



生物医用材料现状及发展建议 *

常 江 周艳玲

(中国科学院上海硅酸盐研究所 上海 200050)

摘要 随着经济的快速发展和人民生活水平的提高,生物医用材料以每年超过 20% 的速度快速发展,并有望逐步成为 21 世纪世界经济的支柱产业之一。具有生物活性和降解性的第三代生物医用材料有助于解决大段组织与器官缺损的临床难题,是未来医用材料研究发展的方向。因此,为了寻找和开发新型生物医用材料,新的化学合成和表面改性方法以及材料对细胞和组织再生的作用机制成为生物医用材料研究的热点。近年来,我国在生物医用材料基础研究方面已经取得了一些新进展,但如何进一步提高研究水平,加速医用材料产业化是关系到我国生物医用材料和医疗器械产业发展亟待解决的关键问题。

关键词 生物医用材料,生物活性

DOI: 10.3969/j.issn.1000-3045.2011.07.020



常江研究员

1 学科意义

生物医用材料 (biomedical materials) 或称为生物材料 (biomaterials), 是用于对生物体进行诊断、治疗、修复或替换生物体病损组织或器官, 或增进生物体功能的新型功能材料, 是研究人工

器官和医疗器械的基础。生物医用材料科学是生物技术、材料科学等交汇形成的前沿交叉学科, 已成为人体健康领域的重要组成部分, 也是材料学科的

重要分支。1987 年, 国际标准化组织 (ISO) 将生物材料定义为, 以医疗为目的, 用于和活组织接触以重建功能的无生命材料, 包括具有生物相容性或生物降解性的材料。

全球性人口老龄化、中青年创伤增多、疑难疾病患者增加都使得对生物医用材料的需求迅速增加, 同时以纳米技术、信息技术为主体的高新技术的发展有力地推进了生物医用材料的发展。目前, 世界生物医用材料市场每年以超过 20% 的速度增长, 其中, 中国市场的增长速度为 28%, 居世界首位。生物医用材料和制品是高技术材料市场中附加值最高的材料 (是宇航材料附加值的 10 倍以上), 其产业的发展态势已与信息产业、汽车产业相抗衡, 有望发展成为 21 世纪世界经济的支柱产业之一。

目前, 生物医用材料产业仍以常规材料为主导

* 收稿日期: 2010 年 11 月 11 日

地位。2008年,全球医疗器械市场已达3360亿美元,较2007年净增长11%,其中,生物医用材料及制品约占50%。硬组织材料是生物材料的重要组成部分,大约占整个生物材料产品销售额的20%。以骨缺损修复材料为例,美国每年有600多万例骨折,50万—60万人需要骨修复材料,价值6亿—10亿美元。据统计,我国骨缺损病例为300万例/年,对骨修复材料的需求是200万例/年,而目前的实际用量为50万例/年。我国骨修复产品约为2000元人民币/单元,即每年有不低于10亿元人民币的市场,潜在市场约40亿元人民币/年。矫形外科修复材料和制品的世界市场年增长率维持在26%;人造皮肤、组织粘合剂及术后防粘连制品年增长率达45%;预计工程化组织和器官上市后,可开拓800亿美元的新市场;另外心血管系统修复材料、血液净化材料、药物缓释材料也是高速增长的领域。

2 国际发展现状及趋势

近年来,国际上生物医用材料领域的研究论文和发明专利数逐年快速增加(图1),表明该领域的研究与开发是非常活跃的。图1中数据的统计条件为:论文检索数据库:SCIENCE@DIRECT;检索范围:在摘要中检索相应的关键词;专利检索数据库:世界专利数据库、日本专利数据库、欧洲专利数据库、美国专利数据库、中国专利数据库;检索关键

词:biomedical materials、biomaterial、生物材料。

20世纪六七十年代第一代生物材料应用于人体内,它的成功使用使得上千万人的生命延长了5—25年。但第一代生物材料是生物惰性的,植入人体后随着时间推移在材料和组织表面会形成纤维结缔组织并将材料包裹起来,因此材料与周围组织往往不能形成良好的结合和力学匹配,容易造成植入体的松动和脱落。第二代生物材料则具有生物活性或者降解性,可以与组织很好地结合而不发生纤维组织包裹,或在植入体内一定时间后被吸收。可降解的手术缝合线(PLA和PLGA的共聚物)就是这类生物可降解材料的一个应用实例。但是,随着科学的发展和需求的增加,对生物医用材料的要求也进一步提高。我们不仅希望植入体内的生物材料具有生物相容性,更希望材料具有诱导人体组织的自身修复和再生的能力,从而达到使病变组织或器官最终完全或主要部分被自身的再生组织或器官所代替^[1]。因此,随着组织工程等再生医学新技术的发展,21世纪初美国科学家提出了第三代生物材料的概念^[2],这种新型生物材料追求的是生物活性与降解性的融合,其发展将会对组织再生和组织工程技术的发展产生巨大的推动作用。基于这个思想,新一代生物医用材料的研究主要集中在材料的化学组成与结构对细胞和组织的诱导作用上,包括新组成的生物材料的化学合成、材料表面的活性化

图1 论文数和专利数随年代的变化



(表面接枝活性因子或活性多肽以及使用活性材料进行涂层)和纳微米结构材料的制备等。这主要是基于人们已经发现材料的化学组成及其表面纳微米结构是影响细胞分化和组织再生的重要因素。

以骨修复植入材料为例,目前临床主要采用磷酸钙类的生物陶瓷材料,如羟基磷灰石、磷酸三钙等治疗骨缺损。然而,羟基磷灰石生物陶瓷虽然具有较好的生物活性,但降解性和力学性能都不理想。磷酸三钙具有良好的降解性,但生物活性不理想。近年来的研究发现,硅酸盐的生物活性玻璃具有刺激细胞成骨基因表达和骨组织再生的作用。在此基础上,人们开始关注这类硅酸盐材料的制备和性能,包括各种组分的纳米硅酸盐生物玻璃和陶瓷粉体的化学合成和材料制备,以及这类材料对于细胞分化和组织再生作用机制的研究。最近的一些研究又证实,一些特定组成的硅酸盐陶瓷及其复合材料能够促进骨髓和脂肪来源的干细胞向成骨细胞分化并进而促进骨组织再生,其促进骨生长的速度明显快于传统的磷酸钙生物材料。可以说,钙-硅基生物活性玻璃和陶瓷及其复合材料的制备及性能研究是目前国际上前沿的研究方向之一。

理想的骨替换材料应当具备优良的生物活性和适宜的机械性能,以便与骨组织形成化学键合,并且要有足够的负载能力、耐磨损和耐腐蚀等性能,而这些主要取决于材料的表面性能。因此,现有医用植入材料表面改性,使其表面活性化,是组织与器官修复与替代材料发展的一个重要方向。当生物材料植入体内后,首先是蛋白质吸附到表面,与材料表面相互作用。随后,已受到蛋白质调制的表面再与细胞作用,发生细胞黏附、生长和分化。因此,通过化学改性,在材料表面引入能促进骨生长的蛋白质多肽或活性生物分子成为表面生物活化的重要途径。此外,表面修饰也涉及将无机生物材料以化学或物理方式涂覆到植入体表面,或将生物有机成分与无机生物成分(如钙和磷等)同时结合到材料表面。总之,骨生物材料的表面改性就是要在材料表面构建骨组织的生理或仿生微环境。

纳米生物材料特别是构造适宜细胞和组织生长的纳米结构是现今国际研究的一个热点。另外,纳米复合生物材料也是一个有发展前景的研究方向。从最近发表的论文情况来看,目前的研究主要集中在纳米羟基磷灰石和胶原蛋白、聚乳酸等高分子复合材料,以此得到具有更好力学和生物学性能的生物材料。这方面国内与国外的差距相对较小,比如清华大学已经研究并开发出纳米羟基磷灰石与胶原蛋白复合材料并成功用于骨缺损修复^[3]。纳米生物材料的一个最主要的应用是药物的控制释放。其中,无机纳米孔结构材料作为新型药物载体的研究是国际上近期备受关注的研究领域^[4-6]。无机孔状纳米结构材料,如纳米管和介孔材料,具有纳米孔结构和高比表面特征,且结构稳定,在物质存储方面具有广阔的应用前景。无机纳米孔结构材料特别适用于可控性药物释放系统,通过对微孔材料的功能化组装,使其能够实现药物存储与释放的定时、定速、定向完全控制。采用高分子微球(囊)和纳米球(囊)技术开发可控缓释药物则可以起到增强药物疗效、降低毒副作用的功效,为抗肿瘤等药物的临床应用提供了广阔的舞台。此外,医学诊断技术的发展也对体内应用的影像诊断材料提出越来越高的要求。因此,对用于CT、核磁共振、超声等医学影像诊断的纳米试剂的研究也越来越受到关注。但是,纳米材料的安全性也是人们越来越关注的问题,因此纳米生物材料是否能进一步发展并得到应用与其安全性研究结果密切相关。

3 我国的研究进展

我国生物材料的研究和国外相比起步较晚,但是近年来发展迅速,目前已取得了一批具有自主知识产权的技术项目,并逐步建成了一批生物医用材料的研发平台和团队。

围绕具有组织诱导作用的生物材料的研究,四川大学重点研究生物陶瓷微结构对骨再生的诱导作用,并在国际上报道了特定微孔结构磷酸钙陶瓷在动物体内具有骨诱导性。上海硅酸盐所是国内较

早开始硅酸盐生物材料研究的单位。早在 20 世纪 80 年代就研究了生物活性玻璃涂层种植牙,该技术制备的种植牙临床使用 500 多例,成功率达 90%,在当时是非常成功的应用。从 21 世纪初开始,上海硅酸盐所针对第三代生物材料发展趋势,瞄准具有基因激活和促进组织再生的新型生物活性材料的开发,系统地研究了不同化学组成的生物活性玻璃的生物活性与组成的关系,开发了生物活性创伤修复敷料,该敷料对于不易愈合的创面如糖尿病溃疡、褥疮及手术后不易愈合创面有特效。在 2008 年汶川大地震中,许多伤员由于被长时间压埋导致创面大面积溃烂感染,按照常规治疗必须截肢以保存生命。使用生物活性玻璃创伤敷料进行救治后,成功控制了创面恶化,保住了伤员肢体,产生了良好的社会效益。在研究硅酸盐生物活性玻璃的同时,上海硅酸盐所在国内开创性地开展了硅酸盐生物活性陶瓷的研究,在新型陶瓷粉体的化学合成、陶瓷及其复合材料的制备和材料活性及细胞相容性方面取得了较大进展,并在国际上率先发表了研究成果。如发现了硅酸盐陶瓷对于干细胞成骨分化的诱导作用^[7,8],并通过动物实验证实硅酸盐陶瓷与传统磷酸钙陶瓷相比能更快地促进骨再生^[9];一些硅酸盐陶瓷材料的化学合成、陶瓷及涂层制备在国际上首次报道^[10-12]。

浙江大学、武汉大学、南开大学和复旦大学等实验室则侧重高分子生物材料的研究,通过材料表面化学修饰接枝活性多肽以及设计具有各种拓扑结构和微纳米结构的高分子材料来实现对细胞诱导分化和组织诱导再生的作用^[13-14]。医用骨科植入材料如生物陶瓷、金属人工关节植入体及固定材料,高分子可吸收骨科固定材料是我国开展研究较早的领域。在金属植入体方面,钛无生物毒性、强度高、耐腐蚀,这三个基本性质奠定了钛及其合金作为骨替代与骨修复材料的基础。但是钛的弹性模量过高,与人骨的弹性模量不匹配,中科院沈阳金属所利用合金设计的思想开发了低弹性模量钛合金,达到了国际先进水平。该材料已经经过临床实验,

正在申报产品注册证。由于合金材料的生物惰性和毒性,因此生物涂层近年来也引起了广泛关注,其中钛合金表面生物涂层材料是目前最被看好的硬组织种植体材料。我国在等离子喷涂技术制备硬组织置换涂层材料的研究开始于 20 世纪 60 年代,已有 40 余年历史。近年来,上海硅酸盐所深入开展了多种生物涂层的基础和应用研究,与企业合作开发了生物涂层人工关节种植体产品,已经在临床成功应用数万例。此外,上海硅酸盐所还开展了新型硅酸盐涂层种植体的研究。这类涂层具有生物活性,能够加快种植体与骨组织的结合,缩短治疗时间,具有巨大的临床应用意义和前景。在高分子植入体方面,生物降解性材料聚乳酸因其良好的生物相容性和足够的生物力学性能,现被认为是一种较为理想的可降解骨内固定生物材料。中科院成都有机化学公司和中科院长春应用化学所相继开展了相关研究。其中,中科院成都有机化学公司开发可降解聚乳酸骨固定材料已经获得临床应用并产生了可观的经济效益。

药物缓释和控释材料也是生物医用材料研究的热点之一。介孔材料(孔径介于 2—50 纳米之间)由于具有优良的性能被引入到生物医用领域中,上海硅酸盐所成功制备出介孔二氧化硅及其主客体复合材料并进行了如药物储藏和控制释放、药物靶向传输等研究^[15],取得了一系列突破性进展,该研究项目被两院院士评选为 2005 年中国十大科技进展之一。同时,复旦大学^[16]和上海硅酸盐所^[17]在国际上率先开展了介孔生物活性玻璃的合成及其载药特性的研究。2004 年,复旦大学在国际上首次报道了介孔生物活性玻璃的合成,此后不久,上海硅酸盐所发表了介孔生物活性玻璃载药和药物缓释特性的研究结果。

构造人造器官和组织是再生医学研究的热点,微囊化构建人工器官是该领域国际研究的前沿方向之一。中科院大连化学物理所开展的“天然多糖微囊化活细胞或组织”作为组织工程医疗产品研究取得了重大研究进展,即将进入临床应用阶段。



我国生物医用材料主要集中在基础研究,虽然在一些领域取得了较大进展,达到了国际先进水平,但基础研究总体水平与国际上还有一定差距。此外,我国生物医用材料产品的产业化和临床应用推广较慢,产业基础薄弱,生物医用材料及器械产品单一,70%—80%要依靠进口。目前,包括植入体内的技术含量高的生物医用材料产品约80%为进口产品。常用的生物医用材料产品约20%为进口产品,此外还有大量的医用级原材料需要进口。近年来,随着国内高新技术发展,医疗器械产业的发展速度很快。但是,随着我国经济的发展,特别是广大农村和西部地区人民的生活水平提高,对生物医用材料需求可能会大于预测产值。十几亿人口医疗保健需求的巨大压力与我国生物材料和医疗器械的薄弱基础形成了尖锐矛盾。这对于我国的经济和社会发展来说,既是巨大的挑战又是一个难得的机遇。

4 发展建议及对策

第一,生物医用材料是一个快速发展的学科,其基础研究、应用研究和新产品开发都处于非常活跃的时期,并且我国基础研究的水平与国外的差距并不太大。同时,生物医用材料产业也处于快速发展时期,还没有形成大产业。政府总体研发投入低于一些已经形成大产业的学科和领域。因此,要使生物医用材料的研究和产业发展在10—20年能够接近或达到世界先进水平,就需要进一步加大整体投入,包括基础研究和应用研究。近几年,我国在生物医用材料研究方面总体投入在不断增加,但还远远不够,明显低于医药及干细胞等研究的投入。国际上医疗器械市场与药品市场的比例为7:10,预计10年之内医疗器械市场可达到与药品市场相当的水平。而我国该比例目前只有2.5:10,远低于国际水平,要想赶上国际发展趋势,就必须提高生物医用材料研究与开发的投入。

第二,生物医用材料产业发展的特点是投资风险较高,尤其是产业化前期的风险较高,而投资回

报相对较慢。原因主要有两点,一是由于生物医用材料产品进入市场前需要获得国家医疗器械管理局的审批,而审批要求申报的产品都必须经过安全性检验,包括动物实验和临床实验,使生物医用材料产品从开发到进入市场的周期较长且需投入较大经费。二是目前生物医用材料产品申报一般都必须通过企业来进行,科研单位在生产条件和人员方面都无法满足申报产品的要求,一般也没有单独的经费来支持申报工作。此外,由于生物医用材料产品都需经过医院进行推广,要经过临床医生的了解和认可,这个过程也比较长,使得进入市场所需时间长,增加了风险。所以,生物医用材料产业发展的一个关键矛盾在于产品开发阶段,特别是产品申报阶段需要资金支持,但由于考虑申报阶段的风险,社会资金不愿投入,这使得科研单位研发出的新产品在取得医疗器械管理局生产许可和临床使用许可之前处于既没有科研项目支持,又很难取得社会资金支持的窘境。国外的方式之一是支持科研人员在政府专项基金扶持下成立小型科技型企业,开始产品申报,随着产品申报进程不断提高融资的实力,一旦获得产品注册证,就很容易进行技术转让和吸引投资,把产品推向大规模生产和市场化。

第三,由于生物医用材料在应用过程中要与人体组织接触甚至被植入人体内部,所以医生在使用生物医用材料治疗时希望了解材料对于人体组织的作用机制。这就使得生物医用材料的基础研究结果对于其产品的应用与推广有非常大的影响,作用机理清楚的产品就更易得到医生和患者的认可。所以,进一步加强基础研究,特别是针对具体临床应用的机理研究及其在国际高影响力学术期刊发表研究成果至关重要,将有助于生物医用材料产品的产业化和临床应用推广。几点建议:

(1)全面加大对生物医用材料研究的支持,增加相关科研经费。

(2)鼓励科研人员创业,以专项基金支持生物医用材料产品的注册申报。这类专项基金应以最终产品获得国家食品药品监督管理局颁发注册证,准

许进入市场销售为考核指标。

(3) 加强对生物医用材料基础研究, 特别是对有潜力的新型医用材料生物学作用机理的研究。

主要参考文献

- 1 Furth M E, Atala A, Van-Dyke M E. Smart biomaterials design for tissue engineering and regenerative medicine. *Biomaterials*, 2007, 28:5 068-5 073.
- 2 Hench L L, Polak M L. Third-Generation Biomedical Materials. *Science*, 2002, 295(5 557):1 014-1 017.
- 3 Liao S S, Cui F Z, Zhang W et al. Hierarchically biomimetic bone scaffold materials:Nano-HA/collagen/PLA composite. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*, 2004, 69B(2):158-165.
- 4 Liu N G, Dunphy D R, Atanassov P et al. Photoregulation of mass transport through a photoresponsive azobenzene-modified nanoporous membrane. *Nano Letters*, 2004, 4(4): 551-554.
- 5 Hernandez R, Tseng H R, Wong J W et al. An operational supramolecular nanovalve. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(11):3 370-3 371.
- 6 Casassus R, Marcos M D, Martinez-Manez R et al. Toward the development of ionically controlled nanoscopic molecular gates. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(28):8 612-8 613.
- 7 Huang Y, Jin X G, Zhang X L et al. In vitro and in vivo evaluation of akermanite bioceramics for bone regeneration. *Biomaterials*, 2009, 30(28):5 041-5 048.
- 8 Liu Q H, Cen L, Yin S et al. A comparative study of proliferation and osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells on akermanite and beta-TCP ceramics. *Biomaterials*, 2008, 29(36):4 792-4 799.
- 9 Xu S, Lin K, Wang Z et al. Reconstruction of calvarial defect of rabbits using porous calcium silicate bioactive ceramics. *Biomaterials*, 2008, 29(17):2 588-2 596.
- 10 Wu C T, Chang J A, Wang J Y et al. Preparation and characteristics of a calcium magnesium silicate (bredigite) bioactive ceramic. *Biomaterials*, 2005, 26(16):2 925-2 931.
- 11 Wu C T, Chang J. A novel akermanite bioceramic: Preparation and characteristics. *Journal of Biomaterials Applications*, 2006, 21(2):119-129.
- 12 Liu X Y, Ding C X. Reactivity of plasma-sprayed wollastonite coating in simulated body fluid. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002, 59(2):259-264.
- 13 Huang J H, Grater S V, Corbellini F, et al. Impact of Order and Disorder in RGD Nanopatterns on Cell Adhesion. *Nano Letters*, 2009, 9(3):1 111-1 116.
- 14 Graeter S V, Huang J H, Perschmann N et al. Mimicking cellular environments by nanostructured soft interfaces. *Nano Letters*, 2007, 7(5):1 413-1 418.
- 15 Zhu Y F, Shi J L, Shen W H et al. Stimuli-responsive controlled drug release from a hollow mesoporous silica sphere/polyelectrolyte multilayer core-shell structure. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2005, 44(32): 5 083-5 087.
- 16 Yan X X, Yu C Z, Zhou X F et al. Highly ordered mesoporous bioactive glasses with superior in vitro bone-forming bioactivities. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2004, 43(44):5 980-5 984.
- 17 Xia W, Chang J. Well-ordered mesoporous bioactive glasses (MBG): A promising bioactive drug delivery system. *Journal of Controlled Release*, 2006, 110(3):522-530.

Current Status of Biomedical Materials and Suggestions for Development

Chang Jiang Zhou Yanling

(Shanghai Institute of Ceramics, CAS 200050 Shanghai)

Abstract The increase of the market for biomedical materials has reached 20% per year with the development of the economics and the improvement of the living standards, so the biomedical materials and medical device industry is becoming one of the pillar



industry of the world in this century. The third generation biomaterials with excellent bioactivity and degradability may help in solving the clinical problem with tissue and organ damage, so thusat it is the future direction of biomedical materials research. Therefore, for the development of new biomedical materials, new chemical synthesis and modification of biomaterials as well as the study on the mechanisms of the effects of the biomaterials on cell growth and tissue regeneration have become the hot research points. In recent years, China has made great achievement in biomedical materials research. However, how to further improve the research standard, and in particular, how to speed up the commercialization of biomedical materials are key problems which need to be solved.

Keywords biomedical materials, bioactivity

常江 中国科学院上海硅酸盐研究所研究员。1982年毕业于西北轻工业学院。1991年在德国达姆施达特工业大学获博士学位,1991—1993年在德国卢卑克医科大学做博士后研究。1993—1997年在新西兰奥克兰大学任研究员。1997—1999年在美国纽约大学受聘为研究助理教授。1999—2000年在美国强生公司损伤修复技术中心任研究员。2000年12月入选中科院“百人计划”回国。近年来承担和完成多项国家和地方科研项目,其中包括国家“973”项目、上海市重大基础研究项目、国家自然科学基金重点项目、中科院知识创新工程重要方向性项目等。主要研究领域:组织工程材料、医用植入材料、纳米生物材料。已发表SCI收录学术文论150余篇。申请国家发明专利41项,美国PCT专利2项,其中21项专利已获授权,2项专利获得技术转让。E-mail: jchang@mail.sic.ac.cn