

可降解锌基合金在骨科领域的研究进展

黄庆利, 任伊宾, 马玉豪, 武夏鹏

(沈阳理工大学材料科学与工程学院, 辽宁 沈阳 110159)

摘要: 进入 21 世纪以来, 随着材料科学的进步, 医用金属植入材料从传统的 316L 不锈钢、钛合金等惰性金属材料逐渐转向可降解金属材料。可降解金属材料由于其良好的生物相容性和适宜的降解速率, 可以在完成植入任务时被人体吸收, 无需二次手术将内植物取出, 从而引起广泛关注。在过去的 10 多年里, 镁和铁及其合金作为医用可降解金属被广泛研究。锌是人体所必需的营养元素之一, 因具有良好的生物相容性和适宜的降解速率, 锌基合金在最近几年里成为继镁基和铁基合金之后又一具有广泛应用前景的医用可降解金属。然而, 对锌基合金的设计和制备等仍处于初步阶段, 还有大量的研究工作需要完成。综述了生物降解锌近年来用于骨科领域的研究进展, 重点讨论了锌及其合金的力学性能、生物降解性能和生物相容性以及锌的合金化和制造技术之间的关系。

关键词: 锌基合金; 生物相容性; 力学性能; 骨科; 可降解金属

中图分类号: TG146.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2023)08-0631-09

引用格式: 黄庆利, 任伊宾, 马玉豪, 等. 可降解锌基合金在骨科领域的研究进展[J]. 中国材料进展, 2023, 42(8): 631-639.

HUANG Q L, REN Y B, MA Y H, *et al.* Research Progress on Biodegradable Zinc-Based Alloys in Orthopedics[J]. Materials China, 2023, 42(8): 631-639.

Research Progress on Biodegradable Zinc-Based Alloys in Orthopedics

HUANG Qingli, REN Yibin, MA Yuhao, WU Xiapeng

(School of Materials Science and Engineering, Shenyang Ligong University, Shenyang 110159, China)

Abstract: Since the beginning of the 21st century, with the progress of materials science, medical metal implant materials have gradually changed from traditional inert metal materials such as 316L stainless steel and titanium alloy to degradable metal materials. Because of their good biocompatibility and suitable degradation rate, degradable metal materials can be absorbed by human body when they complete the implantation task, and no secondary surgery is needed to remove the implant, which has attracted wide attention. In the past decade, magnesium, iron and their alloys have been widely studied as medical degradable metals. Zinc is one of the essential nutrients for human body. Because of its good biocompatibility and suitable degradation rate, zinc-based alloy has become another widely used medical degradable metal in recent years after magnesium-based and iron-based alloys. However, the design and preparation of zinc-based alloys are still in the initial stage, and a lot of research works need to be completed. In this paper, the research progress of biodegradable zinc used in orthopedics in recent years was reviewed. The relationships between the mechanical properties, biodegradability and biocompatibility of zinc and its alloys and the alloying and manufacturing technology of zinc were discussed.

Key words: zinc-based alloy; biocompatibility; mechanical property; orthopaedics; degradable metal

1 前言

医用金属材料作为在医学领域有着悠久历史的植入材料, 具有独特的性能组合, 包括良好的强度、延展性、韧性、耐磨性和成形性。目前临床应用的医用金属材料多为惰性材料, 包括不锈钢(316L)、钴铬(CoCr)合金、钛(商业纯钛)和钛合金(例如 Ti-6Al-4V)等^[1]。近年来, 随着医学观念的逐渐转变, 可生物降解的金属, 如镁

收稿日期: 2021-05-22 修回日期: 2021-09-09

基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目(2019-MS-267)

第一作者: 黄庆利, 男, 1995 年生, 硕士

通讯作者: 任伊宾, 男, 1975 年生, 教授, 硕士生导师,

Email: yb.ren@163.com

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202105023

(Mg)、铁(Fe)和锌(Zn)已经被越来越多的人接受作为植入材料^[2]。关于镁和铁以及其合金,研究人员已经进行了大量的研究,然而镁和铁作为植入材料都有一定的缺点,镁在人体内降解速率过快,同时降解过程中会产生大量氢气并引起植入物附近产生碱性环境;而铁的问题在于其缓慢的降解速率,这可能会引起与惰性金属植入物相似的机体反应。锌在最近几年才开始受到医用可降解金属领域研究者的广泛关注。锌是人体内最丰富的必需元素之一,存在于人体所有组织中,85%的锌存在

于肌肉和骨骼中,人体对锌的需求量约为 15 mg/d^[3]。锌的标准电极电位为 -0.763 V,介于镁(-2.372 V)和铁(-0.444 V)之间,因此纯锌金属表现出的降解速率比铁及其合金快,但比镁及其合金慢^[4]。同样,体外降解实验也证明锌在 Hank's 溶液中的降解速率介于铁和镁之间^[5]。这使得锌基合金在医用可降解金属上的应用具有广阔的前景。其中,植入的生物材料,如骨板和支架,应与替代组织的力学性能相兼容。表 1 比较了纯锌和骨组织的物理及力学性能^[6-8]。

表 1 骨组织与纯锌的物理及力学性能^[6-8]

Table 1 Physical and mechanical properties of bone tissue and pure zinc^[6-8]

Materials	UTS/MPa	YS/MPa	Elongation/%	Elastic modulus/GPa	$\rho/(g/cm^3)$
Cortical bone	35~283	104.9~114.3	1.07~2.1	17~27	1.8~2.0
Cancellous bone	1.5~38	—	—	1~2	—
Pure Zn	18~140	10~110	0.32~36	—	7.14

Notes: UTS—ultimate tensile strength; YS—yield strength; ρ —density

2 锌基合金的微观组织及力学性能

与镁和铁相比较而言,锌的屈服强度和抗拉强度并不出色,纯锌的屈服强度和抗拉强度分别为 10~110 MPa 和 18~140 MPa。同样,由于锌为密排六方(hcp)结构,使得铸造纯锌在室温下表现出较差的延伸率(2%~2.5%)。因此,各种各样的研究都在探索提高可生物降解锌的力学性能的方法,其中最常见的方法主要是用不同的合金元素如镁、钙和铜等合金化以及采用不同的制备工艺等。

2.1 合金化对锌基合金的微观组织及力学性能的影响

合金化是指通过加入一定的合金元素,使得金属成为(在一定的工艺条件下)具有预期性能的合金。考虑到纯锌较低的塑性和强度并不能满足其植入所需的力学性能要求,通过合金化进而提高锌基合金的力学性能是目前较为普遍的方法,不同合金元素对锌合金的强化具有不同的效果。例如,合金元素固溶于锌基体中而产生的固溶强化,以及对在锌中溶解度较低的合金元素所产生的第二相强化。目前所添加的合金元素根据它们在人体内发挥的作用,大体上可以分为 3 类:① 营养元素,如 Mg, Ca, Sr; ② 必需元素,如 Cu, Mn, Fe; ③ 其他元素,如 Li, Ag, Ge, Ti。不同元素对锌合金的强化机理不同,这主要取决于合金元素的类型及数量。

首先,从表 2 中可以看出,合金元素的加入可以提高锌的强度,但绝大多数情况却是以牺牲塑性为代价的。铸态 Zn-1Mg 合金的强度能够达到 155 MPa,然而其延伸

率只有 2%^[9]。三元合金也是如此,相较于其基础二元合金,三元合金的强度增加而塑性降低。Zn-1.5Mg-0.1Ca 合金的极限抗拉强度为 241 MPa,比 Zn-1.5Mg 的 151 MPa 有较大提升,延伸率却只有 1.7%^[10]。其次,对于同种合金元素而言,增加其含量,同样提高了锌合金的强度,降低了锌合金的塑性。当然,也有一些例外,如 Sun 等^[11]报道的 Zn-xMn ($x = 0, 0.2, 0.4, 0.6$) (质量分数, %,下同),随着 Mn 含量从 0.2%增加到 0.6%,合金极限抗拉强度和屈服强度都有所降低,但延伸率却有显著提高; Tang 等^[12]研究的 Zn-Cu 合金的强度和塑性都随着 Cu 含量的增加而增加; Zhu 等^[13]研究的 Zn-Li 合金随着 Li 含量从 0.1%增加到 0.4%,其强度从 230 增加到 405 MPa,延伸率从 4%增加到 27%。而关于 Zn-Mg 合金含量对强度的影响仍不明确, Mostaed 等^[14]研究的 Zn-xMg ($x = 0.15, 1$) 合金的抗拉强度和延伸率随着 Mg 含量的增加从 250 MPa 和 22%变成 340 MPa 和 6%;而在 Vojtech 等^[9]和 Kubasek 等^[15]的研究中,合金抗拉强度随着 Mg 含量的增加而降低。在目前所研究的锌基合金中, Yang 等^[16]报道的 Zn-0.8Li-0.4Mg 合金具有最高的抗拉强度(647 MPa), Zn-0.8Li-0.8Mn 合金具有最高的延伸率(能达到 103%)。但 Zn-Li 合金存在着在人体温度下会有蠕变行为的问题,这个问题将在下文进行讨论。

2.2 制备工艺对锌基合金的微观组织及力学性能的影响

与合金化一样,制备工艺也会改变合金的微观组织,进而改变合金的力学性能。目前关于锌基合金的制备工艺主要有传统的工艺如铸造、挤压、轧制和拉伸,以及先进

的金属制备工艺,如冷静挤压、等通道转角挤压 (equal-channel angular pressing, ECAP) 和 3D 打印等。

一般来说,相对于铸态合金,传统锻造加工(挤压、轧制等)^[11, 17]所得到的合金具有更好的强度和塑性。例如,热轧后, Zn-1X (X=Mg, Ca, Sr) 二元合金的极限抗拉强度和延伸率显著提高,分别达到 253.30 MPa (Zn-1Mg) 和 19.69% (Zn-1Sr),热挤压工艺同样也改善了 Zn-1X 合金的力学性能,与热轧工艺相似^[18]。Gong 等^[19]制备的挤压 Zn-1Mg 合金相较于铸态合金具有更小的晶粒尺寸。同样, Kubasek 等^[19]也通过热挤压制备了 Zn-(0~1.6)Mg 合金,热挤压过程打破了网状枝晶,形成了平行于挤压方向的细小等轴锌晶粒和 Mg₂Zn₁₁ 颗粒。其中 Zn-0.8Mg 合金表现出了最佳的力学性能,满足生物降解支架材料的一般要求。目前所研究的锌镁合金中,大多数合金的镁含量都高于 0.1%,大量的第二相 (Mg₂Zn₁₁ 或 MgZn₂) 虽然提高了合金的强度,但也使其延伸率急剧下降。Xiao 等^[17]通过间接挤压制备了 Zn-0.05Mg 合金。在 364 °C 下,镁在锌金属中的最大固溶度为 0.15%,尽

管添加的 0.05% Mg 远低于最大固溶度,但仍有少量 Mg₂Zn₁₁ 相生成,这可能是由于合金的非平衡凝固所致。在间接挤压过程中,细小的 Mg₂Zn₁₁ 颗粒有效阻碍了锌基体的动态结晶,使其抗拉强度达到 225 MPa,延伸率提高至 26%。

近年来,增材制造技术 (additive manufacturing, AM) 引起了人们的广泛关注。增材制造技术突破了传统加工工艺的限制,具有良好的应用前景^[20]。Yang 等^[21]通过选择性激光熔化 (selective laser melting, SLM) 快速凝固制备的 Zn-xMg (x=0~4) 合金由细小的等轴 α -Zn 晶粒和沿晶界均匀析出的 Mg₂Zn₁₁ 组成,由于快速凝固作用, Mg 主要溶解在 α -Zn 中,形成过饱和固溶体。随着 Mg 含量的增加, α -Zn 的晶粒尺寸从 104.4 减小到 4.9 μm 。当镁含量高达 3% 时,合金的极限抗拉强度和延伸率分别提高了 361% 和 423%。增材制造技术同样在多孔锌基合金的制备中起到了重要作用,多孔锌基合金的制备工艺及性能将在本文第 4 节进行详细介绍。合金元素及制造工艺对各种锌基合金微观结构和力学性能的影响如表 2 所示。

表 2 部分锌基合金的微观结构和各项力学性能

Table 2 Microstructures and mechanical properties of zinc-based alloys

Alloy	Phase	UTS/MPa	YS/MPa	Elongation/%	Hardness/HV	Ref.
Zn ^{AC}	α -Zn	18	10	0.3	38	
Zn ^{HE}	α -Zn	64	33	3.6	—	[18]
Zn ^{HR}	α -Zn	50	30	5.8	39	
Zn-1Mg ^{HE}	α -Zn, Mg ₂ Zn ₁₁	155	90	2	65	
Zn-1.5Mg ^{HE}	α -Zn, Mg ₂ Zn ₁₁	150	—	0.5	100	[9]
Zn-3Mg ^{HE}	α -Zn, Mg ₂ Zn ₁₁	32	—	0.2	210	
Zn-1Mg ^{AC}	α -Zn, MgZn ₂	185	130	1.8	78	
Zn-1Ca ^{HE}	α -Zn, CaZn ₁₃	241	200	7.7	—	[18]
Zn-1Sr ^{HE}	α -Zn, SrZn ₁₃	220	180	19.7	62	
Zn-1.5Mg ^{AC}	α -Zn, Mg ₂ Zn ₁₁	151	115	1.3	152	
Zn-1.5Mg-0.1Sr ^{AC}	α -Zn, Mg ₂ Zn ₁₁ , SrZn ₁₃	209	130	2.0	150	[10]
Zn-1.5Mg-0.1Ca ^{AC}	α -Zn, Mg ₂ Zn ₁₁ , CaZn ₁₃	241	174	1.7	150	
Zn-0.5Mg-0.1Ca ^{HE}	α -Zn, Mg ₂ Zn ₁₁ , CaZn ₁₃	273	140	4.1	85	
Zn-1.0Mg-0.1Ca ^{HE}	α -Zn, Mg ₂ Zn ₁₁ , CaZn ₁₃	377	144	5.4	100	[22]
Zn-1.5Mg-0.1Ca ^{HE}	α -Zn, Mg ₂ Zn ₁₁ , CaZn ₁₃	442	160	4.9	111	
Zn-1Mg-1Ca ^{AC}	α -Zn, Mg ₂ Zn ₁₁ , CaZn ₁₃	131	80	1.0	93	
Zn-1Mg-1Sr ^{HR}	α -Zn, Mg ₂ Zn ₁₁ , SrZn ₁₃	200	138	9.7	92	[23]
Zn-1Ca-1Sr ^{HE}	α -Zn, CaZn ₁₃ , SrZn ₁₃	260	212	6.7	—	
Zn-0.2Mn ^{HE}	α -Zn, MnZn ₁₃	220	132	48	—	
Zn-0.6Mn ^{HE}	α -Zn, MnZn ₁₃	182	118	71	—	[11]

续表

Alloy	Phase	UTS/MPa	YS/MPa	Elongation/%	Hardness/HV	Ref.
Zn-0. 1Mn ^{HE}	α -Zn, MnZn ₁₃	177	132	40	56	[24]
Zn-0. 4Mn ^{HE}	α -Zn, MnZn ₁₃	212	160	44	58	
Zn-0. 8Mn ^{HE}	α -Zn, MnZn ₁₃	190	156	84	52	
Zn-1Mg-0. 1Mn ^{AC}	α -Zn, MgZn ₂	132	114	1. 1	99	[25]
Zn-1Mg-0. 1Mn ^{HR}	α -Zn, MnZn ₁₃	299	195	26. 1	108	
Zn-1. 5Mg-0. 1Mn ^{AC}	α -Zn, MnZn ₁₃	121	114	0. 8	149	
Zn-0. 05Ti ^{HR}	α -Zn, TiZn ₁₆	180	130	40	42	[26]
Zn-0. 1Ti ^{HR}	α -Zn, TiZn ₁₆	201	132	49	47	
Zn-0. 2Ti ^{HR}	α -Zn, TiZn ₁₆	219	145	54	52	
Zn-0. 3Ti ^{HR}	α -Zn, TiZn ₁₆	217	135	33	59	
Zn-1Cu-0. 1T ^{HR}	η -Zn, TiZn ₁₆ , ε -CuZn ₅	206	175	39	71	[27]
Zn-1Cu-0. 1T ^{HR+CR}	η -Zn, TiZn ₁₆ , ε -CuZn ₅	250	204	75	56	
Zn-3Cu ^{HR+CR}	η -Zn, ε -CuZn ₅	268	193	66	62	[28]
Zn-3Cu-0. 2Ti ^{HR}	η -Zn, ε -CuZn ₅ , Cu ₂ TiZn ₂₂	290	224	43	81	
Zn-3Cu-0. 2Ti ^{HR+CR}	η -Zn, ε -CuZn ₅ , Cu ₂ TiZn ₂₂	271	211	72	64	
Zn-2Cu-0. 05Ti ^{AC}	α -Zn, CuZn ₅ , TiZn ₁₆	175	130	2. 5	—	[29]
Zn-2Cu-0. 1Ti ^{AC}	α -Zn, CuZn ₅ , TiZn ₁₆	145	111	1. 8	—	
Zn-0. 5Cu-0. 1Fe ^{HE}	α -Zn, FeZn ₁₃	176	115	44	43. 9	[30]
Zn-0. 5Cu-0. 2Fe ^{HE}	α -Zn, FeZn ₁₃	202	152	41	41. 2	
Zn-0. 5Cu-0. 4Fe ^{HE}	α -Zn, FeZn ₁₃	240	182	21	20. 5	
Zn-0. 8Li-0. 4Mg ^{HE}	α -Zn, Mg ₂ Zn ₁₁ , ε -LiZn ₄	647	438	3. 7	—	[16]
Zn-0. 8Li-0. 8Mn ^{HE}	α -Zn, MnZn ₁₃ , ε -LiZn ₄	513	357	103	—	
Zn-3Ge ^{HR}	α -Zn, Ge	201	144	27. 5	40. 9	[31]
Zn-3Ge-0. 5Cu ^{HR}	α -Zn, Ge, CuZn ₅	253	209	32. 9	67. 3	
Zn-3Ge-0. 5Mg ^{HR}	α -Zn, Ge, Mg ₂ Zn ₁₁ , Mg ₂ Ge	229	197	9. 2	53. 6	
Zn-3Ge-0. 5Fe ^{HR}	α -Zn, Ge, FeZn ₁₃	233	189	22. 4	50. 1	

Notes: HE—hot extrusion; HR—hot rolling; AC—as cast; CR—cool rolling

3 锌基合金的降解行为及生物相容性

对于医用植入物的性能评估而言, 植入物的生物降解性和生物相容性是至关重要的。目前, 人们对锌的降解机理仍有不同的看法, 绝大多数文献认为在锌的降解过程中只有吸氧腐蚀, 并没有其他气体的产生(如氢气), 这也正是锌较于镁的优点之一; 然而, 最近 Qian 等^[32]指出, 锌在人体内的降解是吸氧腐蚀与析氢腐蚀同时存在的。

3.1 体外研究

Zou 等^[33]研究了 Zn-xCa(x=0.5, 1, 2, 3)合金的腐蚀性为。从表 3 可知, 在 x=2 时 Zn-2Ca 腐蚀速率达到最大值, 几乎是 Zn-1Ca 的 2 倍, 腐蚀产物优先形成于两相

界面。Li 等^[18]发现在锌中加入 Mg, Ca, Sr 等合金元素后, 由于电势差的产生, 二元合金的抗腐蚀能力下降。Zn-1X 合金的溶血率很低(<0.2%), 远远低于 5%的安全值。血小板粘附试验中, 在 Zn-1X 合金板上粘附血小板的形态表明 Zn-1X 合金都具有良好的血液相容性。Li 等^[23]指出, 合金元素的加入使得合金的腐蚀速率增加, 通过电化学实验和浸泡实验可以得出合金腐蚀趋势排序: Zn<Zn-1Mg-1Ca<Zn-1Mg-1Sr<Zn-1Ca-1Sr。他们还评价了锌基三元合金的溶血率。纯锌和锌基合金的溶血率均<0.2%, 说明该实验用的锌基合金不会导致严重溶血, 具有良好的血液相容性。合金元素的加入能显著提高 MG-63 细胞的活力, 促进 MG-63 细胞的增殖。

Yang 等^[22]研究了镁含量对骨髓基质细胞(BMSCs)体

外黏附的影响。在直接和间接接触条件下，锌基合金的降解不会阻止或中断 BMSCs 的直接黏附，同样，间接接触样品的 BMSCs 也不受 Zn 基合金样品溶解降解产物的影响。随着 Mg 含量的增加，细胞密度先增加后降低。Zn-1Mg-0.1Ca 具有最好的 BMSCs 黏附性，这可能是因为 Zn-1Mg-0.1Ca 合金的降解速率可以为 BMSCs 提供合适的 pH 值和 Zn^{2+} 浓度。

Zhang 等^[30]发现 Fe 的加入加速了 Zn-0.5Cu-xFe 合金在 α 改良最少必需培养基 (α -MEM α -modified minimum essential medium) 和人工唾液中的降解，这主要是电偶腐蚀的原因。在 α -MEM 中，由于形成的磷酸锌的保护，腐蚀速率略有下降。与纯锌相比，Zn-0.5Cu-0.2Fe 表现出显著增强且更均匀的降解行为。同样，Zn-Cu-0.2Fe 合金提取物对 L929 成纤维细胞、人成骨肉瘤细胞和 TA9 骨髓细胞无细胞毒性作用。此外，由于锌离子的释放和 pH 值的碱性变化，Zn-Cu-0.2Fe 合金具有潜在的抗菌作用。

除了合金化会改变锌基合金的降解行为，不同的制备工艺也会产生不同的降解效果。Zn-1Mg 合金在经过挤压

后腐蚀速率降低了 57%，同时生物降解也更加均匀^[19]。Liu 等^[34]发现热轧 Zn-1Mg-0.1Sr 合金不仅具有优异的力学性能，还具有适宜的腐蚀速率 (0.15 ± 0.05 mm/a) 和良好的血液相容性 (溶血率 $1.10\% \pm 0.2\%$)，并且无血栓形成迹象。Lin 等开发的 不同状态下的 Zn-1Cu-0.1Ti 合金^[27] 和 Zn-3Cu-0.2Ti 合金^[28] 在电化学和浸泡实验中表现出的腐蚀速率趋势是一定的，试样的耐腐蚀性由高到低依次为 AC>HR+CR>HR (HE: hot extrusion; HR: hot rolling; AC: as cast; CR: cool rolling)。各自浓度小于 25% 的 AC Zn-1Cu-0.1Ti 合金和 HR+CR Zn-3Cu-0.2Ti 合金的金属浸提液对 MG-63 细胞无明显的细胞毒性，具有良好的血液相容性和抗菌性。同样，Wang 等^[26]制备的 Zn-xTi ($x=0.05, 0.10, 0.20, 0.30$) 二元合金中，AC 和 HR Zn-xTi 合金表现出随 Ti 添加量的增加而增加的降解速率，而 HR Zn-xTi 合金则表现出更高的降解速率。当浓度 $\leq 25\%$ 时，热轧合金提取物对 MG-63 骨肉瘤细胞无细胞毒性，且随着 Ti 含量的增加，合金提取物的细胞相容性增强。

表 3 部分锌基合金的体外降解速率
Table 3 Degradation rates of zinc-based alloys *in vitro*

Alloy	Solution	Immersion/(mm/a) (immersion time/d)	E_{corr}/V	$I_{\text{corr}}/(\mu\text{A}/\text{cm}^2)$	Electrochemical/ (mm/a)	Ref.
Zn ^{AC}	Hank's	—	-1.11	3.02	0.05	[34]
Zn ^{HE}	SBF	0.15(14)	-0.914	44.0	0.653	[17]
Zn-1Mg ^{HE}	SBF	0.070(14)	-0.98	1.2	—	[9]
Zn-1.5Mg ^{HE}	SBF	0.063(14)	-0.93	8.8	—	
Zn-3Mg ^{HE}	SBF	0.070(14)	-0.93	7.4	—	
Zn-1.5Mg ^{AC}	Hank's	0.065(30)	—	—	0.104	[10]
Zn-1.5Mg-0.1Sr ^{AC}	Hank's	0.110(30)	—	—	0.238	
Zn-1.5Mg-0.1Ca ^{AC}	Hank's	0.105(30)	—	—	0.105	
Zn-1Mg ^{HR}	Hank's	0.086(56)	-0.999	9.94	0.149	[18]
Zn-1Ca ^{HR}	Hank's	0.090(56)	-1.019	10.75	0.160	
Zn-1Sr ^{HR}	Hank's	0.095(56)	-1.031	11.76	0.175	
Zn-0.5Ca ^{AC}	Hank's	0.035(14)	-1.225	2.84	0.042	[33]
Zn-2Ca ^{AC}	Hank's	0.074(14)	-1.242	5.61	0.084	
Zn-3Ca ^{AC}	Hank's	0.066(14)	-1.236	4.08	0.062	
Zn-0.5Mg-0.1Ca ^{HE}	PBS	—	-1.25	2.42	0.028	[22]
Zn-1.0Mg-0.1Ca ^{HE}	PBS	—	-1.20	1.82	0.021	
Zn-1.5Mg-0.1Ca ^{HE}	PBS	—	-1.18	2.08	0.024	
Zn-1Mg-1Ca ^{HE}	Hank's	0.092(56)	—	—	0.170	[23]
Zn-1Mg-1Sr ^{HE}	Hank's	0.095(56)	—	—	0.178	
Zn-1Ca-1Sr ^{HE}	Hank's	0.11(56)	—	—	0.19	

续表

Alloy	Solution	Immersion/(mm/a) (immersion time/d)	E_{corr}/V	$I_{\text{corr}}/(\mu\text{A}/\text{cm}^2)$	Electrochemical/ (mm/a)	Ref.
Zn-1Mg-0. 1Mn ^{AC}	Hank's	0. 12(30)	-1. 23	17. 21	0. 26	[25]
Zn-1Mg-0. 1Mn ^{HR}	Hank's	0. 09(30)	-1. 23	9. 34	0. 14	
Zn-0. 1Mn ^{HE}	SBF	0. 027(30)	-0. 964	9. 031	0. 161	[24]
Zn-0. 4Mn ^{HE}	SBF	0. 016(30)	-0. 942	10. 671	0. 318	
Zn-0. 8Mn ^{HE}	SBF	0. 019(30)	-0. 976	7. 436	0. 111	
Zn-0. 05Ti ^{AC}	Hank's	0. 040(30)	-1. 036	19. 7	0. 293	[26]
Zn-0. 1Ti ^{HR}	Hank's	0. 051(30)	-1. 061	21. 8	0. 325	
Zn-0. 3Ti ^{HR}	Hank's	0. 058(30)	-1. 082	29. 0	0. 432	
Zn-1Cu-0. 1Ti ^{AC}	Hank's	0. 029(30)	-1. 025	21. 5	0. 315	[27]
Zn-1Cu-0. 1Ti ^{HR}	Hank's	0. 034(30)	-1. 123	111. 2	1. 628	
Zn-1Cu-0. 1Ti ^{HR+CR}	Hank's	0. 032(30)	-1. 100	67. 7	0. 991	
Zn-3Cu ^{HR}	Hank's	0. 021(90)	-0. 946	19. 2	0. 255	[28]
Zn-3Cu-0. 2Ti ^{HR}	Hank's	0. 021(90)	-0. 982	19. 0	0. 252	
Zn-3Cu-0. 2Ti ^{HR+CR}	Hank's	0. 022(90)	-0. 993	22. 5	0. 299	
Zn-2Cu-0. 05Ti ^{AC}	Hank's	0. 022(30)	-1. 164	2. 56	—	[29]
Zn-2Cu-0. 1Ti ^{AC}	Hank's	0. 028(30)	-1. 211	3. 27	—	
Zn-3Ge ^{HR}	Hank's	0. 066(30)	-1. 057	26. 1	0. 389	[31]
Zn-3Ge-0. 5Cu ^{HR}	Hank's	0. 069(30)	-1. 030	32. 2	0. 480	
Zn-3Ge-0. 5Mg ^{HR}	Hank's	0. 075(30)	-1. 060	46. 3	0. 690	
Zn-3Ge-0. 5Fe ^{HR}	Hank's	0. 060(30)	-0. 971	13. 4	0. 200	

Notes: SBF—simulated body fluids; PBS—phosphate buffered saline

3.2 体内研究

Xiao 等^[17]将 Zn 和 Zn-0. 05Mg 合金植入兔股骨中, 对它们进行体内生物相容性研究, 研究过程中均未出现任何炎症细胞, 并证明在骨/种植体界面形成了新的骨组织, 表明 Zn 和 Zn-0. 05Mg 合金促进了新骨组织的形成, 并且 Zn 和 Zn-0. 05Mg 合金对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有很强的抗菌活性。Li 等^[18]发现在 Zn-1X (X = Mg, Ca, Sr)合金骨钉小鼠股骨植入部位周围未见炎症反应, 术后无小鼠死亡。1 周后, Zn-1X 合金骨钉组股骨远端皮质骨周围可见骨膜反应和骨反应性增生, 股骨远端表面可见骨(新骨形成和重建)的持续变化, 表明 Zn-1X 合金骨钉能促进新生骨的形成, 其中 Zn-1Sr 组的新生骨体积最高。合金骨钉在 0~8 周内保持完整, Zn-1Mg、Zn-1Ca 和 Zn-1Sr 的腐蚀速率分别为 0. 17, 0. 19 和 0. 22 mm/a。Jia 等^[35]研究了可降解锌锆合金在大鼠股骨髁状突缺损模型中的体内外性能。锌锆合金通过促进 MC3T3-E1 细胞的增殖和分化, 上调成骨相关基因和蛋白的表达, 促进骨再生, 并刺激血管生成。大鼠股骨髁状突缺损修复模型证实了 Zn-0. 8Sr 合金的生物安全性和良好的成骨性

能, Zn-0. 8Sr 合金显著促进了骨缺损的修复过程。

Xiao 等^[36]对 Zn-0. 05Mg-(0, 0. 5, 1)Ag 植入物在新西兰兔体内的生物相容性进行了定性评价。锌合金中 Mg 和 Ag 的存在增强了新骨与植入合金的粘附性, 并与植入物紧密结合。术后 12 周新骨形成并生长于种植体周围, 24 周后与原皮质骨结合良好, 从血清生化指标和组织形态学观察, 心、肝、肾均无明显不良影响。Jia 等^[24]在 Zn 中加入少量的合金元素 Mn, 展示了锌锰合金良好的成骨能力。术后 4 周, 在矢状位和冠状位图像上, 纯钛和 Zn-0. 8Mn 合金支架周围可见少量新骨形成; 术后 8 周, Zn-0. 8Mn 合金支架周围可见大量新骨组织, 同时, 在 Zn-0. 8Mn 合金支架周围可以观察到降解产物的增加; 术后 12 周, Zn-0. 8Mn 合金组在支架周围可观察到大量的新生骨组织和降解产物, 并且 2 组骨缺损处的新生骨组织随着时间的推移逐渐增多, 在支架周围可见大量的新骨组织。以上结果证明 Zn-0. 8Mn 合金具有良好的体内成骨性能。

4 多孔锌基合金

再生医学在骨科领域中的一个关键问题是复制宿主

骨生物力学特性的骨支架和植入物的设计。多孔金属由于其刚度和孔隙率可以根据需要进行调整,因此适合于修复或替换受损的骨骼。多孔金属的另一个优点在于它们为骨组织的生长提供了开放的空间,从而加速了骨整合过程^[37]。多孔支架需具有多孔性、一定的生物相容性和可生物降解性,并具有适合于植入部位的相应的力学性能。首先,支架需要足够的孔隙率以及孔与孔之间的高度联通性,使得细胞能在支架内均匀增殖与分化^[38, 39]。多孔支架的生物相容性主要是促进细胞与生物材料的相互作用、细胞增殖、粘附生长、迁移和分化。多孔支架的降解速率应与新组织再生速率相匹配,以保持结构完整性,并提供从支架到组织的负载转移的平稳过渡。本节主要介绍一些多孔锌基合金的制备工艺及性能。

骨移植或骨替代材料的制备在骨缺损修复上仍然是一个巨大的挑战,现有的生物材料往往不能满足临床对结构支撑、骨诱导性和可控生物降解性的要求,为了治疗大面积骨缺损,三维多孔支架材料的发展受到了骨工程界的广泛关注^[40]。近年来,增材制造技术的发展为制造复杂结构提供了前所未有的机遇,可以满足对具有定制力学性能的植入物日益增长的需求。同时,拓扑优化技术已经发展起来,使得多孔金属的内部结构能够被设计成任意形状和结构,以此来获得特定的力学性能^[39, 41]。Li 等^[42]通过增材制造技术制备的多孔锌的力学性能在松质骨的力学范围内,因此可以提供足够的机械支撑。在模拟体液(SBF)中浸泡4周后,多孔锌的力学性能甚至有所提高。其次,所制备的支架呈现出精确的拓扑结构和完全连通的孔隙。动态和静态浸泡4周后,多孔锌的生物降解率适中。Li 等^[43]用粉末床融合(powder bed fusion, PBF)技术制备出具有精确控制拓扑结构的功能梯度多孔锌,通过拓扑设计可以调节多孔锌的生物降解行为和力学性能。其中拓扑设计使多孔锌的渗透率提高了3倍,生物降解速率提高了1.5倍。Li 等^[43]比较了多孔锌在空气和改良模拟体液(r-SBF)中的压缩疲劳行为,此外,还比较了均匀设计和功能梯度设计增材制造多孔锌的疲劳性能。功能梯度结构的相对疲劳强度高于均匀结构。Cockerill 等^[44]通过增材制造与铸造相结合的方式,制备了用于骨组织工程的多孔锌支架,所得到的多孔锌支架具有完全互连的孔结构和精确的拓扑结构。Čapek 等^[46]以不同粒径的粉末为原料,采用火花等离子烧结法制备多孔锌。制备的多孔锌孔隙率约为20%,以较细的锌粉制备的增材制造多孔锌有望成为制备骨科多孔可生物降解植入物的合适材料。

Tong 等^[47]通过电化学沉积和随后的扩散热处理制备了Zn-Cu泡沫材料,在泡沫铜模板上电沉积了一层光滑

致密的锌层。扩散热处理后,Zn-Cu泡沫金属转变为均匀分布的 η -Zn(Cu)固溶体相、 ε -CuZn₅中间相和ZnO表层。Zn-Cu泡沫金属孔隙率为73.1%±6.2%,孔径接近于小梁骨的孔径范围(100~400 μm)。在压缩试验中,锌铜合金的弹性模量为0.41 GPa,屈服强度为12.1 MPa。电化学极化测试测得腐蚀速率为0.17 mm/a,满足生物降解植入材料的腐蚀速率要求。热处理前后合金的溶血率均满足临床应用的安全阈值(小于5%)。MC3T3细胞在不同浓度的浸提液中培养不同时间后,低浓度(12.5%)的提取物显示出>90%的细胞活性。

Hou 等^[48]采用热压烧结法(hot pressed sintering, HPS)来提高NaCl模板的堆积密度。通过复制NaCl模板结构,制备出不同孔隙率的纯锌和Zn-3Cu支架,孔隙率高达75%左右。由于比表面积的减小,腐蚀速率随着孔隙率的增大而减小。由于铜在锌基体中的溶解和CuZn₅第二相的析出,使得支架的压缩性能(包括屈服强度和弹性模量)和腐蚀速率均有显著提高,但在目前的孔隙率范围内,孔隙率对锌基支架的弹性模量没有显著影响。此外,由于电偶腐蚀效应的加速,孔隙率对锌铜支架腐蚀的影响比纯锌支架更为明显。

Xie 等^[49]采用气压渗流铸造法(air pressure infiltration method, APIM)成功制备了多孔Zn-xAg合金支架($x=1.0, 3.5$),多孔合金的孔隙率为59.1%,平均孔径为329 μm。随着Ag含量的增加,多孔合金的晶粒尺寸减小,当Ag含量达到3.5%时,多孔Zn-3.5Ag支架将析出第二相(AgZn₃)。多孔Zn-1Ag支架的力学性能高于相同孔隙率的多孔锌支架。多孔锌银支架的力学性能更接近松质骨并具有良好的生物活性和耐腐蚀性。整个浸泡试验过程中,模拟体液的pH值变化不大,多孔锌银合金支架的平均失重率约为1.1 mg/d,远低于Zn摄入量的容许限值(40 mg/d)。

5 锌基合金的缺陷与不足

对于骨科应用而言,植入物应具有足够的强度和持久的机械完整性,大约为12~24周^[2]。另外,避免应力屏蔽对于植入部位附近骨骼的生长具有重要作用^[50]。因此,适宜的强度和弹性模量对骨科植入物是必要的。锌基合金作为骨科植入物具有很多优势,但其进一步的开发和应用还需要克服一些潜在的问题。

大多数的医疗植入器械要经过加工、消毒、包装以及最后送往医院保存备用,这一系列过程可能花费数个月的时间。如果在这期间出现明显的力学性能变化,可能会对植入物的最终性能产生影响。Jin 等^[51]制备的Zn-0.08Mg合金具有极佳的综合力学性能,满足植入所需的

力学性能。然而该合金在室温储存 1 a 后,其强度和塑性均有显著下降,延伸率由刚开始的 29.8% 降到 3.5%,合金表现出严重的老化现象。Ardakani 等^[52]发现 Zn-0.05Mg 合金在自然时效 90 d 后,合金的屈服强度和极限抗拉强度有所提高,但延伸率却从 34% 急剧下降到 3%。这是由于合金在冷加工过程中动态再结晶而产生亚微米晶粒,较高的晶界密度有助于溶质原子的扩散,从而形成纳米级 $\text{Mg}_2\text{Zn}_{11}$ 析出相,这些析出物导致合金在室温下拉伸强度大幅度提高和塑性下降。

除老化和时效外,锌基合金目前仍需解决的问题在于其加工软化特征。对于大多数的工业纯金属而言,再结晶温度为 $(0.35 \sim 0.45) T_m$, 纯锌的熔点较低,使得其再结晶温度也较低。据报道,5N 纯锌的再结晶温度为 36°C ^[53]。因此,纯锌及其合金可能在变形过程中及随后的室温储存期间发生回复和进一步的再结晶,从而导致合金加工硬化能力不足。由于血管支架在径向扩张的过程中必须经历一定的塑性变形,应该具有低屈服点、高拉伸强度和足够的应变硬化率等特征。因此,锌合金的应变硬化能力的不足也是今后需要克服的问题之一。

Zhu 等^[13]发现热挤压 Zn-0.3Li 和 Zn-0.4Li 合金的力学性能很容易达到血管支架材料的基本要求。然而,随着 Li 含量的增加,合金在人体温度下的抗蠕变性能会降低。不同合金的蠕变机制不同:对于 Zn-0.1Li 合金,晶格扩散控制位错蠕变是其有效蠕变机制;而对于 Zn-0.3Li 和 Zn-0.4Li 合金而言,晶界扩散控制晶界滑移被认为是最可能的蠕变机制。也就是说,晶粒尺寸最小(强度性能最高)的合金抗蠕变性能最差。因此,需要控制可生物降解锌合金的晶粒尺寸,以达到力学性能和人体温度下的蠕变性能之间的平衡。

6 结 语

目前所有对可降解锌基合金的研究仍处在初期的探索阶段,由于纯锌并不能完全满足医用植入物所需的要求,合金化和制备工艺的改变被视为提升锌基合金各项性能的有效手段。关于锌的合金化设计方面,主要集中在二元和三元锌基合金上,四元合金鲜有报道;传统和先进的制备工艺可以显著提高合金的强度和塑性,但是这些工艺对合金耐蚀性能的增强或减弱却是不可控的。合金的降解行为和生物相容性对其作为可降解医用植入物而言至关重要,对于锌基合金降解行为和生物相容性的测试主要分为体外和体内试验。体外试验主要包括浸泡试验和电化学试验(降解行为),以及细胞毒性试验和溶血率试验(生物相容性)。关于锌基合金的体内性能的报道相对较少,所有研究的载体都为小动物,如小鼠和

兔子等,主要验证了锌基合金在体内各种组织环境下的降解情况,并进一步从生物层面研究合金在降解过程中与载体之间的交互作用。

相较于镁合金、铁合金而言,锌基合金在成功应用于生物医学植入物之前,还有很多研究工作需要去做:① 合金元素:现在研究的大多数锌基合金并不能同时满足强度与塑性的要求;合金元素的选择可以从人体必需元素中去进行选择尝试,包括金属元素与非金属元素;② 合金的加工:传统的成形技术(铸造、轧制和挤压等)已经得到了深入的研究,但其他先进的制造技术对合金的影响仍然值得研究,如增材制造技术的应用,例如:选择性激光熔化(SLM)、选择性激光烧结(SLS)及熔融沉积成型(FDM)等;其次就是 2 种技术的结合,例如增材制造技术与铸造技术的结合、电沉积技术与热处理的结合等;③ 锌合金的蠕变和时效:对于 Mg 含量 $< 0.1\%$ 的锌镁合金,已经证明了其存在时效硬化的问题以及锌锂合金中存在的蠕变问题;④ 腐蚀疲劳:对于植入物在人体内特殊的工作环境,研究合金在人体环境中的腐蚀疲劳是很重要的;⑤ 磨损腐蚀:种植体植入后,骨/种植体界面会存在一定程度的磨损,因此,在生理环境中的磨损腐蚀值得更加深入的研究。综上所述,锌基合金为可降解骨科植入物的研究开辟了新的道路,但仍需对锌基合金的力学性能、降解行为和生物相容性进行更为深入和广泛的研究。

参考文献 References

- [1] CHEN Q, THOUAS G A. Materials Science and Engineering: R[J], 2015, 87: 1-57.
- [2] ZHENG Y F, GU X N, WITTE F. Materials Science and Engineering: R[J], 2014, 77: 1-34.
- [3] TAPIERO H, TEW K D. Biomedicine & Pharmacotherapy[J], 2003, 57(9): 399-411.
- [4] 郑玉峰, 吴远浩. 金属学报[J], 2017, 53(3): 257-297.
ZHENG Y F, WU Y H. Acta Metallurgica Sinica[J], 2017, 53(3): 257-297.
- [5] CHENG J, LIU B, WU Y H, *et al.* Journal of Materials Science & Technology[J], 2013, 29(7): 619-627.
- [6] KATARIVAS LEVY G, GOLDMAN J, AGHION E. Metals[J], 2017, 7(10): 402-420.
- [7] KABIR H, MUNIR K, WEN C, *et al.* Bioactive Materials[J], 2021, 6(3): 836-879.
- [8] VENEZUELA J, DARGUSCH M S. Acta Biomaterialia[J], 2019, 87: 1-40.
- [9] VOJTECH D, KUBASEK J, SERAK J, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2011, 7(9): 3515-3522.
- [10] LIU X, SUN J, QIU K, *et al.* Journal of Alloys and Compounds[J],

- 2016, 664: 444–452.
- [11] SUN S, REN Y, WANG L, *et al.* Materials Science and Engineering: A[J], 2017, 701: 129–133.
- [12] TANG Z, NIU J, HUANG H, *et al.* Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials[J], 2017, 72: 182–191.
- [13] ZHU S, WU C, LI G, *et al.* Materials Science and Engineering: A[J], 2020, 777: 139082.
- [14] MOSTAED E, SIKORA-JASINSKA M, MOSTAED A, *et al.* Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials[J], 2016, 60: 581–602.
- [15] KUBASEK J, VOJTECH D, JABLONSKA E, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2016, 58: 24–35.
- [16] YANG H, JIA B, ZHANG Z, *et al.* Nature Communications[J], 2020, 11(1): 401–418.
- [17] XIAO C, WANG L, REN Y, *et al.* Journal of Materials Science & Technology[J], 2018, 34(9): 1618–1627.
- [18] LI H F, XIE X H, ZHENG Y F, *et al.* Scientific Reports[J], 2015, 5: 10–19.
- [19] GONG H, WANG K, STRICH R, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials[J], 2015, 103(8): 1632–1640.
- [20] QIN Y, WEN P, GUO H, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2019, 98: 3–22.
- [21] YANG Y, YUAN F, GAO C, *et al.* Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials[J], 2018, 82: 51–60.
- [22] YANG L, GUO P, NIU Z, *et al.* Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials[J], 2019, 95: 220–231.
- [23] LI H, YANG H, ZHENG Y, *et al.* Materials & Design[J], 2015, 83: 95–102.
- [24] JIA B, YANG H, HAN Y, *et al.* Acta Biomaterialar[J], 2020, 108: 358–372.
- [25] LIU X, SUN J, ZHOU F, *et al.* Materials & Design[J], 2016, 94: 95–104.
- [26] WANG K, TONG X, LIN J, *et al.* Journal of Materials Science & Technology[J], 2021, 74: 216–229.
- [27] LIN J, TONG X, SHI Z, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2020, 106: 410–427.
- [28] LIN J, TONG X, WANG K, *et al.* Journal of Materials Science & Technology[J], 2021, 68: 76–90.
- [29] ZHANG L, LIU X Y, HUANG H, *et al.* Materials Letters[J], 2019, 244: 119–122.
- [30] ZHANG W, LI P, SHEN G, *et al.* Bioactive Materials[J], 2021, 6(4): 975–989.
- [31] LIN J, TONG X, SUN Q, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2020, 115: 432–446.
- [32] 钱漪, 袁广银. 金属学报[J], 2021, 57(3): 272–282.
- QIAN Y, YUAN G Y. Acta Metallurgica Sinica[J], 2021, 57(3): 272–282.
- [33] ZOU Y, CHEN X, CHEN B. Materials Letters[J], 2018, 218: 193–196.
- [34] LIU X, SUN J, YANG Y, *et al.* Materials Letters[J], 2016, 162: 242–245.
- [35] JIA B, YANG H, ZHANG Z, *et al.* Bioactive Materials[J], 2021, 6(6): 1588–1604.
- [36] XIAO C, SHI X Y, YU W T, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2021, 119: 111435.
- [37] WU S, LIU X, YEUNG K, *et al.* Materials Science and Engineering: R[J], 2014, 80: 1–36.
- [38] ZHANG X Y, FANG G, LEEFLANG M, *et al.* Acta Biomaterialar[J], 2019, 84: 437–452.
- [39] WANG X, XU S, ZHOU S, *et al.* Biomaterials[J], 2016, 83: 127–141.
- [40] ZHANG L, YANG G, JOHNSON B N, *et al.* Acta Biomaterialar[J], 2019, 84: 16–33.
- [41] ZADPOOR A A. Journal of Materials Chemistry B[J], 2019, 7(26): 4088–4117.
- [42] LI Y, PAVANRAM P, ZHOU J, *et al.* Acta Biomaterialar[J], 2020, 101: 609–623.
- [43] LI Y, PAVANRAM P, ZHOU J, *et al.* Biomaterials Science[J], 2020, 8(9): 2404–2419.
- [44] LI Y, LI W, BOBBERT F S L, *et al.* Acta Biomaterialar[J], 2020, 106: 439–449.
- [45] COCKERILL I, SU Y, SINHA S, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2020, 110: 110738.
- [46] ČAPEK J, JABLONSKÁ E, LIPOV J, *et al.* Materials Chemistry and Physics[J], 2018, 203: 249–258.
- [47] TONG X, SHI Z, XU L, *et al.* Acta Biomaterialar[J], 2020, 102: 481–492.
- [48] HOU Y, JIA G, YUE R, *et al.* Materials Characterization[J], 2018, 137: 162–169.
- [49] XIE Y, ZHAO L, ZHANG Z, *et al.* Materials Chemistry and Physics[J], 2018, 219: 433–443.
- [50] NAGELS J, STOKDIJK M, ROZING P M, *et al.* Journal of Shoulder and Elbow Surgery[J], 2003, 12(1): 35–39.
- [51] JIN H, ZHAO S, GUILLORY R, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2018, 84: 67–79.
- [52] ARDAKANI M S, MOSTAED E, SIKORA-JASINSKA M, *et al.* Materials Science and Engineering: A[J], 2020, 770(18): 138–150.
- [53] FARGE J C T, WILLIAMS W M. Canadian Metallurgical Quarterly[J], 2013, 5(4): 265–272.

(编辑 张雨明)