

特约专栏

生物可降解镁合金的发展现状与展望

郑玉峰, 顾雪楠, 李楠, 周维瑞

(北京大学工学院先进材料与纳米技术系, 北京 100871)

摘要: 镁合金作为新型可降解医用金属材料, 近年来成为生物材料领域的研究热点, 并越来越受到生物、材料和医学界的关注和重视。从工程用镁合金、新型医用镁合金、表面改性镁合金和新颖结构镁合金4个方面综述了国际和国内生物可降解镁合金方面的研究现状, 系统地介绍和总结了目前生物可降解镁合金材料的合金设计、力学性能、体液腐蚀特性、细胞毒性和动物体内植入实验的相关结果, 展望了未来生物可降解镁合金亟待解决的科学问题和应用前景。

关键词: 镁合金; 腐蚀降解; 生物相容性; 医学应用

中图分类号: TG146.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2011)04-0030-14

Development and Prospects of Biodegradable Magnesium Alloys

ZHENG Yufeng, GU Xuenan, LI Nan, ZHOU Weirui

(Department of Advanced Materials and Nanotechnology, College of Engineering,
Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract: Magnesium alloys have attracted increasing attention as new biodegradable metal materials and have been widely researched in recent years. The development of magnesium alloys has been reviewed from four aspects: engineering Mg alloy, newly designed Mg alloy, surface modified Mg alloy, and Mg alloy with novel structure. The investigated results in alloy design, mechanical property, corrosion property, cytotoxicity, and animal test have been systematically introduced and summarized. Finally, the unsolved scientific problems of biodegradable magnesium alloys and their possible applications are proposed.

Key words: magnesium alloys; biocorrosion; biocompatibility; biomedical application

1 前言

医用金属材料未来仍将在生物材料领域占有重要地位, 这是因为医用金属材料具备优良的机械性能, 较陶瓷和高分子材料更适合作为承重部位的植入材料。目前临床上应用的医用金属材料包括: 316L 不锈钢、钛及钛合金和 Co-Cr 合金。但是其应用存在缺点: ①由于腐蚀造成的毒性金属离子或颗粒的释放引起炎症反应; ②金属材料的弹性模量太高, 在植入时引起“应力遮挡”现象; ③当作为临时性植入材料如血管支架、骨钉、骨板、骨针时, 需要进行二次手术取出, 对病人造成经济和身体的负担。

Mg 合金, 由于具有优异的性能(质轻, 密度仅为铝合金的 2/3, 钢的 1/4)、比强度和比刚度都高于铝合金

和钢、优良尺寸稳定性与良好的能量吸震性、高达 85% 以上的废料回收利用率、机械加工容易、焊接性能良好), 正在成为继钢铁、铝之后的第 3 大金属工程材料, 被誉为“21 世纪绿色工程材料”。Mg 及 Mg 合金作为生物医学材料, 有许多优于现有生物医用金属材料的性能: ①Mg 在人体中正常含量为 25 g, 半数存在于骨骼中。Mg (1.738 g/cm^3) 及其合金 ($1.75 \sim 1.85 \text{ g/cm}^3$) 密度低, 不到医用 Ti 合金密度的 1/3, 与人密质骨 (1.75 g/cm^3) 极其相近; ②Mg 及镁合金有高的比强度与比刚度, 杨氏模量约为 45 GPa, 不到医用钛合金弹性模量 (109 ~ 112 GPa) 的 1/2, 能有效缓解骨科植入物的应力遮挡效应; ③Mg 是人体所必需的一种重要元素, 它与生命的维持、身体的健康有着极其密切的关系。在人体细胞内, Mg 是第二重要的阳离子 (K 为第一), 其含量也次于 K。Mg 具有多种特殊的生理功能, 它能激活体内多种酶, 抑制神经异常兴奋性, 维持核酸结构的稳定性, 参与体内蛋白质的合成、肌肉收缩及体温调节。Mg 还影响 K, Na, Ca 离子细胞内外移动的“通

收稿日期: 2010-11-23

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30670560); 高等学校博士学科点专项科研基金资助课题 (20100001110011)

通信作者: 郑玉峰, 男, 1973 年生, 博士, 教授

道”,并有维持生物膜电位的作用。

Mg的化学性质极为活泼($-2.36 V_{SCE}$),并且在腐蚀介质中产生的氧化膜疏松多孔($PBR=0.8$),导致Mg及Mg合金耐蚀性较差,尤其是在含有Cl离子的人体生理环境中更是如此。这一问题长久以来一直被认为是Mg合金的缺点,也成为其作为植入物在生物医学领域应用的最大障碍。20世纪初,Mg曾经在临床得到较为广泛的应用。Lambotte在1907年用纯Mg及镀Au的铁钉固定小腿骨骨折处,但是由于纯Mg在体内腐蚀太快,术后8 d纯Mg钉即脆裂并且在皮下产生大量气体。同时由于不锈钢、Ti合金等机械性能更好,耐腐蚀性能优良的材料出现,生物医用Mg及Mg合金一度退出历史舞台。近年来,Mg合金的研究与应用飞速发展,随着对Mg合金腐蚀认识的深入,控制Mg合金在人体中的腐蚀速度已经完全变得可能。因此,Mg及Mg合金再一次受到了研究者的重视,并希望利用其易腐蚀的特点将其发展为一种可生物降解的医用金属植入物。通过现代先进的合金熔炼及加工工艺,控制Mg及Mg合金的腐蚀速度,一段时间内既能发挥其金属材料的高强度特点完成植入体功能(如诱导新骨组织形成或者支撑狭窄的血管),又能在人体病变部位自身修复的同时逐渐被人体腐蚀降解,溶出的金属离子能被生物体吸收或排泄,最终在人体结束自身修复时金属材料“异物”完全降解消失。虽然其降解机制与医用高分子材料完全不同,但它可以克服医用高分子材料强度低和医用金属材料不可降解的弱点,作到兼具有“可生物腐蚀降解特性”和“较高的支撑强度特性”。

2003年,德国人Heublein等^[1]用AE21 Mg合金(含2% Al和1% 稀土)制备了冠状动脉支架的原型,植入到猪的冠状动脉中,冠脉造影发现随访第35 d与第10 d比由于新生内膜造成40%管腔丢失率($p<0.01$)。血管内超声发现第(35~56) d出现由于血管重塑支架机械完整性消失而造成的25%管腔再增大($p<0.05$)。结果显示可降解Mg合金血管支架看起来是永久性金属支架的一个可供选择的替代物。这一报导开始引起了生物材料工作者的广泛关注,原来可以逆向思维,利用Mg及其合金耐蚀性能差的特点,将它们作为可被人体吸收降解性材料来使用。

随后,生物医用Mg合金研究得以突飞猛进的发展,先后有德国、瑞士、日本、澳大利亚、美国、英国、新西兰、土耳其和中国的生物材料研究组在各种刊物上发表了几百篇文章,按年代顺序可以清晰看出“从体外到体内,从动物到人,从周围血管到心血管”、“逐年深入、逐年论文数量增长”的发展脉络(见表1)。

更为可喜的是,全球现有实验中所用的Mg合金在血液和骨环境下短期试验观察均没有不良后果。同时,全球生物材料的学术界人士对Mg合金的生物医用可行性已持肯定态度。如英国皇家科学院院士D. F. Williams (Biomaterials杂志主编)在2006年以“New Interests in Magnesium”为题目撰写的评论中,明确指出“尽管传统外科植入物材料的腐蚀产物被认为有潜在危害性,但Mg的腐蚀产物更可能是生理上有利的,而不是有害的”^[2]。

2 可降解镁合金研究现状

2.1 直接对工程用镁合金体系进行生物学评价

目前,研究工作者的研究热点,主要集中在工业上较成熟的Mg-Al系、Mg-RE系Mg合金的生物医用评价。Witte^[3]以聚乳酸为对照,考察4种Mg合金AZ31, AZ91, WE43以及自行开发的含4% Al、4% Li和2% RE(稀土的组成为51% Ce+22% La+16% Nd+8% Pu)的LAE442 Mg合金在动物体内的腐蚀行为和骨反应。所有埋植在豚鼠股骨髓内部位的Mg合金棒都发生了生物降解反应。术后一周Mg合金棒周围观察到皮下气泡(图1),气泡在接下来的2~3周逐渐消失,未观察到气泡对豚鼠的不利影响。实验观察到Mg合金腐蚀层富含Ca, P,并与周围的骨组织直接接触。与参照组聚乳酸相比,Mg合金棒周围呈现高的矿化附着速率和骨重量增加(图2),将结果进行三维重构,发现18周后AZ91D基本完全降解,LAE442保持较完整外形(图3)^[4]。Duygulu^[5]在将AZ31螺钉植入羊的髌骨的实验中术后3个月同样发现新骨生成。Witte^[3-4]认为腐蚀中释放的Mg离子可以引起骨细胞活化。并且实验结果表明Mg合金的体内腐蚀速率比体外腐蚀速率小4个数量级,体内和体外腐蚀实验呈现相反的规律(体外浸泡:LAE442为5.35 mm/a, AZ91D为0.267 mm/a;体内:LAE442为 1.205×10^{-4} mm/d, AZ91D为 3.516×10^{-4} mm/d)^[4]。

黄晶晶^[6]和Wang^[7]研究了不同状态(铸态、挤压、热轧及热处理)AZ31B的力学性能和耐腐蚀性能。研究结果表明,变形和热处理能够提高AZ31B的力学性能和耐腐蚀性能。兔子的颌骨植入实验表明,AZ31B植入2周后,植入物周围有骨痂生成;8周后生成成熟的骨组织^[8],降解过程不会影响下颌骨骨折固定的稳定性^[6]。Mg合金植入对动物机体的循环、免疫、泌尿系统无负面影响,体内降解产物钙镁磷灰石,可经肾脏代谢^[8]。洪岩松^[9]将AZ31B条型内固定板和片状多孔板植入新西兰兔体内,结果表明,镁合金条形内固定板植入90和180 d

表 1 目前报导的生物医用 Mg 合金研究结果汇总

Table 1 Collection of various published results of current investigated biomedical magnesium alloys

| Research methods | | Alloys(tested media/subjects) | Results |
|------------------|---|--|---|
| In vitro test | Immersion or electrochemical test in simulated body fluid | CP Mg (Hank's solution) | The corrosion rate decreased with increasing incubation period |
| | | CP Mg (Hank's solution) | MgO film formed during heat treatment reduced corrosion rate |
| | | CP Mg (Hank's solution) | Techniques, such as high purity, processing history and heat treatment, reduced the corrosion rate |
| | | AZ31B (Hank's solution) | Processing history and heat treatment improved the mechanical property and corrosion resistance of AZ31B |
| | | WE43 (NaCl, NaCl + CaCl ₂ , NaCl + K ₂ HPO ₄ , m-SBF, m-SBF + Albumin Solution) | The alloy corroded faster in m-SBF than NaCl solution |
| | | AZ91Ca(m-SBF) | Alloying with Ca could improve the corrosion resistance and pitting corrosion resistance of AZ91 |
| | | AZ91 (SBF + BSA) | The addition of BSA could increase the OCP value and suppress corrosion |
| | | Mg - 1Ca, Mg - 2Ca, Mg - 3Ca(SBF) | The corrosion rate decreased with increasing Ca content |
| | | CP Mg(SBF/SBF + Cl ⁻) | Mg corroded faster in SBF containing Cl ⁻ |
| | | CP Mg (Marrow cells) | No cytotoxicity |
| | Cell culture | AZ91D, AZ91D -HAcomposite(Human bone derived cells/ MG-63 cells/ RAW 264.7 cells) | Three kinds of cells could adhere and proliferate on the surface of the composite |
| | | Mg-Mn-Zn(L929, MC3T3-E1 cell) | Grade 0 cytotoxicity |
| | | Mg-1Ca(L929 cell) | No cytotoxicity |
| | | CP Mg, AZ21, Mg-0.5Ca, Mg-0.8Ca (Rat stromal cell) | AZ21 and Mg-0.5Ca showed better cytocompatibility |
| | | Mg-1X(X = Al, Ag, In, Mn, Si, Sn, Y, Zn, Zr) (L929, NIH3T3, MC3T3-E1, ECV304, VSMC) | Mg-1Al, Mg-1Sn, Mg-1Zn showed no toxicity to L-929, NIH3T3 and MC3T3-E1; Mg-1Al, Mg-1Zn showed no toxicity to ECV304 and VSMC |
| In vitro test | Animal test(bone) | AZ31, AZ91, WE43, LAE442(guinea pig) | Corrosion layer, composed of mainly Ca, P, is indirect contact with surrounding bone, showing high mineral apposition rate |
| | | AZ31(sheep), AZ31B(rabbit) | 2 weeks, callus formation; 8 weeks, mature bone tissue and degradation did not influence the stability of fracture fixation |
| | | AZ91D, LAE442(guinea pig) | The in vivo corrosion was four orders of magnitude lower than the in vitro corrosion and the in vitro and in vivo results showed opposite tendency |
| | | Mg-Mn-Zn(rat) | 54% implant degraded 18 weeks post-operation and Mn, Zn homogeneously distributed in the residual implant, the degradation layer and surrounding bone tissue |
| | | Mg-1Ca(rabbit) | The implant totally degraded 3 months post-operation and new bone formation was seen around the implant with no significant increased serum Mg |
| | | AZ91D scaffold (rabbit) | Major scaffold degradation was completed within 3 months and higher bone mass as well as mature trabecular bone structure was seen compared with the control |
| | Animal test(blood vessel) | AE21stent(coronary artery of pigs) | 50% mass lost 6 months post-operation and the degradation rate was linear related to time 4 weeks post-operation, the minimal lumen diameter is higher than the stainless steel group |
| | | WE43 biotronic stent(coronary artery of pigs) AMS(coronary artery of pigs) | The stent kept intact 3 days post-operation and no sign of corrosion found after 28 days; neointima formation is less than stainless steel group 28 days and 3 months post-operation |
| | Human clinical test(blood vessel) | WE43 biotronic stent (20 patients with average age of 76 for critical lower limb ischemia) | No allergic or toxic reactions to the stent |
| | | Biotronic stent(left pulmonary artery of a baby) | Reperfusion of the left lung was established and persisted throughout the 4-month follow-up period |
| | | AMS(63 coronary artery, 8 centers and 12 months follow-up) | No myocardial infarction, subacute or late thrombosis, or death occurred. |

后,周围有新骨生成;而片状多孔板植入 180 d 后,其下方出现不同程度的成骨和溶骨。作者认为, AZ31B 镁

合金具有明显的诱导动物机体新骨生成的能力;但当 Mg 合金降解产生的局部 Mg 离子浓度过高时,则会引起

局部的溶骨反应。高家诚^[10]观察纯镁、ZK60与Mg-5.6Zn-0.55Zr-0.9Y合金在仿生体液中的腐蚀行为,发现浸泡242 h后3种材料的损失量分别为0.9%、3.1%和1.7%。

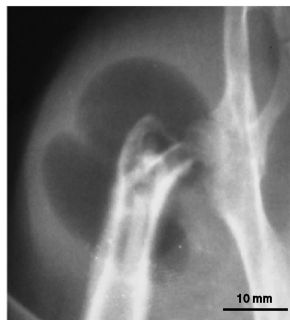


图1 术后4周X射线照片观察到镁合金植入体周围的气泡
Fig. 1 Subcutaneous gas bubbles observed on postoperative radiographs for 4 weeks during magnesium implant degradation

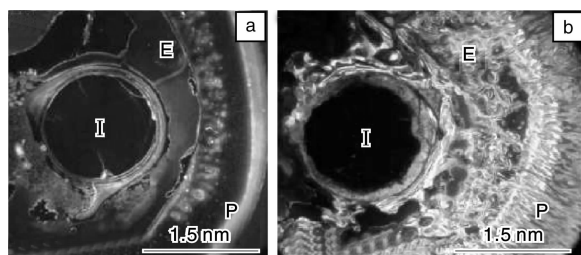


图2 聚乳酸(a)和镁合金(b)横截面的X射线荧光图像: I - 剩余植入物, P - 骨膜外新骨形成; E - 骨膜内新骨形成
Fig. 2 Fluorescent images of cross-sections of a degradable polymer (a) and a magnesium rod (b) performed 10 mm below the trochanter major in a guinea pig femur. Both specimens were harvested 18 weeks postoperatively. In vivo staining of newly formed bone by calcein green; I - implant residual; P - periosteal bone formation; E - endosteal bone formation

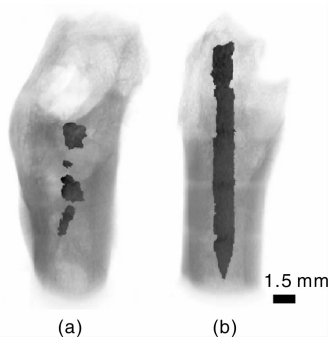


图3 AZ91D(a)和LAE442(b)镁合金体内降解18周三维重构结果
Fig. 3 Three-dimensional reconstruction of remaining magnesium alloy (dark) segmented from the bone matrix (grey) by voxel growing method: (a) AZ91D and (b) LAE442

Kannan^[11]发现在AZ91中添加Ca可有效降低AZ91的腐蚀速率,提高AZ91合金的抗腐蚀能力和抗点蚀能力。Liu^[12]指出,溶液中添加蛋白质(BSA)可提高AZ91的开路腐蚀电位,抑制腐蚀,并且随着BSA浓度的升高,AZ91的耐腐蚀能力增强。Kannan^[13]研究了AZ91在模拟体液m-SBF中的应力腐蚀开裂实验,研究表明AZ91镁合金的应力腐蚀开裂对于其作为植入物的应用来说不是严重的问题。

Retting^[14]研究了挤压态WE43稀土镁合金在不同溶液(NaCl, NaCl + CaCl₂, NaCl + K₂HPO₄, m-SBF, m-SBF + Albumin)中的电化学腐蚀行为,实验结果表明,Mg合金在m-SBF比在NaCl溶液中的腐蚀速度快,WE43在m-SBF和m-SBF + Albumin中浸泡初期的腐蚀行为完全不同,Retting认为这是由于蛋白吸附在金属表面形成一层保护层。Hanzi^[15]研究了525℃退火+抛光和抛光+500℃退火两种工艺的WE43合金在模拟体液中的腐蚀行为。Hanzi^[15]发现前1种工艺得到的Mg合金样品表现出较快且均匀的腐蚀,腐蚀速度随着浸泡时间的延长而降低;而第2种工艺制备的WE43样品由于热处理后表面形成氧化层(Y₂O₃),在浸泡初期腐蚀速度很慢,但随着时间的延长,氧化膜不再能够起到保护作用,腐蚀速度加快。

另外,Biotronik公司将稀土WE43 Mg合金研制成可吸收血管支架AMS(Absorbable Magnesium Stent),研究表明,与316L不锈钢血管支架相比,AMS支架植入猪的冠状动脉4周后,血管造影最小管腔内径(1.49 mm)高于不锈钢组(1.34 mm)^[16]。后续报道中没有具体说明AMS支架具体成分,但是其合金化元素仍主要为Zr, Y和RE^[17]。Zartner^[18]将AMS Mg合金支架植入早产儿左肺动脉,植入后观察到左肺动脉的再灌注,术后33 d肺动脉造影正常(图4)。并且血清Mg含量在术后第2 d达到最大值1.7 mmol/L(正常值0.38~1.2 mmol/L),并且在48 h后恢复正常。因此,Zartner认为Mg合金的降解对于婴儿是耐受的,相信对于成人此种Mg合金的降解也可耐受。Schrantz^[19]也发现将AMS血管支架植入婴儿体内治疗主动脉缩窄未发现毒性反应。Waksman^[16]将AMS支架植入猪的主动脉,实验结果发现,术后3 d镁合金支架保持完整,术后28 d发现腐蚀迹象。术后28 d以及术后3个月,Mg合金支架的新生内膜(2.44 ± 0.88 mm², 1.16 ± 0.19 mm²)小于参照组不锈钢支架组(5.03 ± 1.5 mm², 1.72 ± 0.68 mm²)。Erbel^[20]将71个AMS支架(长10~15 mm,直径3.0~3.5 mm)植入63个病人,器官狭窄率由61.5% ± 13.1%降低到12.6% ± 5.6%,术后1年未发现血栓、心肌梗塞、或死亡发生。

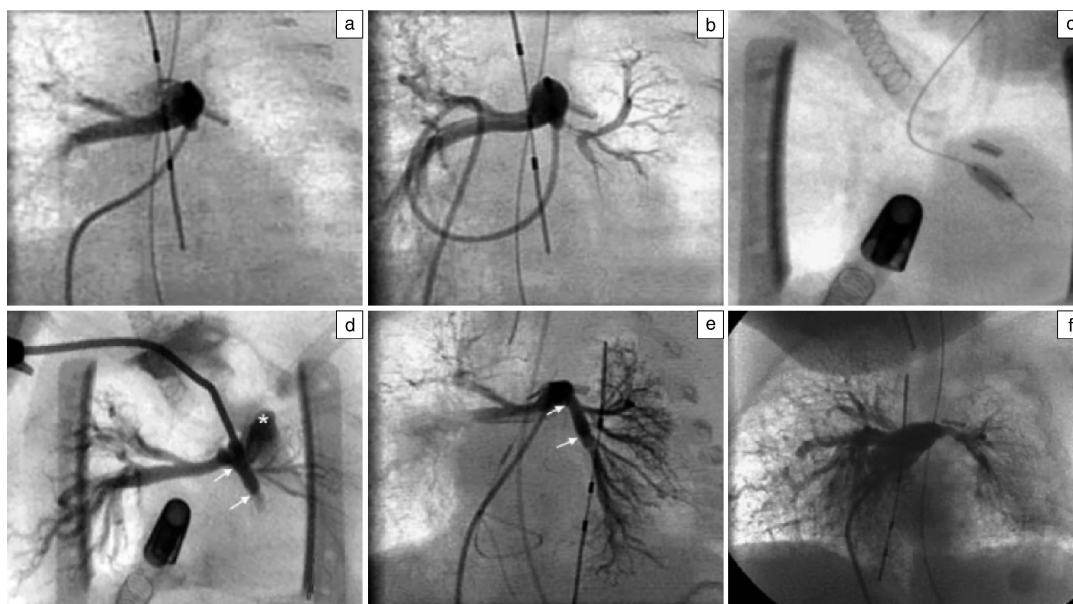


图 4 结扎后血管造影结果(a, b), 将 Mg 合金支架植入到左肺动脉(c, d), 术后 7 d 左肺再灌注(e), 术后 33 d 肺动脉血管造影(f)
Fig. 4 Complete occlusion of the left pulmonary artery after debanding and closure of the arterial duct with a clip (the device with three markers is for calibration purposes; (a) After crossing the stenosis with a guidewire, angiography revealed reperfusion; (b) Implantation procedure with a contrast-filled balloon catheter; (c) Immediately after implantation, only minimal perfusion of the left upper lobe artery was detectable by angiography. The left lower lobe artery was still completely occluded at 4 mm distal to the stent. Both ends of the stent are marked by arrows. The asterisk marks some extravascular contrast agent; (d) At 1-week follow-up, the left lung was reperused; (e) and at latest follow-up (33rd day after stent implantation; (f) after the circumferential integrity of the stent had resolved, left lung perfusion persisted with a curved course within the stented area

2.2 基于元素毒性考虑的新型医用 Mg 合金体系设计与研发

由于目前研究的商用 Mg 合金大都含有 Al 和稀土元素, 其中 Al 是神经毒性元素^[21], 稀土元素容易在脑中富集^[22], 生物材料工作者自行研制了含有无毒或低毒性元素的新型 Mg 合金。Xu^[23]选择低毒性元素 Mn, Zn 制备了 Mg-Mn-Zn 合金的体外及体内腐蚀实验, 研究结果表明, Mg-Mn-Zn 在浸泡初期(48 h)腐蚀严重, 表面生成含 Mg 的磷酸盐, (48~96)h 腐蚀速度达到稳定阶段。体内实验^[24]发现, 术后 18 周, 54% 的 Mg 合金基体降解, 合金元素 Mn, Zn 均匀的分布在 Mg 合金植入物、腐蚀降解层和周围的骨组织(图 5)。于国宁^[25-26]研究发现, Mg-Mn-Zn 浸提液对 L-929 细胞生长无不良影响, Mg 合金细胞毒性评级为 0 级^[25]; Mg-Mn-Zn 合金与成骨细胞 MC3T3-E1 联合培养后, 细胞保持良好的活性和分裂增殖能力^[26]。大鼠植入 Mg-Mn-Zn 后, 各时间断生化指标未见明显波动, 肝、肾病理未见明显异常^[25]。研究表明, 在 Mg-Zn-Mn 合金中加入 Ca 可以显著细化晶粒, 加入量为 0.5% (质量分数)细化效果最好。当 Ca 含量增高时, 合金屈服强度增高, 拉伸强度和延伸率降低, 这是由于

Mg₂Ca 的生成不利于材料的强度和延展性, 腐蚀实验显示 Mg₂Ca 相有利于材料的耐腐蚀性能^[27]。

Zhang^[28]发现 Mg-6% Zn (质量分数, 下同)合金具备良好的力学性能(抗拉强度约 279.5 MPa, 延伸率 18.8%), 且对 L-929 细胞无毒性作用。将该合金植入新西兰兔骨内结果表明, 其体内降解速度为 2.32 mm/a, 植入物周围观察到新骨生成。Mg-Zn 合金降解后血镁、肝肾功能 and 心肌酶谱与术前相比无统计学差异, 心、肝、肾和脾在组织学观察细胞结构无改变^[29]。Zhang^[30]还进行了 Mg-Zn 合金的 MC3T3-E1 细胞早期粘附和溶血实验, 研究表明, Mg-Zn 合金的溶血率只有 3.4%, MC3T3-E1 细胞可以较好的粘附在 Mg-Zn 合金上。Zhang^[31]的研究表明, 低 Zn 含量有利于镁合金的强度, 延展性和耐腐蚀性能。在 Mg-3% Zn 二元合金体系中加入 Y, 实验结果发现随着 Y 含量的增加, 晶粒细化, 力学性能得到提高, 并且具有唯一第二相(比如 I 相)的 Mg-Zn-Y 合金的耐腐蚀性能优于具有两种第二相(I 和 W 相)的合金^[31]。

Li^[32-33]研究了不同 Ca 含量和不同加工状态 Mg-Ca 合金的力学性能、耐腐蚀性能、细胞毒性以及体内腐蚀

降解性能。实验表明,随着Ca含量的增加,Mg-Ca合金的强度、塑性和耐腐蚀性下降,Mg-1Ca无细胞毒性,术后3个月,植入物基本完全降解,植入物周围观察到新骨生成,血清Mg含量无显著提高。Pietak^[34]和Wan^[35]也

发现随着Ca含量的增加,Mg-Ca合金的腐蚀速度升高,研究表明Mg-0.8%Ca^[34]合金在与基质细胞联合培养过程中完全碎裂,Mg-0.5%Ca^[34]和Mg-0.6%Ca^[35]具有较好的腐蚀抗力。

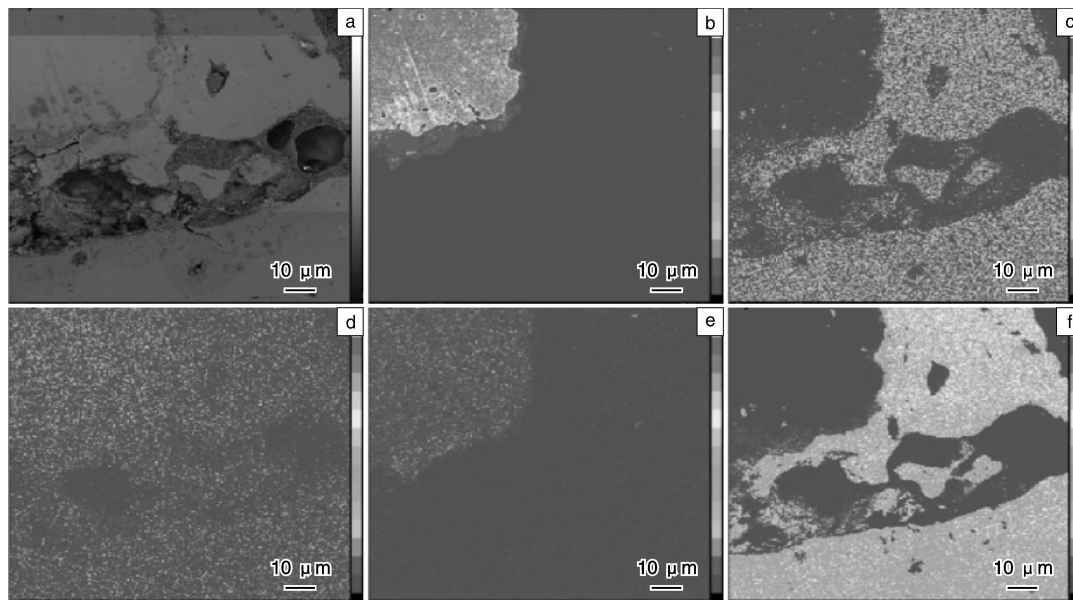


图5 Mg-Mn-Zn镁合金术后18周截面元素分布图:(a)背散射图像,(b)Mg,(c)P,(d)Zn,(e)Mn,(f)Ca元素分布图

Fig. 5 Element mapping analysis on a cross-section of Mg-Mn-Zn implant after 18 weeks postimplantation: Back scattered image (a) and distribution pattern of Mg (b), P (c), Zn (d), Mn (e), and Ca (f)

Gu^[36]研究了9种二元镁合金(Mg-Al, Mg-Ag, Mg-In, Mg-Mn, Mg-Si, Mg-Sn, Mg-Y, Mg-Zn和Mg-Zr)的力学性能、腐蚀降解性能以及生物相容性。研究结果表明,Mg-1Al, Mg-1Sn和Mg-1Zn对成纤维细胞(L-929和NIH3T3)和成骨细胞(MC3T3-E1)无细胞毒性;Mg-1Al和Mg-1Zn对人脐静脉血管内皮细胞(ECV304)和血管平滑肌细胞(VSMC)无细胞毒性。血液相容性实验结果指出,Mg-1In, Mg-1Mn, Mg-1Si和Mg-1Y溶血率小于5%,合金样品表面黏附的血小板呈圆形,有少量伪足(图6)。Hort研究了Mg-Y^[37]和Mg-Gd^[38]二元稀土Mg合金力学性能和耐腐蚀性能。Hort^[37]发现局部凝固法制备的Mg-Y镁合金,具有高纯化合金并且提高合金的力学性能和耐腐蚀性能,细化晶粒,减小二次枝晶间距,操作简单的优点,这主要是因为局部凝固过程的高温梯度和扇形凝固装置使杂质聚集在熔体的表面和底部,纯化熔体。Hort^[38]认为Gd在Mg中溶解度大,且随着温度的增加溶解度增加,是1种可通过热处理调节其性能的Mg合金,实验发现,Mg-Gd二元合金的屈服强度可以控制在33~200 MPa,抗拉强度可以控制在79~250 MPa,压缩屈服强度在38~216 MPa,压缩断裂强度在157~395 MPa,其力学性能

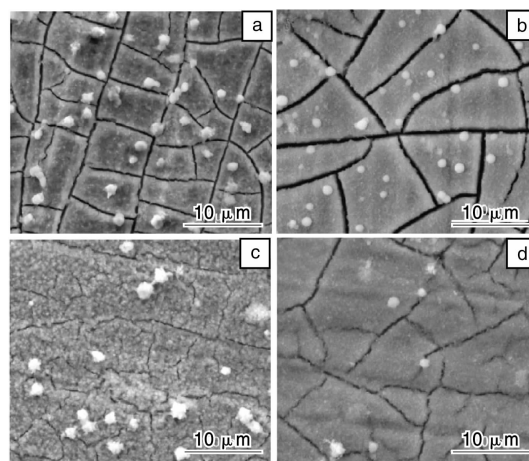


图6 纯Mg铸态(a)和轧态(b)及Mg-1Zn合金铸态(c)和轧态(d)血小板粘附SEM照片

Fig. 6 SEM images of platelets adhering to as-cast and as-rolled pure Mg and Mg-1Sn alloy samples, and platelet morphologies had been found for other Mg-1X alloy ($X = \text{Al, Ag, In, Mn, Si, Y, Zn and Zr}$) samples similar to that of Mg-1Sn alloy samples

的较大的变化范围使其可以满足不同部位和功能的骨科植入体的要求。Hänzi^[39]研究了Mg-Y-Zn Mg合金,体外

细胞毒性实验显示材料浸提液对 HUVECs 具有良好细胞相容性, 体内植入实验发现, Mg-Y-Zn 合金在体内逐步降解, 并且无大量气泡生成, 具有良好的生物相容性。与 WE43 合金相比, Mg-Y-Zn 合金具有更好的力学性能, 使其作为血管支架材料易于设计, 加工和手术操作。

2.3 通过表面改性镁合金以实现腐蚀速度的控制

表 2 总结了不同镁合金在体外和体内的腐蚀降解速

度^[3-4,7,11,24-25,29,36,40-43]。由表 2 中的腐蚀数据可见, 目前在研的 Mg 合金中均存在腐蚀速度过快的问题, 其降解速度大于骨组织的修复速度^[32]。若想将镁合金作为承重部位骨科植入材料, 则需要进一步的提高其耐腐蚀性能, 因此生物材料研究者选择用表面改性的方法降低镁合金的腐蚀速度。

Al-Abdullat^[44]利用 NaHCO₃ 浸泡的方法表面改性纯 Mg, 在纯 Mg 表面生成 MgCO₃, 在 HBSS 溶液中 25 °C 浸

表 2 不同 Mg 合金在模拟体液中 and 体内腐蚀降解速度
Table 2 Collection of in vitro and in vivo corrosion rate of various Mg alloys

| Alloy | In vitro corrosion rate | | | | | | | | In vivo corrosion rate /mg · cm ⁻² · a ⁻¹ |
|-------------------|--|-----------------|---------|--------|--|-----------------|--------|-------|--|
| | Electrochemical test/ $\mu\text{A} \cdot \text{cm}^{-2}$ | | | | Immersion test/mg · cm ⁻² · h ⁻¹ | | | | |
| | 0. 9% NaCl | Hank's solution | SBF | m-SBF | 0. 9% NaCl | Hank's solution | SBF | m-SBF | |
| Mg(99. 95%) | — | 15. 98 | 86. 06 | — | — | 0. 011 | 0. 038 | — | — |
| AZ31 | 34. 10 | 31. 60 | — | — | — | 0. 0065 | — | — | 1. 17 |
| AZ91 | 22. 56 | — | — | 65. 70 | — | 0. 0028 | — | — | 1. 38 |
| WE43 | 27. 30 | 30. 60 | 16. 03 | — | — | — | 0. 085 | — | 1. 56 |
| ZE41 | — | — | — | — | — | 0. 0626 | — | — | — |
| LAE442 | — | — | — | — | — | — | — | — | 0. 39 |
| AZ91 Ca | — | — | — | 17. 80 | — | — | — | — | — |
| AZ61 Ca | — | — | — | 36. 50 | — | — | — | — | — |
| Mg-Mn-Zn/cast | — | 1. 45 – 1. 60 | — | — | — | 0. 003 – 0. 010 | — | — | — |
| Mg-Mn-Zn/extruded | — | — | 79. 17 | — | — | — | 0. 05 | — | 0. 92 |
| Mg-Ca/cast | — | — | 546. 09 | — | — | — | 0. 136 | — | 2. 28 |
| Mg-Ca/extruded | — | — | 75. 65 | — | — | — | 0. 040 | — | — |

泡 75 d, 无质量损失。Li^[45]对纯 Mg 进行碱热处理, 发现在 NaHCO₃-MgCO₃ 中浸泡 24 h, 然后 773 K 热处理 10 h 后, 纯 Mg 具有良好的耐腐蚀能力, 在 SBF 中浸泡 14 d 无质量损失(图 7), 样品表面生成磷酸钙; 细胞毒性实验结果表明碱热处理纯 Mg 无细胞毒性^[45]。Gu^[46]尝试用碱热法(Na₂CO₃, Na₂HPO₄ 和 NaHCO₃ 溶液浸泡 24 h, 773 K 热处理 12 h)表面改性镁钙合金, 发现 NaHCO₃ 碱热处理后 Mg-Ca 合金表面生成一层致密的 MgO, 膜厚约 26 μm , 结果显示该种工艺得到的样品耐腐蚀性最好, 无细胞毒性。颜廷亨^[47]研究了以 CeCl₃ 为主盐的 Mg 合金稀土转化膜处理工艺, 在 AZ31B 表面制备出较为致密的稀土转化膜, 具有良好的耐腐蚀性和抗凝血性。高家诚^[48]研究了通过热-有机表面改性的方法使用硬脂酸处理纯 Mg, 实验结果表明, 小鼠骨髓细胞与纯 Mg 试样直接接触的细胞毒性实验中, 纯 Mg 没有对小鼠骨髓细胞的增殖产生明显的毒副作用, 但未处理的纯 Mg 试样出现了严重的溶血现象。热-有机表面改性后, 纯 Mg 试样的溶血率在生物材料允许的小于 5% 的范围内。谭小伟^[49]通过热氧化的方法改善纯 Mg 在人体环境中的耐腐蚀性能, 773 K 热处理 14 h 后, 纯 Mg

表面生成一层与纯 Mg 基体结合紧密的氧化膜层, 可明显改善其腐蚀性能, 其腐蚀电流密度由 3.5116×10^{-3} mA/cm² 减少到 9.8593×10^{-5} mA/cm²。

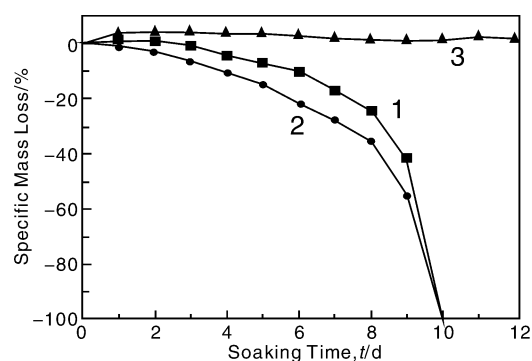


图 7 碱热处理纯 Mg 在 SBF 中浸泡 14 d 的质量变化: 1 - 对照组; 2 - 碱处理样品; 3 - 碱热处理样品

Fig. 7 The specific mass gain of samples vs. soaking time: 1 - control samples; 2 - alkali-treated samples; 3 - alkali and heat-treated samples

黄晶晶^[50]发现, 在 Mg 表面涂覆聚乳酸涂层, 可以有效提高其在模拟体液中的耐蚀性, 其中涂覆相对分子

量为 2×10^5 的聚(乳酸-羟基乙酸)能够满足降解和结合力要求。赵常利^[51]在 Mg-Zn 合金表面浸涂 PLGA 涂层,结果显示涂层致密性均匀,耐蚀性好,降解周期长。许鑫华^[52]研究了不同处理方式在镁合金表面制备的壳聚糖涂层,结果表明硅烷和戊二醛处理镁合金样品在其表面涂覆壳聚糖涂层,具有最低的腐蚀电流密度。Gu^[53]还发现浸涂不同分子量壳聚糖涂层和不同涂层层数均对 Mg-Ca 合金的腐蚀速度有影响,其中浸涂 6 层壳聚糖涂层(分子量 2.7×10^5)的 Mg-Ca 合金具有最好的耐腐蚀性。

阳极氧化和微弧氧化的方法,也是 Mg 合金常用的表面改性方法,可以显著改善 Mg 合金的耐腐蚀性能。郭磊^[54]利用恒电流阳极氧化技术制备氧化镁(MgO)表面膜的 AZ31B Mg 合金材料(MgO/AZ31B),并观察材料在体外生理环境中的微观形貌,评价材料的细胞毒性以及对体外培养的成骨细胞功能的影响。结果表明,MgO 膜可有效地延缓 AZ31B Mg 合金降解产物的释放速度,显著降低合金的致突变反应和溶血反应,对成骨细胞的增殖和成骨活性无毒性作用。苗波^[55]采用微弧氧化的方法,得到两种不同涂层镁合金(分别为钙磷涂层镁合金及钙磷银涂层镁合金)并进行兔下颌骨内植入试验,实验结果显示 3 种 Mg 合金植入物的肝、肾病理学检测,均未发现对肝、肾造成不良影响,提示一定剂量 Ag 离子的加入是安全的,植入材料具有良好的生物相容性。吴婕^[56]将微弧氧化 AZ91D 镁合金的浸提液浸湿的脱脂棉球放入动物的左侧中央颊黏膜极低处,结果实验动物均未出现局部及全身的不良刺激反应,指出微弧氧化 AZ91D 镁合金对口腔黏膜无不良刺激反应。Zhang^[57]发现通过微弧氧化 AZ91D 可在表面形成陶瓷层,从而提高镁合金耐腐蚀能力,在 Hank's 溶液中浸泡 21 d 后, AZ91D 质量损失量为微弧氧化 AZ91D 合金的 15 倍。

Wang^[58]用脉冲电沉积的方法,在 Mg-Zn-Ca 合金表面制备了缺钙磷灰石(Ca/P = 1.33)涂层,涂层具有良好结合强度,剪切应力约为 41.8 ± 2.7 MPa,可显著改善基体的耐腐蚀性能,腐蚀电流密度从 $110 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 降低到 $25 \mu\text{A}/\text{cm}^2$,表面改性后的 Mg-Zn-Ca 合金慢拉伸强度高于无涂层样品。Song^[59]在 Mg-Zn 合金表面用电沉积的方法制备缺钙磷灰石 DCPD,羟基磷灰石 HA 和含氟磷灰石 FHA,HA 和 FHA 改性 Mg-Zn 合金促进表面骨诱导矿物质的形成,但是 DCPD 抑制骨样磷灰石的生长且膜层不稳定。张春艳^[60]发现 Mg 合金 AZ31 经过预 Ca 吸附和阳极氧化预处理后,在 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 和 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 混合溶液(简称 Ca-P 溶液)中浸泡 48 h 后, Mg 合金表面均沉积了 Ca-P 涂层。其结晶产物主要为透

钙磷石($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)和少量的 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 。预 Ca 吸附处理后 Mg 合金表面形成 Ca 的形核点,在 Ca-P 溶液中沉积所得的涂层均匀致密,由长、宽(20 ~ 50) μm 的片状晶体组成,结晶体相互咬合交织生长;而阳极氧化处理后的 AZ31 在 Ca-P 溶液中沉积所得的涂层则呈竹叶状,且不致密。王亚丽^[61]采用激光熔覆技术在 AZ91D 合金表面制备具有生物活性的羟基磷灰石涂层。结果表明,所制备的涂层和 Mg 合金基体达到了良好的冶金结合,涂层显微结构为致密的胞状晶。主要由 Mg, HA, $\text{CaH}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 和 $\text{CaH}_4(\text{PO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 组成,其中 Ca 和 P 的摩尔比为 1.73,接近理论值 1.67,从而大大提高了涂层的生物活性。

Wan^[62]发现 Zn 离子注入剂量为 0.9×10^{17} ions/ cm^2 可以显著提高 Mg-Ca 合金表面显微硬度和弹性模量,但是却对合金的腐蚀性能不利。何芳^[63]发现 Zn 离子注入 Mg-Ca 合金后注入层内产生 $\text{Ca}_2\text{Mg}_6\text{Zn}_3$ 相。随着压痕深度的增加, Mg-Ca 合金的硬度和弹性模量均迅速增大到一峰值,随后呈下降趋势,硬度和弹性模量的峰值出现在距离表面 50 nm 左右的深度处。

2.4 开发新颖结构的生物医用 Mg 合金

多孔 Mg 合金材料作为一种可降解的生物材料可为细胞提供三维生长的空间,有利于养料和代谢物的交换运输, Mg 本身具有生物活性,可诱导细胞分化生长和血管长入。在材料降解吸收的过程中,种植的细胞会继续增殖生长,有望形成新的具有原来特定功能和形态的相应组织和器官,以达到修复创伤和重建功能的目的。Wen^[64]通过粉末冶金法制备了不同孔隙率和孔径的多孔 Mg 合金,研究结果表明,随着孔隙率和孔径的增加,材料的杨氏模量和屈服强度下降。孔隙率为 35%, 孔径大小为 70 μm 的多孔 Mg 合金的力学性能与人的松质骨力学性能相近。Witte^[65-66]将多孔 AZ91D Mg 合金植入兔子股骨中,并以自体骨移植作为参照。术后 3 个月多孔 AZ91D 基本全部降解,与参照组相比,植入物周围有更多的新骨和骨小梁生成;多孔 Mg 合金的快速降解对周围组织没有引起有害作用并且可以促进骨重塑和具有良好生物相容性(如图 8)。耿芳^[67]采用激光加工技术制备孔隙率为 40%, 孔径(400 ~ 500) μm 的多孔 Mg,力学性能明显高于铸造法和粉末冶金法制备的多孔 Mg 材料,压缩强度可达 36 MPa。郑玉峰课题组研究了藕状多孔 Mg 在模拟体液中的耐腐蚀行为和细胞毒性,实验结果表明,随着多孔 Mg 在 SBF 中浸泡时间的延长,其孔洞逐渐被腐蚀产物封闭,浸泡 15 d,块体 Mg 已完全碎化,而多孔 Mg 仍基本保持其原来形状。细胞毒性结果显示其细胞毒性为 I 级。

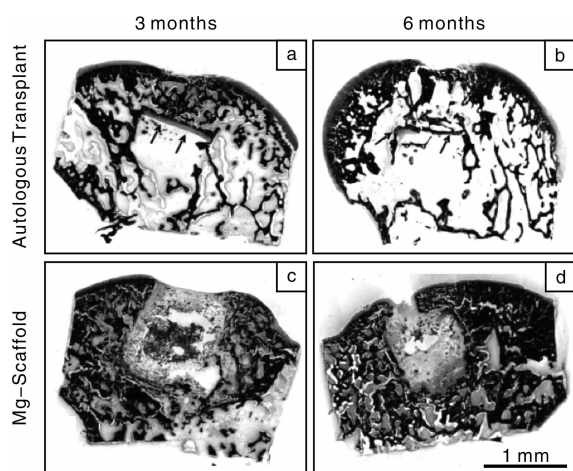


图 8 术后 3、6 个月自体骨移植与多孔 Mg 合金支架移植部位股骨组织切片染色图片

Fig. 8 The von Kossa technique demonstrates calcium deposits and is therefore a good marker for mineralized bone tissue. Longitudinal sections through condyles clearly show the well incorporated autologous transplants both after 3 months (a) and after 6 months (b); black arrows in (a) and (b) mark the cartilaginous surface of the reverse transplants). Also, the magnesium implant sites including the residues of the corrosion products can be well seen after 3 months (c) and after 6 months (d)

Witte^[69]用粉末冶金法制备 AZ91D/HA 复合材料,研究表明,可通过调节 HA 颗粒的尺寸和分布控制复合材料的力学性能和腐蚀性能。与 AZ91D 镁合金相比,此复合材料具有更好的腐蚀抗力,巨噬细胞 RAW264.7、骨肉瘤细胞 MG-63、人骨细胞 HBDC 均可在复合材料表面黏附和增殖。Zheng^[70]用粉末冶金法制备 Mg/Ca 复合材料, Mg/Ca 复合材料的抗拉强度和延伸率随着 Ca 含量增加而降低, Mg/1Ca 具有较好的力学性能、耐腐蚀性能以及细胞毒性,在 DMEM 中浸泡 72 h 后其表面腐蚀产物主要为 CaCO_3 , $\text{MgCO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, HA 和 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 。

Gu^[71]研究了 Mg-Zn-Ca 大块非晶合金作为可降解生物材料的可能性,结果表明, Mg66Zn30Ca4 具有较好的强度和耐腐蚀性能,与传统镁合金材料相比,其腐蚀形貌更均匀,显示其均匀腐蚀的特性,这是由于其表面形成了一层富 Zn 的腐蚀层,可以起到很好的耐腐蚀作用。浸提液和直接法细胞培养均显示 Mg66Zn30Ca4 非晶对 L-929 和 MG63 无细胞毒性,细胞在其表面粘附生长良好。Mg-Zn-Ca 非晶体内植入实验显示,该非晶可以显著降低其氢气释放速度,与晶态的 Mg 合金相比,同样具有良好的组织相容性(图 9)^[72]。

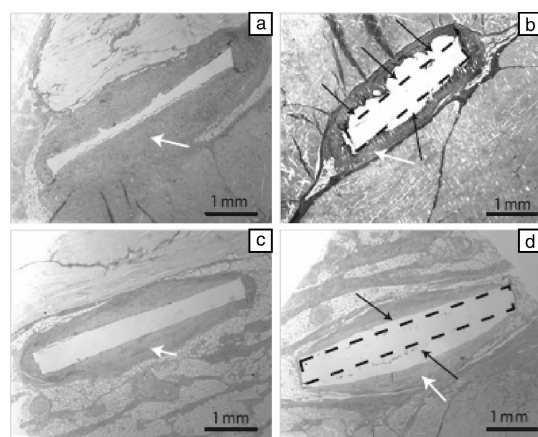


图 9 Mg60Zn35Ca5 (a, c) 和晶态 Mg 合金参照组 (WZ21) (b, d) 植入猪腹部肌肉 27 d (a, b) 和 91 d (c, d) 组织切片图

Fig. 9 Animal studies of Mg-based glass in comparison with a crystalline Mg alloy reference sample (a ~ d). Glassy alloy Mg60Zn35Ca5 (a, c) and crystalline Mg alloy reference (WZ21) (b, d) in two types of porcine abdominal tissue (muscle after 27 days (a, b) and subcutis after 91 days (c, d) of implantation)

3 医用 Mg 合金研究的未来考虑

普遍意义来讲,可降解生物材料需要具备足够的强度,降解周期需与组织愈合周期匹配,且必须具备良好的生物相容性。下面将从力学性能、腐蚀性能和生物相容性三个方面综述目前研究的生物医用镁合金的性能,并与人体组织(如骨骼、血管等)相比较,尝试寻找选择生物医用镁合金的规则。

3.1 力学性能

对于骨科内固定来讲,并不需要强度最大或刚度最高的内固定物。内固定不能永久地代替折断的骨骼,而只能作为临时的支撑。Mg 合金的低弹性模量的特性,可有效缓解传统钛合金应力遮挡效应,同时 Mg 合金与陶瓷相比,具有更好的延展性,与高分子材料相比,具有更高的强度,作为新型生物材料在力学性能上占有优势。表 3 总结了近年来所研究的生物可降解 Mg 合金和人体组织的力学性能^[32,36,43,73-74]。从表中可以看出,目前研究的各种 Mg 合金通过调整合金化元素、挤压、热轧等方法,均可达到较高的与骨接近的强度,可基本满足植入需要。

3.2 腐蚀性能

降解材料的降解速度至关重要,对于镁合金来说它的降解即指腐蚀,这不仅关系到植入材料的降解周期与组织愈合周期是否匹配,同时影响着其力学性能的衰退

速度。可降解 Mg 合金的潜在应用主要在血管支架和骨科植入物两个方面。对于骨科材料来说,骨折端形成硬骨痂并持续直至新骨形成后达到骨折的牢固愈合需要 3 到 4 个月,因此,可降解 Mg 合金作为骨科材料需要至少在 3 个月内维持其力学性能,才能保证术后不会由于固定物降解过快造成二次骨折的危险。如表 2 总结的目

前研究的 Mg 合金的体外及体内的腐蚀速度,其中在体内降解较慢的 LAE442 和 Mg-Mn-Zn 合金术后 18 周分别降解约 30% 和 54%,但是其降解后力学性能可能达不到骨固定的要求。若想将镁合金作为承重部位骨科植入材料,这种普遍存在的腐蚀速度过快的问题需要很好的解决。

表 3 不同人体组织和生物医用 Mg 合金的力学性能
Table 3 Mechanical properties of different tissues and biomedical Mg alloys

| Tissue/Material | density/g · cm ⁻³ | Compressive yield strength/MPa | Ultimate tensile strength/MPa | Elastic modulus/GPa | Yield tensile strength/MPa | Elongation/% |
|-------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------|----------------------------|--------------|
| Cortical bone | 1.8 ~ 2.0 | 164 ~ 240 | 35 ~ 283 | 5 ~ 23 | 104.9 ~ 114.3 | 1.07 ~ 2.10 |
| Cancellous bone | 1.0 ~ 1.4 | — | 1.5 ~ 38 | 10 ~ 1570 (MPa) | — | — |
| Arterial wall | — | — | 0.50 ~ 1.72 | 1 (MPa) | — | — |
| Ti6Al4V | 4.43 | — | 830 ~ 1025 | 114 | 760 ~ 880 | 12 |
| Synthetic HA | 3.05 ~ 3.15 | 100 ~ 900 | 40 ~ 200 | 70 ~ 120 | — | — |
| DL-PLA | — | — | 29 ~ 35 | 1.9 ~ 2.4 | — | — |
| Mg/cast | 1.74 | — | 86.8 ± 2.5 | 41 | 20.9 ± 2.3 | 13 ± 1.4 |
| AZ91D/die cast | 1.81 | 160 | 230 | 45 | 150 | 3 |
| AZ31/extruded | 1.78 | 60 ~ 70 | 235 | 45 | 125 ~ 135 | 7 |
| LAE442 | — | — | 247 | — | 148 | 18 |
| WE43/extruded T5 | 1.84 | — | 280 | 44 | 195 | 10 |
| AM60B/die cast | 1.78 | 130 | 220 | 45 | — | 6 ~ 8 |
| Mg-Zn-Mn/extruded | — | — | 280.3 ± 0.9 | — | 246.5 ± 4.5 | 21.8 ± 0.6 |
| Mg-1Ca/extruded | — | — | 239.6 ± 7.2 | — | 135.6 ± 5.4 | 10.6 ± 0.6 |

3.3 生物相容性

作为可降解吸收的生物材料, Mg 合金的所有合金化元素最终将全部进入人体中,从生物安全性的角度考虑,其生物相容性至关重要。表 4 总结了目前生物医用 Mg 合金中常用的合金化元素的生理学和毒理学^[73,75-76]。参考表 2,铸态 Mg-Ca 合金的腐蚀速度最大 0.136 mg/cm² · h,每日元素释放量仍为 mg 级,远低于 Mg 和 Ca 的日耐受量。且体内植入实验显示铸态 Mg-1Ca 合金生物相容性良好,植入后 1, 2, 3 个月与术前血清 Mg 含量无显著差异^[32]。Mg 合金中当 Ca 含量一般不超过 2% (质量分数,下同), Zn 含量一般不超过 6%,否则对腐蚀不利^[28]。因此,即使 Mg 合金的腐蚀速率为 0.2 mg/cm² · h (4.8 mg/cm² · d),按照比例计算,每日 Ca 和 Zn 的最大释放量为 0.288 mg/cm² 和 0.096 mg/cm²,均不会超过日耐受量。Mg 合金中 Mn 含量为 1.5% 耐蚀性最好,过量会导致耐蚀性和塑性下降^[24],同理,每日 Mn 的最大释放量为 0.072 mg/cm²,也低于日耐受量。Ca, Zn 和 Mn 为人体必需元素,进入人体后可代谢出体外,应作为 Mg 合金合金化元素的首选。Si 是人体可能的必需元素, Si 的毒性大都由二氧化硅粉尘引

起^[76],且因为即使添加 1% 的 Si-Mg 合金的耐腐蚀性显著下降,考虑到合金化量较小,也不会影响其生物相容性,微量的 Si 合金化也可作为生物医用 Mg 合金的选择。

Li, Al 和 Zr 元素是 Mg 合金的重要合金化元素,通过 Mg 合金腐蚀每日释放的元素量均应在 mg 量级,不会超过日耐受量。并且 LAE442 和 AZ91 的体内植入实验均显示这两种 Mg 合金的生物相容性良好^[3-4]。但是考虑到 Li 和 Al 的毒性影响较严重,二者若加入 Mg 合金作为合金化元素其含量也需严格控制。Zr 是 Mg 合金中的合金化元素,其含量一般不超过 0.8%,且无明显毒性,可加入 Mg 合金细化晶粒改善 Mg 合金力学性能和耐腐蚀性能。

Y 和稀土元素是非常特别的一类,至今为止其毒理学、代谢途径均不清楚,且可用于治疗癌症。目前进入临床实验的 AMS 支架中既含有 10% 的稀土元素,且动物实验和临床实验均得到良好结果。Y 和稀土元素也是 Mg 合金中改善 Mg 合金力学性能和腐蚀性能非常重要的元素,因此稀土 Mg 合金的生物相容性需要进一步研究。

表 4 Mg 以及各种常用合金化元素生理学及毒理学总结

Table 4 The summary of the pathophysiology and toxicology of Mg and some alloying elements

| Element | | Blood serum level | Pathophysiology | Toxicology | Daily allowance |
|-----------------------------|----|-------------------|---|--|-------------------------------|
| Essential element | Mg | 0.9 mM | Activator of many enzymes; Co-regulator of protein synthesis and muscle contraction; Stabilizer of DNA and RNA | Almost no evidence indicates toxicity of magnesium | 0.7 g |
| | Ca | 1.3 mM | Most abundant mineral and mainly stored in bone and teeth; Participation blood clotting; Activator or stabilizer of enzymes | Calcium metabolism disorder; kidney stones | 0.8 g |
| | Zn | 46 μM | Essential trace element; Appears in all enzyme classes | Neurotoxic and hinder bone development at higher concentration | 15 mg |
| | Mn | 1 μM | Essential trace element; Activator of enzyme; Mn deficiency is related to osteoporosis, diabetes mellitus, atherosclerosis | Excessive Mn results in neurotoxic | 4 mg |
| Potential essential element | Si | — | Cross linking agent of connective tissue base membrane structures; Necessary for growth an bone calcification | Excessive SiO ₂ causes lung diseases | — |
| Other element | Li | 2~4 ng/g | Used in the treatment of manic-depressive pschoses | Reduced kidney function and central nervous system disorders | 0.2~0.6 mg |
| | Al | 2.1~4.8 μg | — | Neurotoxic and accumulation in bone | Total amount in human <300 mg |
| | Zr | Total <250 mg | — | High concentration in liver and gall bladder | 3.5mg |

4 产品开发情况

目前国际上已经有多多种多样的镁合金医学制品(如图 10), 包括板材、棒材、管材、多孔泡沫、复合材料、骨钉和血管支架等多种形式, 充分显示了镁合金医学制品的良好加工成型性能和应用潜力。

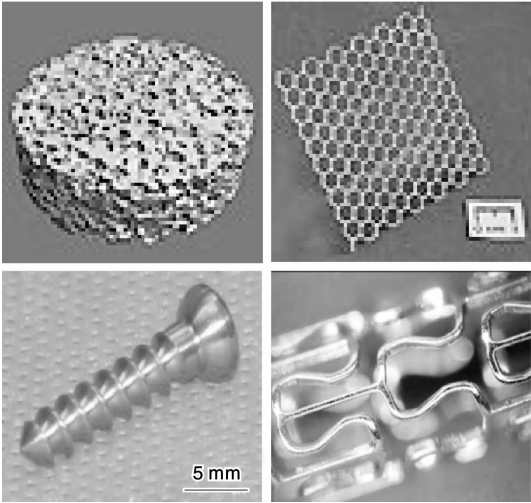


图 10 Mg 合金医学制品

Fig. 10 Medical products made of magnesium alloys

料、骨钉和血管支架等多种形式, 充分显示了镁合金医学制品的良好加工成型性能和应用潜力。

5 结 语

可降解医用 Mg 合金是利用 Mg 合金具有较好的生物相容性及其在人体环境中容易腐蚀的特性, 而发展的

一类生物可降解(吸收)医用金属材料。它保持了金属材料所特有的优异综合力学性能(强度、塑性和杨氏模量)以及可加工成型性能, 因而具有可与其它类型生物可降解材料(高分子、陶瓷)相竞争的应用前景。但由于人体环境的复杂性, 这种材料的研究还需要一个长期过程。只要通过对镁及镁合金体内腐蚀本质的深入了解和对其生物相容性的系统研究, 相信在不久的将来, 镁及镁合金会在医用金属植入材料领域会有更成熟的发展。

参考文献 References

[1] Heublein B, Rohde R, Kaese V, *et al.* Biocorrosion of Magnesium Alloys: a New Principle in Cardiovascular Implant Technology? [J]. *Heart*, 2003, 89: 651-656.
[2] Williams D. New Interests in Magnesium[J]. *Med Device Technol*, 2006, 17(3): 9-10.
[3] Witte F, Kaese V, Haferkamp H, *et al.* In Vivo corrosion of Four Magnesium Alloys and the Associated Bone Response[J]. *Biomaterials*, 2005, 26: 3 557-3 563.
[4] Witte F, Fischer J, Nellesen J, *et al.* In Vitro and in Vivo Corrosion Measurements of Magnesium Alloys [J]. *Biomaterials*, 2006, 27: 1 013-1 018.
[5] Duygulu O, Kaya R A, Oktay G, *et al.* Investigation on the Potential of Magnesium Alloy AZ31 as a Bone Implant[J]. *Mater Sci Forum*, 2007, 546-549: 421-424.
[6] Huang Jingjing(黄晶晶), Zhang Guangdao(张广道), Ren Yibin(任伊宾), *et al.* AZ31B 可降解镁合金的研究[J].

- Journal of Functional Materials*(功能材料), 2007, (Suppl.): 1 880 – 1 883.
- [7] Wang H, Estrin Y, Zuberova Z. Bio-Corrosion of a Magnesium Alloy with Different Processing Histories[J]. *Mater Lett*, 2008, 62: 2 476 – 2 479.
- [8] Zhang Guangdao(张广道), Huang Jingjing(黄晶晶), Yang Ke(杨柯), *et al.* 动物体内植入镁合金的早期实验研究[J]. *Acta Metallurgica Sinica*(金属学报), 2007, 43(11): 1 186 – 1 190.
- [9] Hong Yansong(洪岩松), Yang Ke(杨柯), Zhang Guangdao(张广道), *et al.* 可降解镁合金的动物体内骨诱导作用[J]. *Acta Metallurgica Sinica*(金属学报), 2008, 44(9): 1 035 – 1 041.
- [10] Gao Jiacheng(高家诚), Wu Sha(伍沙), Qiao Liying(乔丽英), *et al.* 镁及镁合金在仿生体液中的腐蚀降解行为[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*(中国组织工程研究与临床康复), 2007, 11(18): 3 584 – 3 586.
- [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: 2 306 – 2 314.
- [12] Liu C L, Xin Y C, Tang G Y, *et al.* Degradation Susceptibility of Surgical Magnesium Alloy in Artificial Biological Fluid Containing Albumin [J]. *Mater Sci Eng A*, 2007, 456: 350 – 357.
- [13] Kannan M B, Raman R K S. Evaluating the Stress Corrosion Cracking Susceptibility of Mg-Al-Zn Alloy in Modified-Simulated Body Fluid for Orthopaedic Implant Application[J]. *Scripta Mater*, 2008, 59: 175 – 178.
- [14] Retting R, Virtanen S. Time-Dependent Electrochemical Characterization of the Corrosion of a Magnesium Rare-Earth Alloy in Simulated Body Fluids[J]. *J Biomed Mater Res*, 2008, 85A(1): 167 – 175.
- [15] Hanzi A C, Gunde Petra, Schinhammer M, *et al.* On the Biodegradation Performance of an Mg-Y-RE Alloy with Various Surface Conditions in Simulated Body Fluid [J]. *Acta Biomater*, 2009(5): 162 – 171.
- [16] Mario C, Griffiths H, Goktekin O, *et al.* Drug-Eluting Bioabsorbable Magnesium Stent [J]. *J Interv Cardio*, 2004, 17(6): 391 – 395.
- [17] Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti P K, *et al.* Safety and Efficacy of Bioabsorbable Magnesium Alloy Stents in Porcine Coronary Arteries[J]. *Catheter Cardio Interv*, 2006, 68: 607 – 617.
- [18] Zartner P, Cesnjevar R, Singer H, *et al.* First Successful Implantation of a Biodegradable Metal Stent into the Left Pulmonary Artery of a Preterm Baby[J]. *Catheter Cardio Interv*, 2005, 66: 590 – 594.
- [19] Schranz D, Zartner P, Michel-Behnke I, *et al.* Bioabsorbable Metal Stents for Percutaneous Treatment of Critical Recoarctation of the Aorta in a Newborn [J]. *Catheter Cardio Inte*, 2006, 67: 671 – 673.
- [20] Erbel R, Mario C D, Bartunek J, *et al.* Temporary Scaffolding of Coronary Arteries with Bioabsorbable Magnesium Stent a Prospective, Non-Randomised Multicentre trial [J]. *Lancet*, 2007, 369: 1 869 – 1 875.
- [21] El-Rahman S S A. Neuropathology of Aluminum Toxicity in Rats (Glutamate and GABA Impairment) [J]. *Pharmacol Res*, 2003, 47: 189 – 194.
- [22] Yumiko N, Yukari T, Yasuhide T, *et al.* Differences in Behavior among the Chlorides of Seven Rare Earth Elements Administered Intravenously to Rats [J]. *Fundam Apl Toxicol*, 1997, 37: 106 – 116.
- [23] Xu L, Zhang E, Yin D, *et al.* In Vitro Corrosion Behaviour of Mg Alloys in a Phosphate Buffered Solution for Bone Implant Application [J]. *J Mater Sci: Mater in Med*, 2008, 19(3): 1 017 – 1 025.
- [24] Xu L, Yu G, Zhang E, *et al.* In Vivo Corrosion Behavior of Mg-Mn-Zn Alloy for Bone Implant Application [J]. *J Biomed Mater Res*, 2007, 83A(3): 703 – 711.
- [25] Yu Guoning(于国宁), Pan Feng(潘锋), Wen Jiuquan(闻久全), *et al.* 镁合金体内植入生物安全性的初步研究[J]. *Orthopedic Journal of China*(中国矫形外科杂志), 2008, 16(13): 1 015 – 1 018.
- [26] Yu Guoning(于国宁), Pan Feng(潘锋), Wen Jiuquan(闻久全), *et al.* 体外镁合金与小鼠成骨细胞联合培养观察[J]. *Orthopedic Journal of China*(中国矫形外科杂志), 2008, 16(14): 1 091 – 1 093.
- [27] Zhang E, Yang L. Microstructure, Mechanical Properties and Bio-Corrosion Properties of Mg-Zn-Mn-Ca Alloy for Biomedical Application[J]. *Mater Sci Eng*, 2008, 497A: 111 – 118.
- [28] 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.
- [29] He Yaohua(何耀华), Tao Hairong(陶海荣), ZhangYan(张岩), *et al.* 生物镁锌合金体内对心肝肾脾的生物相容性[J]. *Chinese Science Bulletin*(科学通报), 2008, 53(16): 1 981 – 1 986.
- [30] Zhang S, Li J, Song Y, *et al.* In Vitro Degradation, Hemolysis and MC3T3-E1 Cell Adhesion of Biodegradable Mg-Zn Alloy [J]. *Mater Sci Eng C*, 2009, 29(6): 1 907 – 1 912.
- [31] Zhang E, He W, Du H, *et al.* Microstructure, Mechanical Properties and Corrosion Properties of Mg-Zn-Y Alloys with Low Zn Content [J]. *Mater Sci Eng A*, 2008, 488: 102 – 111.
- [32] Li Z, Gu X, Lou S, *et al.* The Development of Binary Mg-Ca Alloys for Use as Biodegradable Materials within Bone [J]. *Biomaterials*, 2008, 29: 1 329 – 1 344.

- [33] Li Zijian(李子剑), Zhang Ke(张克), Lou siquan(娄思权), *et al.* 镁钙合金的细胞毒性研究[J]. *Chinese Journal of Bone and Joint Injury*(中国骨与关节损伤杂志), 2007, 22(9): 740–742.
- [34] Pietak A, Mahoney P, Dias G J, *et al.* Bone-Like Matrix Formation on Magnesium and Magnesium Alloys[J]. *J Mater Sci: Mater Med*, 2008, 19(1): 407–415.
- [35] Wan Y Z, Xiong G Y, Luo H L, *et al.* Preparation and Characterization of a New Biomedical Magnesium-Calcium Alloy[J]. *Mater Design*, 2008, 29: 2 034–2 037.
- [36] Gu X, Zheng Y, Cheng Y, *et al.* In Vitro Corrosion and Biocompatibility of Binary Magnesium Alloys[J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 484–498.
- [37] Peng Q, Huang Y, Zhou L, *et al.* Preparation and Properties of High Purity Mg-Y Biomaterials[J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 398–403.
- [38] Hort N, Huang Y, Fechner D, *et al.* Magnesium Alloys as Implant Materials-Principles of Property Design for Mg-RE Alloys[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(5): 1 714–1 725.
- [39] Hänni A C, Gerber I, Schinhammer M, *et al.* On the in Vitro and in Vivo Degradation Performance and Biological Response of New Biodegradable Mg-Y-Zn Alloys[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(5): 1 824–1 833.
- [40] Zeng R, Chen J, Dietzel W, *et al.* Electrochemical Behavior of Magnesium Alloys in Simulated Body Fluids[J]. *Trans Nonferrous Met Soc China*, 2007, 17: s166–s170.
- [41] Yao Z, Li L, Jiang Z. Adjustment of the Ratio of Ca/P in the Ceramic Coating on Mg Alloy by Plasma Electrolytic Oxidation[J]. *Applied Surface Science*, 2009, 255: 6 724–6 728.
- [42] Song G. Control of Biodegradation of Biocompatible Magnesium Alloys[J]. *Corrosion Science*, 2007, 49: 1 696–1 701.
- [43] Zhang E, Yin D, Xu L, *et al.* Microstructure, Mechanical and Corrosion Properties and Biocompatibility of Mg-Zn–Mn Alloys for Biomedical Application[J]. *Mater Sci Eng C*, 2009, 29(3): 987–993.
- [44] Al-Abdullat Y, Tsutsumi S, Nakajima N, *et al.* Surface Modification of Magnesium by NaHCO_3 and Corrosion Behavior in Hank's solution for New Biomaterial Applications[J]. *Mater Trans*, 2001, 42(8): 1 777–1 780.
- [45] Li L, Gao J, Wang Y. Evaluation of Cytotoxicity and Corrosion Behavior of Alkali-Heat-Treated Magnesium in Simulated Body Fluid[J]. *Surf Coat Technol*, 2004, 185: 92–98.
- [46] Gu X N, Zheng W, Cheng Y, *et al.* A Study on Alkaline Heat Treated Mg-Ca Alloy for the Control of the Biocorrosion Rate[J]. *Acta Biomater*, 2009, 5(7): 2 790–2 799.
- [47] Yan Tingting(颜廷亭), Tan Lili(谭丽丽), Xiong Dangsheng(熊党生), *et al.* 生物医用 AZ31B 镁合金表面稀土转化膜的制备及其性能研究[J]. *Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程), 2009, 38(5): 918–923.
- [48] Gao Jiacheng(高家诚), Li Longchuan(李龙川), WangYong(王勇), *et al.* 表面改性纯镁的细胞毒性和溶血率[J]. *Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程), 2005, 34: 903–906.
- [49] Tan Xiaowei(谭小伟), Gao Jiacheng(高家诚), WangYong(王勇), *et al.* 医用纯镁的热处理试验研究[J]. *Science & Technology Review*(科技导报), 2006, 24: 67–69.
- [50] Huang Jingjing(黄晶晶), Ren Yibin(任伊宾), Zhang Bingchun(张炳春), *et al.* 可降解镁植入材料表面涂层的制备及其性能[J]. *The Chinese Journal of Nonferrous Metals*(中国有色金属学报), 2007, 17(9): 1 465–1 469.
- [51] Zhao Changli(赵常利), Zhang shaoxiang(张绍翔), He Cihui(何慈晖), *et al.* 生物医用镁合金表面 PLGA 涂层研究[J]. *Journal of Functional Materials*(功能材料), 2008, 39(6): 987–993.
- [52] Xu Xinhua(许鑫华), Cheng Jing(程静), Zhang Chunhui(张春怀), *et al.* 医用镁合金的生物腐蚀及高分子涂层处理[J]. *Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程), 2008, 37(7): 1 225–1 228.
- [53] Gu X N, Zheng Y F, Lan Q X, *et al.* Surface Modification of an Mg-1Ca Alloy to Slow Down Its Biocorrosion by Chitosan[J]. *Biomed Mater*, 2009(4): 044 109.
- [54] Guo Lei(郭磊), Liu Kui(刘魁), Zhang Shiliang(张世亮), *et al.* 氧化镁膜 AZ31B 镁合金材料的细胞毒性研究[J]. *Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程), 2008, 37: 1 027–1 031.
- [55] Miao Bo(苗波), Jiang Dezhi(姜德治). 同涂层镁合金兔下颌骨植入的生物相容性研究[J]. *Journal of Mudanjiang Medical University*(牡丹江医学院学报), 2009, 30(2): 28–30.
- [56] Wu Jie(吴婕), Wu Fengming(吴凤鸣), Zhang Xinping(张新平), *et al.* 微弧氧化 AZ91D 镁合金的口腔黏膜刺激实验[J]. *Stomatology*(口腔医学), 2008, 28(3): 127–129.
- [57] Zhang X P, Zhao Z P, Wu F M, *et al.* Corrosion and Wear Resistance of AZ91D Magnesium Alloy with and without Microarc Oxidation Coating in Hank's Solution[J]. *J Mater Sci*, 2007, 42: 8 523–8 528.
- [58] Wang H X, Guan S K, Wang X, *et al.* In Vitro Degradation and Mechanical Integrity of Mg-Zn-Ca Alloy Coated with Ca-Deficient Hydroxyapatite by the Pulse Electrodeposition Process[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(5): 1 743–1 748.
- [59] Song Y, Zhang S, Li J, *et al.* Electrodeposition of Ca-P Coatings on Biodegradable Mg Alloy: In Vitro Biomineralization Behavior[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(5): 1 736–1 742.
- [60] Zhang Chunyan(张春艳), Zeng Rongchang(曾荣昌), Chen Jun(陈君), *et al.* 镁合金 AZ31 表面液相沉积 Ca-P 生物陶瓷涂层的研究[J]. *Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程), 2009, 38: 1 363–1 367.
- [61] Gao Yali(高亚丽), Xiong Dangsheng(熊党生), Wang Cunshan(王存山), *et al.* 医用镁合金激光熔覆羟基磷灰石涂层

- 初探[J]. *Special Casting & Nonferrous Alloys*(特种铸造及有色合金), 2009, 29: 305–307
- [62] Wan Y Z, Xiong G Y, Luo H L, *et al.* Influence of Zinc ion Implantation on Surface Nanomechanical Performance and Corrosion Resistance of Biomedical Magnesium-Calcium Alloys[J]. *Applied Surface Science*, 2008, 254: 5 514–5 516.
- [63] He Fang(何芳), Wan Yizao(万怡灶), Zhou Xiaosong(周晓淞), *et al.* 新型医用镁钙合金锌离子注入改性及其腐蚀行为研究[J]. *Heat Treatment of Metals*(金属热处理), 2009, 34: 32–37.
- [64] Wen C E, Yamada Y, Shimojima K, *et al.* Porous Bioresorbable Magnesium as Bone Substitute[J]. *Mater Sci Forum*, 2003, 419–422: 1 001–1 006.
- [65] Witte F, Ulrich H, Rudert M, *et al.* Biodegradable Magnesium Scaffolds: Part I: Appropriate Inflammatory Response[J]. *J Biomed Mater Res*, 2007, A81: 748–756.
- [66] Witte F, Ulrich H, Palm C, *et al.* Biodegradable Magnesium Scaffolds: Part II: Peri-Implant Bone Remodeling[J]. *J Biomed Mater Res*, 2007, A81: 757–765.
- [67] Geng Fang(耿芳), Tan Lili(谭丽丽), Zhang Bingchun(张炳春), *et al.* 多孔镁作为新型骨组织工程材料的研究探索[J]. *Materials Review*(材料导报), 2007, 21(5): 76–85.
- [68] Gu X N, Zhou W R, Zheng Y F, *et al.* Degradation and Cytotoxicity of Lotus-type Porous Pure Magnesium as Potential Tissue Engineering Scaffold Material[J]. *Mater Lett*, 2010, 64: 1 871–1 874.
- [69] Witte F, Feyerabend F, Maier P, *et al.* Biodegradable Magnesium-Hydroxyapatite Metal Matrix Composites[J]. *Biomaterials*, 2007, 28: 2 163–2 174.
- [70] Zheng Y F, Gu X N, Xi Y L, *et al.* In Vitro Degradation and Cytotoxicity of Mg/Ca Composites Produced by Powder Metallurgy[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(5): 1 783–1 791.
- [71] Gu X, Zheng Y, Zhong S, *et al.* Corrosion of Cellular Responses to Mg-Zn-Ca Bulk Metallic Glasses[J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 1 093–1 103.
- [72] Zberg B, Uggowitzer P J, Löffler J F. MgZnCa Glasses without Clinically Observable Hydrogen Evolution for Biodegradable Implants[J]. *Nature Mater*, 2009, 8: 887–891.
- [73] 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(5–6): 63–72.
- [74] <http://www.magnesium-elektron.com>
- [75] Seiler H G, Sigel H. *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*[M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1988.
- [76] Sigel H. *Metal Ions in Biological System*[M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1986.

碳化硅表面双层碳膜制备取得新进展

近日,中国科学院兰州化学物理研究所先进润滑与防护材料研究发展中心在四氯化碳气氛下碳化硅表面双层碳膜制备方面取得了新进展。

研究人员以四氯化碳为氯气源和碳源,通过碳化物衍生碳(CDC)过程和化学气相沉积(CVD)法,成功地在碳化硅表面制备出了双层碳膜。该双层碳膜分别由通过对碳化硅氯化形成的CDC亚表层和对四氯化碳热解形成的CVD表层构成。温度对该双层碳膜形成有重要作用。由于CDC过程的氯化率远高于CVD过程的沉积速率,因此CDC层比CVD层更厚,研究人员认为可以通过引入氢气以及低温蒸发四氯化碳的方法降低CDC层的厚度。该双层碳膜的形成机制为碳化硅的氯化 and CVD层的形成,这两个过程同时发生而又相互竞争。

该双层碳膜可作为比CDC更好的界面涂层应用于金属基复合材料中,也可作为机械密封件的润滑涂层。

近年来,由于CDC材料具有较高的比表面积和可控孔径分布等性能,引起研究人员的广泛关注,使其在储氢、催化剂、电池和超级电容器电极材料等领域得到应用。之前报道的CDC材料一般是通过将碳化物的高温氯化处理来制备,然而在CDC过程中,去除金属原子会导致非晶碳收缩,使其孔隙量达到80%。1997年初,卤代烃,如四氯化碳和三氯甲烷被认为可以用于在碳化物上制备游离碳。然而,目前为止有关此方面的报道还很少。该研究旨在探讨使用四氯化碳作为反应物在碳化硅上制备碳膜的可行性。

该研究结果发表在Carbon(Carbon,2011:732–736)。

(摘自中国科学院兰州化学物理研究所)