified Chitin and Chitosan as Biomaterials [J]. *Prog Polym Sci*, 2004 (29): 887-908.
- [20] Kaoru Murakami, Hiroshi Aoki, Shingo Nakamura, *et al.* Hydrogel Blends of Chitin/Chitosan, Fucoidan and Alginate as Healing-Impaired Wound Dressings [J]. *Biomaterials*, 2010 (31): 83-90.
- [21] Costas Tsiptsias, Ioannis Tsvintzelis, Lambrini Papadopoulou, *et al.* A Novel Method for Producing Tissue Engineering Scaffolds from Chitin, Chitin-Hydroxyapatite, and Cellulose [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2009 (29): 159-164.
- [22] SangBongLee, YongHan Kim, Moo SangChong, *et al.* Preparation and Characteristics of Hybrid Scaffolds Composed of β -Chitin and Collagen [J]. *Biomaterials*, 2004 (25): 2 309-2 317.
- [23] <http://www.sac.gov.cn/template/defaultly>
- [24] <http://www.sipo.gov/sipo2008/zljs>
- [25] <http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/dir.html>
- [26] <http://www.cssn.net.cn/>