

# 人工心脏瓣膜材料的抗凝血性能 和使用安全性研究<sup>\*</sup>

王向晖 柳襄怀 张 峰 李昌荣 俞柳江 郑志宏  
王 曦 徐静芳 陈安清 蒋振斌

(①华东师范大学理工学院物理学系, 上海 200062; ②中国科学院上海微系统与信息技术研究所离子束重点实验室, 上海 200050; ③华东师范大学信息学院电子工程系, 上海 200062; ④上海市中山医院心血管病研究所, 上海 200032)

**摘要** 心脏瓣膜病严重威胁人类健康. 植入人工心脏瓣膜是挽救此类病人生命的可靠途径. 全世界已超过 200 万例植入了热解碳人工心脏瓣膜. 但人工心脏瓣膜植入体内后的凝血问题是国际医学界的一大难题. 本文综述报道用离子束技术对人工心脏瓣膜材料进行表面处理以改善其血液相容性及使用安全性的研究结果.

**关键词** 人工心脏瓣膜 离子注入 等离子体浸没离子注入 离子束辅助沉积 血液相容性

心血管病已成为人类死亡的主要疾病之一. 因风湿性心脏病、心脏退行性疾病、细菌引起心内膜炎造成心脏瓣膜严重病变, 采用人工心脏瓣膜置换是挽救此类患者生命的惟一途径. 用于临床的人工心脏瓣膜主要有生物瓣和机械瓣. 生物瓣生物相容性和抗血栓性能好, 但耐久性差, 易于钙化撕裂, 平均寿命为 5~8 a<sup>[1]</sup>. 目前, 尚无提高生物瓣耐久性的有效方法. 机械瓣主要由热解碳或钛合金等材料制成, 具有相对较高的耐久性, 可以在体内 30~50 a. 自 20 世纪 70 年代以来, 世界上应用热解碳机械瓣膜已达二百万例. 美国每年植入 6 万例人工心瓣. 我国成年风湿性患者约有 180 万人, 其中有 24 万病人需做心脏瓣膜置换手术, 且近年来此类病人越来越多. 但无论国内和国外, 置换入人工心脏瓣膜的病人, 必须每天

2004-04-17 收稿, 2004-12-09 收修改稿

<sup>\*</sup> 国家重点基础研究发展规划“973”(批准号: G2000067207-2)和上海市科技发展基金重点项目(批准号: 98Jc14015)资助

服用抗凝血药物,才能维持正常生活.服药不足或过量都会导致并发症,甚至死亡.这是国际上普遍存在且需急切解决的医学难题.所以,研制出一种具有优异抗凝血性能的新一代人工心脏瓣膜有着十分重要的意义.从社会意义讲,大量受术者可少服或不服抗凝血药物,提高生活质量,造福于人类;在经济意义方面,新型人工心脏瓣膜的实用化可形成技术含量高、投入少、利润高的新兴产业.通过开拓国内市场,打入国际市场,可获得很大的经济效益;可在交叉领域形成新的学科生长点,更具有重要的科学意义.

世界各国都在研究提高人工心脏瓣膜抗凝血性能的办法,但迄今尚无血液相容性完全满足需要的人工心瓣用于临床.德国Bolz等人采用PE-CVD法制备SiC膜,用于改善人工心瓣的血液相容性<sup>[2]</sup>.日本的Mitamura等人研究了由钛合金瓣架和Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>单晶瓣叶组成的人工心瓣,发现其血液相容性与热解碳相当,而其耐久性有较大提高<sup>[3]</sup>.法国Dion等人将类金刚石(DLC)薄膜沉积于瓣膜材料表面提高其血液相容性<sup>[4]</sup>.德国的Ebert和Schaldach研究了Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>掺杂的金红石型TiO<sub>2</sub>陶瓷材料,其抗凝血性能优于热解碳<sup>[5]</sup>.然而,由于陶瓷材料的难加工性、脆性及成本,此项研究未付诸实用,也未继续研究.美国西南研究院在1996~1998年公布的专利文献中提及,用离子束增强沉积技术,对由钛合金组成的医用植入物(特别是由钛合金组成的人工心脏瓣膜)的表面涂上具有强黏合力的类金刚石涂层,降低了血栓形成,改善了心脏瓣膜的血液相容性和耐久性<sup>[6,7]</sup>.瑞典的Olin等人在高温真空状态下,用纯氮气体对钛合金心脏瓣膜进行处理,在其表面形成氮化钛薄膜,植入羊体内2 h,其血栓沉积显著低于由热解碳组成的人工心脏瓣膜<sup>[8]</sup>.

尽管到目前为止,我们的研究工作证实,Ti-O涂层的血液相容性可以超过热解碳,但人工心瓣植入体内要经历30~50 a不停顿地频繁工作,表面涂层与热解碳基体之间由于疲劳磨损造成的剥落将对人工心瓣使用的安全性带来威胁.研制出一种既具有优异抗凝血性能又能保证安全使用的热解碳人工心脏瓣膜,是一件很有意义的事.柳襄怀等人用离子束技术对临床用的热解碳进行表面处理,明显改善了其血液相容性和使用安全性,并对抗凝血机制提出了自己的看法,为新型人工心脏瓣膜的开发和应用提供了良好的理论依据和技术基础.本文综述报道该项研究结果及对机理的探讨.

## 1 离子束辅助沉积制备氧化钛薄膜,其抗凝血性能优于临床应用的热解碳

### 1.1 氧化钛薄膜的制备和性能研究

材料与血液相接触的第一个过程是血浆蛋白在材料表面的吸附.吸附在材

料表面的纤维蛋白原将电子转移到材料表面，自身分解成为纤维蛋白肽和纤维蛋白单体。纤维蛋白单体间的聚合、交联将促使凝血过程的发生(图 1)<sup>[9]</sup>。实验表明，TiO<sub>2</sub> 薄膜由于其优异的血液相容性和生物相容性，能很好地抑制纤维蛋白原的电子向材料表面转移，因而具有良好的抗凝血性能<sup>[10, 11]</sup>。

我们采用离子束辅助沉积技术制备氧化钛薄膜。图 2 是离子束辅助沉积原理示意图。在氧气气氛中，通过 Ti 的电子束蒸发沉积和 Xe<sup>+</sup> 离子束的轰击，在热解碳上制备得到氧化钛薄膜。薄膜的成分用 Auger 电子能谱(AES)及 Rutherford 背散射(RBS)技术测量，用 X 射线衍射(XRD)技术、Raman 光谱及透射电子显微镜(TEM)测定薄膜的结构，用 X 射线光电子能谱(XPS)测定薄膜中元素的化学价态。

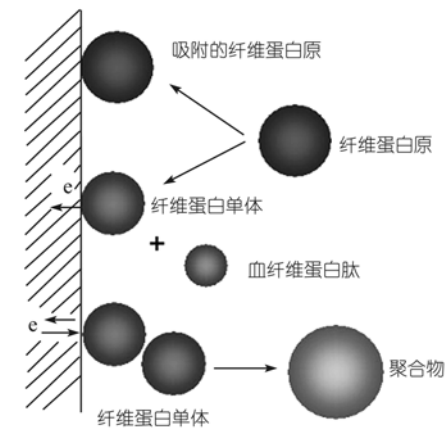


图 1 纤维蛋白原分解及激活凝血过程示意图

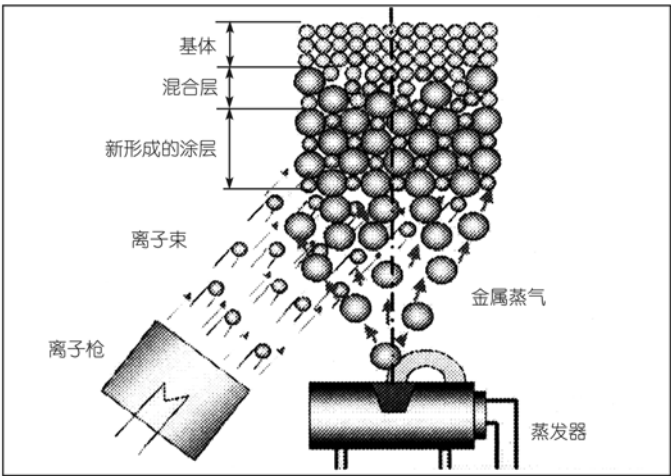


图 2 离子束辅助沉积原理示意图

分析测试表明:

( i ) 所制备的薄膜均为缺氧型的多晶氧化钛薄膜, 薄膜内 $\text{Ti}^{2+}$ ,  $\text{Ti}^{3+}$ 和 $\text{Ti}^{4+}$ 共存(图 3). 氧/钛之比低于 2 : 1. 沉积在热解碳基体上的氧化钛为多晶结构, 其中的 $\text{TiO}$ 和 $\text{Ti}_2\text{O}_3$  晶粒取向杂乱, 而 $\text{TiO}_2$  则具有一定的择优取向性. 这种缺氧型的多晶氧化钛薄膜有利于抗凝血性能的改善<sup>[12]</sup>.

( ii ) 薄膜的显微硬度为 900~1000  $\text{kg/mm}^2$ , 高于热解碳的硬度(280~350  $\text{kg/mm}^2$ ). 氧化钛薄膜与基体之间的结合力在 0.314~0.470 GPa 之间. 在氧化钛薄膜与基体之间辅助沉积薄层钛膜后, 其结合强度达到 0.796 GPa, 高于其他方法制备的薄膜.

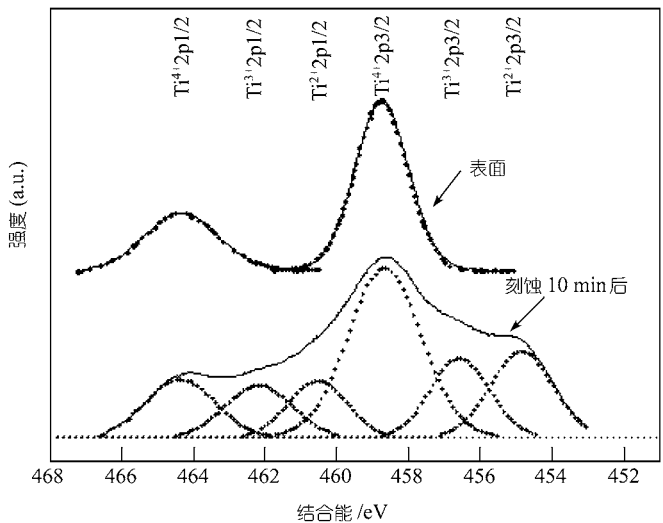


图 3 氧化钛薄膜的 XPS 分析

1.2 血液相容性的体外试验

1.2.1 溶血率实验

溶血率实验评价生物材料对红细胞膜的影响, 是一项特别有意义的急性毒性筛选试验. 结果表明: 沉积在热解碳表面的氧化钛薄膜的溶血率几乎都为零. 说明氧化钛薄膜无急性毒性, 对红细胞无显著破坏作用.

1.2.2 血小板黏附试验

血小板的功能是通过形成血小板栓抑制流血, 通过催化凝血反应使血小板栓稳定, 导致凝血. 抗凝血材料表面应当少吸附血小板且不激活血小板. 实验表明:

( i ) 离子束辅助沉积氧化钛薄膜表面黏附的血小板数量少、形态正常、无明显伪足和团聚(图 4(a)).

(ii) 国产热解碳表面黏附的血小板数量多, 变形厉害、伪足众多、团聚明显(图 4(b)), 血小板被强烈激活.

(iii) 美国产的热解碳表面尽管黏附的血小板数量不如国产的多, 团聚也不明显, 但血小板的变形却十分严重, 几乎每个血小板都伸出了伪足, 表明血小板已被激活(图 4(c)).

对血小板吸附数量的统计分析结果表明, 血小板在离子束辅助沉积的氧化钛薄膜表面的黏附数量明显低于国内临床应用的热解碳和美国的热解碳, 但氧化钛薄膜之间血小板的吸附量并没有显著差异.

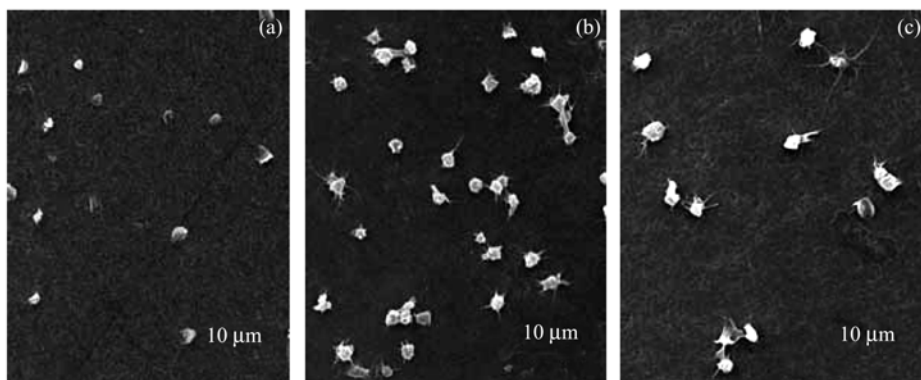


图4 样品表面黏附血小板的 SEM 形貌照片

(a) 氧化钛薄膜, (b) 国产热解碳, (c) 美国热解碳

### 1.2.3 蛋白质竞争吸附实验

生物材料与血液相接触的极短时间内( $<1\text{ s}$ ), 蛋白质就已经吸附到了材料表面, 在随后的几秒钟至几分钟内, 大多数表面都会形成一层蛋白质单分子吸附层. 蛋白质的吸附对细胞与人工表面间的交互作用有一定的影响, 例如, 纤维蛋白原和  $\gamma$  球蛋白的吸附会显著增加血小板的黏附, 促进凝血, 而白蛋白覆盖的表面则减少血小板的黏附, 有利于抗凝血. 研究表明:

(i) 在竞争吸附中, 氧化钛涂层表面吸附的纤维蛋白原(HFG)比热解碳表面少得多(图 5(a)).

(ii) 在竞争吸附中, 氧化钛涂层表面具有择优吸附白蛋白(HSA)的特性(图 5(b)).

离子束辅助沉积的氧化钛涂层对 HFG 的吸附减少, 对 HSA 的吸附增强, 对改善抗凝血性能十分有利.

### 1.3 动物血管内样品试验

用于动物体内埋置实验的样品为  $\phi 5\text{ mm}$  的圆形热解碳. 圆片上用激光打孔

以便将样品固定在血管内. 实验动物采用狗, 共 5 头. 氧化钛薄膜样品和热解碳对比样品分别埋置在狗的左、右股动脉内. 术后未给狗服用任何抗凝血药物. 所有的狗手术后的生活状况良好, 伤口愈合情况理想. 样品在狗股动脉血管内埋置 4 周后取出, 观察其表面的血栓形成情况.

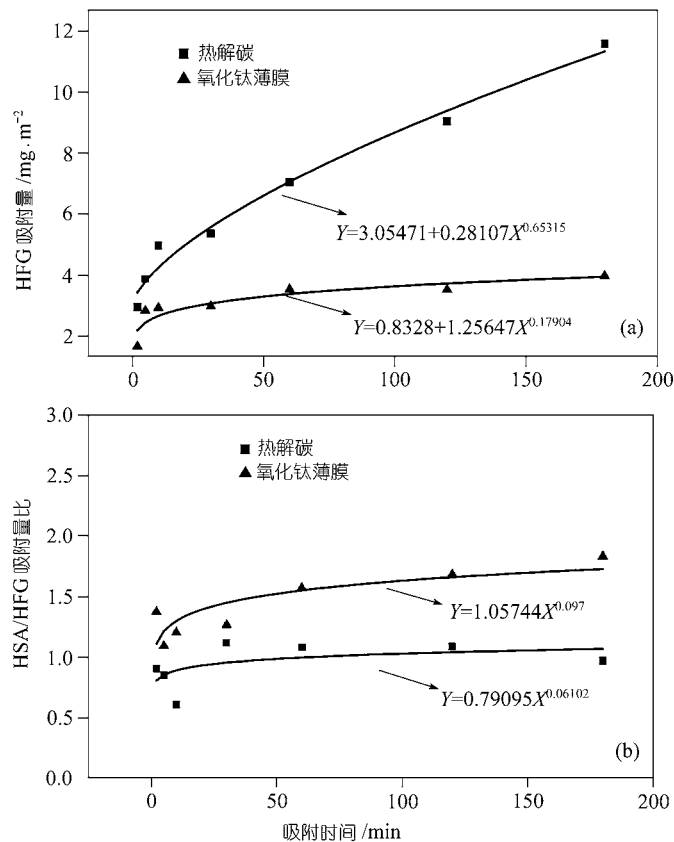


图 5 HSA/HFG 竞争吸附过程中 HFG 吸附量(a)和 HSA/HFG 吸附量之比(b)随吸附时间的变化曲线

实验结果如下:

- ( i ) 样品从狗体内取出后, 无论是氧化钛样品还是热解碳样品表面用肉眼观察时都没有发现明显的血栓.
- ( ii ) 样品经过戊二醛固定、脱水、脱醇、临界点干燥及喷金处理后, 置于扫描电子显微镜下观察, 氧化钛样品表面比较光洁, 表面黏附物很少, 几乎不可见(图 6(a)); 热解碳表面有大量的黏附物(图 6(b)). 这些黏附物在高倍显微镜下观察时可辨别出其主要组成物为血液中的红细胞、纤维蛋白以及细小血栓等.
- ( iii ) 热解碳表面黏附了大量的红细胞(图 7(a)). 这些红细胞团聚在一起, 被

大量的纤维蛋白网缠绕着(图 7(b)), 而且变形十分严重(图 7(c)), 说明红细胞受到了损伤. 热解碳表面还发现有黏附的血小板(图 7(d)). 这些血小板的团聚和变形现象均十分严重, 表明它们已被激活, 即将形成血小板栓并参与凝血反应.

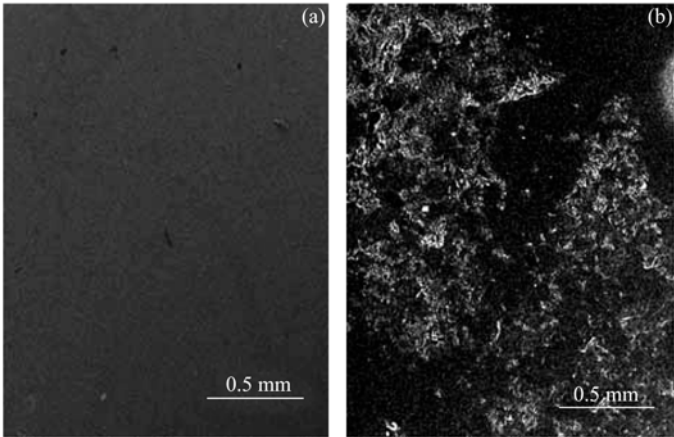


图 6 SEM 低倍下观察样品表面形貌照片  
(a) 氧化钛, (b) 热解碳

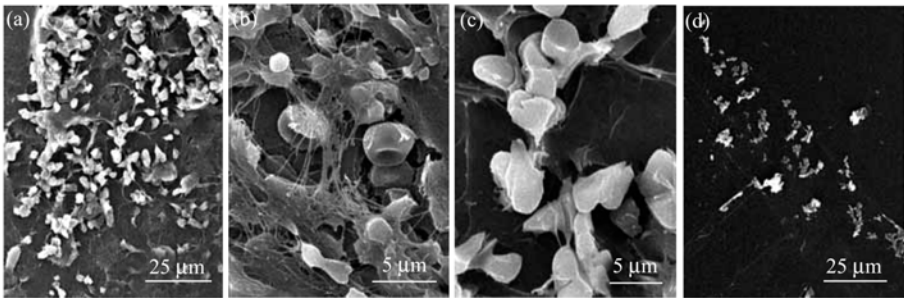


图 7 热解碳表面的 SEM 照片  
(a) 黏附的红细胞, (b) 形成的纤维蛋白, (c) 变形的红细胞, (d) 黏附的血小板

(iv) 氧化钛样品表面黏附的红细胞极少, 而且基本上都保持了正常形状(图 8(a)). 样品表面有少量的纤维蛋白形成, 但没有发现黏附的血小板(图 8(b)), 说明氧化钛表面的凝血反应尚未发生.

从动物血管内的埋置实验来看, 沉积在热解碳基体上的氧化钛薄膜的抗凝血性能明显优于目前临床使用的热解碳.

1.4 结论

用离子束辅助沉积技术, 在热解碳表面成功制备出了缺氧的氧化钛薄膜. 其抗凝血性能明显优于临床应用的热解碳, 是一种出色的生物医学材料, 它可用于

心血管病的抗凝血需要<sup>[9~14]</sup>.

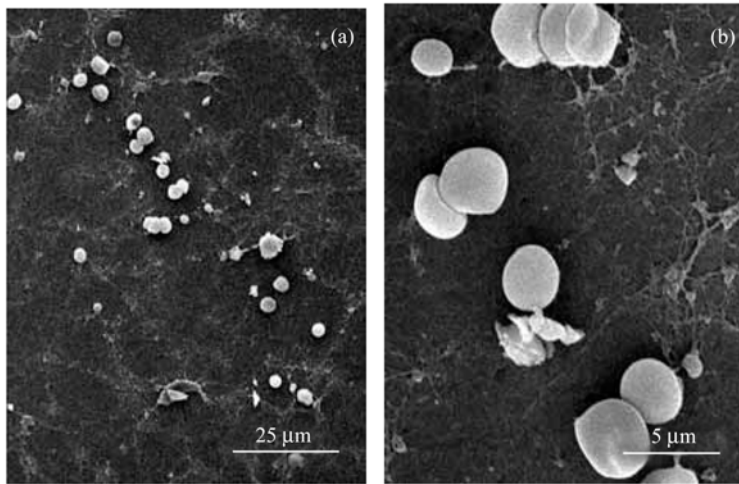


图 8 氧化钛表面的 SEM 照片  
(a) 黏附的红细胞, (b) 形成的少量纤维蛋白

## 2 热解碳的离子注入处理为人工心脏瓣膜临床使用安全性提供技术依据

尽管, 离子束辅助沉积氧化钛薄膜具有优异的抗凝血性能, 是优于目前临床使用的热解碳的良好的人工心瓣材料. 但人工心脏瓣膜植入人体后要经历 30~50 a 不停顿地频繁工作, 其涂层与基体的结合力和疲劳寿命是需要首先关注的问题. 从人体临床使用安全考虑, 我们探讨用热解碳的离子注入处理来达到这一目的.

### 2.1 氧化钛薄膜在人工心脏瓣膜中应用的限制

我们用模拟左心收缩与舒张作用的疲劳试验机(图 9), 在瓣动条件下对具有氧化钛涂层的热解碳人工心脏瓣膜进行了疲劳磨损实验<sup>[15]</sup>. 结果表明: 经过 161.7 万次启闭后, 在碟片上与瓣环接触部分的磨损较为严重, 局部区域发现薄膜有疲劳剥落现象(图 10). 图 11 是瓣环和瓣叶表面的磨痕照片.

从人体临床使用安全考虑, 我们认为有必要寻求新的热解碳人工心脏瓣膜材料的表面处理方法, 使它既具有优异的抗凝血性能, 又不存在因为涂层与基体结合力不足引起的体内使用的安全性问题.

### 2.2 热解碳样品的离子注入处理及性能研究

等离子体浸没离子注入(俗称等离子体浸没离子注入, 简称PSII或PIII)在西南物理研究院及德国Ausburg大学进行<sup>[16]</sup>, 注入参数见表 1. 常规离子注入在本实

验室的半导体离子注入机及进口的EATON Z-200 离子束辅助沉积设备上进 行, 注入参数见表 2.

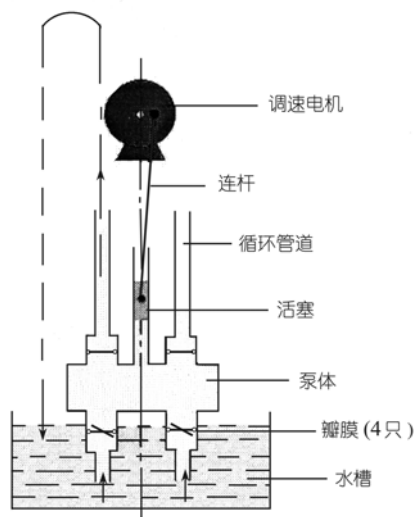


图 9 疲劳磨损试验机结构示意图

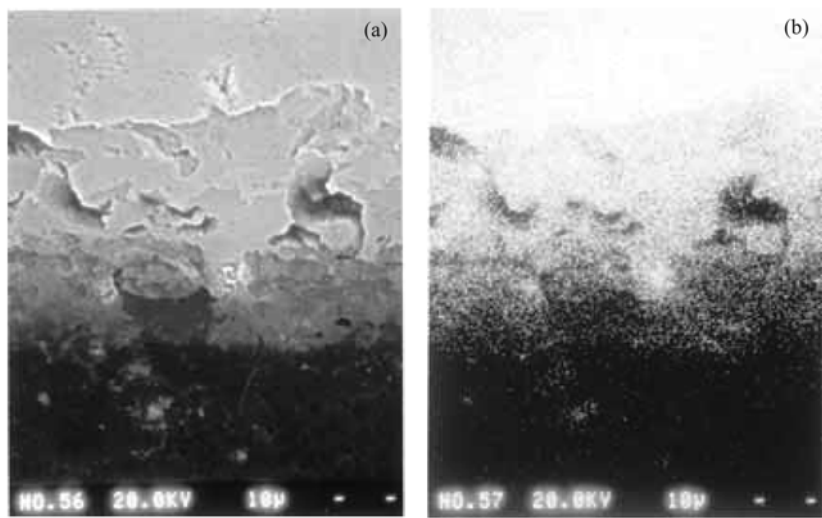


图 10 经 1617000 次启闭后瓣叶表面磨痕的扫描电子显微镜照片  
(a) 表面形貌照片, (b) Ti 元素的 X 射线面扫描照片

对样品进行的 XRD 分析结果表明, 热解碳在离子注入前后峰位没有出现移位, 也没有新峰出现(图 12). Raman 分析结果表明, 热解碳的 Raman 谱中主要有两个分立的峰: 位于  $1300\text{ cm}^{-1}$  处 D 峰和  $1600\text{ cm}^{-1}$  处 G 峰. 注入后样品的 Raman

谱为一鼓包, D 峰和 G 峰的强度减弱且半高宽度增大(图 13).

以上结果表明, 热解碳离子注入后宏观结构没有发生明显变化, 但 SEM 可观察到表面有一定的辐照损伤.

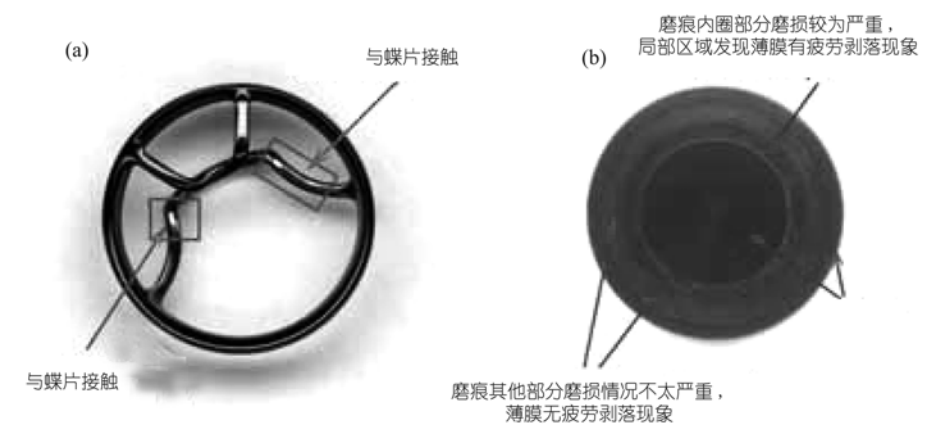


图 11 瓣环和瓣叶表面磨痕照片

表 1 等离子体浸没离子注入工艺参数

| 样品编号 | 偏压/V | 频率/Hz   | 脉宽/ $\mu$ S | 剂量/ $\text{cm}^{-2}$ |
|------|------|---------|-------------|----------------------|
| PI01 | 30   | 680~700 | 17          | $3\times10^{17}$     |
| PI02 | 30   | 680~700 | 17          | $6\times10^{17}$     |
| PI03 | 30   | 230~240 | 17          | $3\times10^{17}$     |
| PS01 | 30   | 200     | 15          | $8\times10^{16}$     |
| PS02 | 45   | 200     | 15          | $8\times10^{16}$     |
| PS03 | 60   | 200     | 15          | $8\times10^{16}$     |

表 2 常规离子注入工艺参数

| 样品编号 | 注入离子                        | 注入能量/keV | 注入剂量/离子数 $\cdot \text{cm}^{-2}$ |
|------|-----------------------------|----------|---------------------------------|
| B    | $\text{N}^+$                | 80       | $8\times10^{16}$                |
| C    | $\text{N}^+$                | 160      | $8\times10^{16}$                |
| D    | $\text{N}^+ + \text{N}_2^+$ | 80       | $8\times10^{16}$                |
| E    | $\text{N}^+ + \text{N}_2^+$ | 80       | $8\times10^{17}$                |

2.3 血小板黏附试验

试验结果表明:

( i ) 常规离子注入的热解碳表面黏附的血小板较少, 团聚和变形也较少, 优于未处理的热解碳(图 14).

( ii ) 等离子体浸没离子注入后热解碳表面黏附的血小板较少, 团簇和变形也较少(图 15).

图 16(a)是热解碳及其在不同条件的常规离子注入后表面吸附血小板的数目

比较, 图 16(b)是等离子体浸没离子注入后热解碳表面黏附血小板的数目比较.

血小板黏附试验表明, 常规离子注入和等离子体浸没离子注入的热解碳, 具有优异的血液相容性, 与氧化钛相当; 热解碳离子注入, 有利于改善人工心脏瓣膜的抗凝血性能.

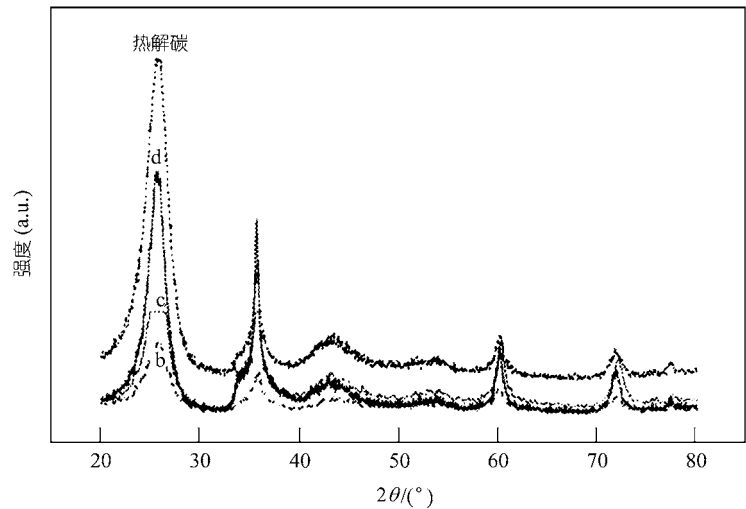


图 12 热解碳离子注入前后的 XRD 谱

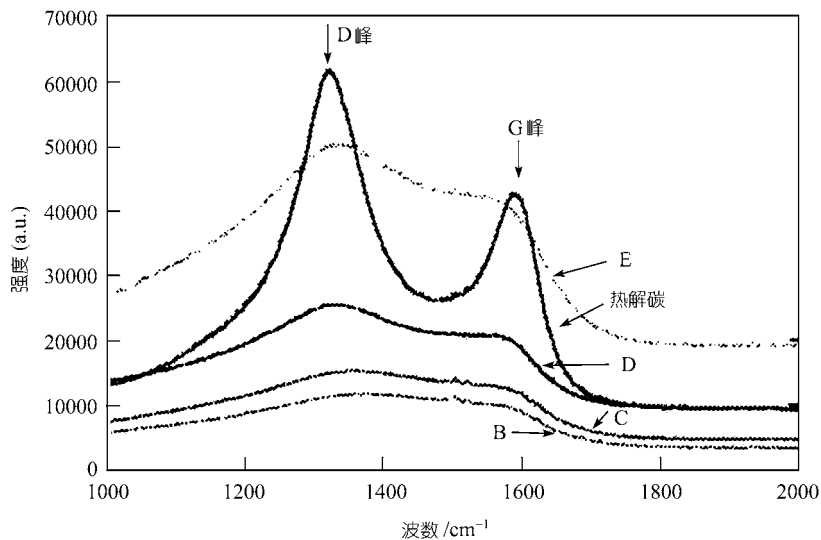


图 13 热解碳离子注入前后的 Raman 光谱

2.4 蛋白质竞争吸附实验

( i ) 经离子注入的热解碳, 在竞争吸附中, 表面对 HFG 的吸附量明显减少,

并且随着 HSA 浓度的增加, HFG 的吸附受到抑制(图 17(a)).

(ii) 经离子注入的热解碳, 在竞争吸附中, 表面对 HSA 的吸附量增加(图 17(b)).

经离子注入的热解碳, 在蛋白质的竞争吸附中, 对 HFG 的吸附减少, 对 HSA 的吸附增强, 这有利于改善热解碳的抗凝血性能.

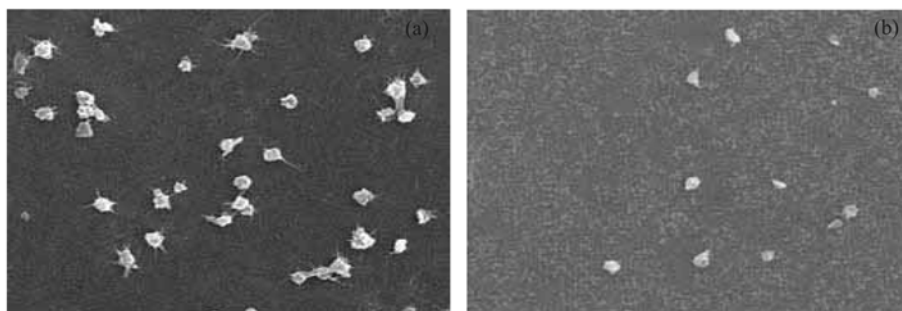


图 14 热解碳常规离子注入前(a)、后(b)血小板黏附的 SEM 照片( $\times 2000$ )

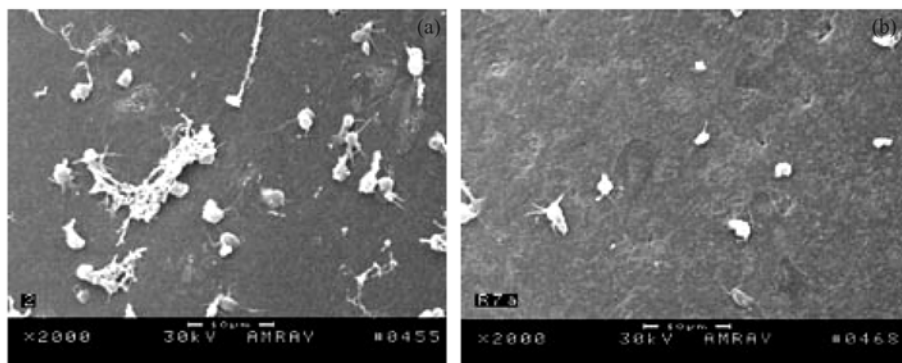


图 15 PSII 离子注入前(a)、后(b)血小板黏附的 SEM 照片( $\times 2000$ )

## 2.5 结论

热解碳的离子注入处理方法简单, 其抗凝血性能与氧化钛相当, 且不存在因结合力问题引起的使用安全性问题, 为新一代热解碳人工心脏瓣膜的实用化提供了理论依据和技术基础.

## 3 对生物材料抗凝血机制的探讨

### 3.1 对抗凝血机理的认识

研究表明, 材料表面能和功函数是同时影响血液相容性的重要因素<sup>[17]</sup>. 一种具有良好抗凝血性能的生物材料, 不仅需要合适的表面能, 使其少吸附纤维蛋白原, 多吸附白蛋白, 还需要有小的功函数, 以抑制纤维蛋白原中的电子向材

料表面转移，抑制纤维蛋白原的分解，延长凝血过程的激活时间。

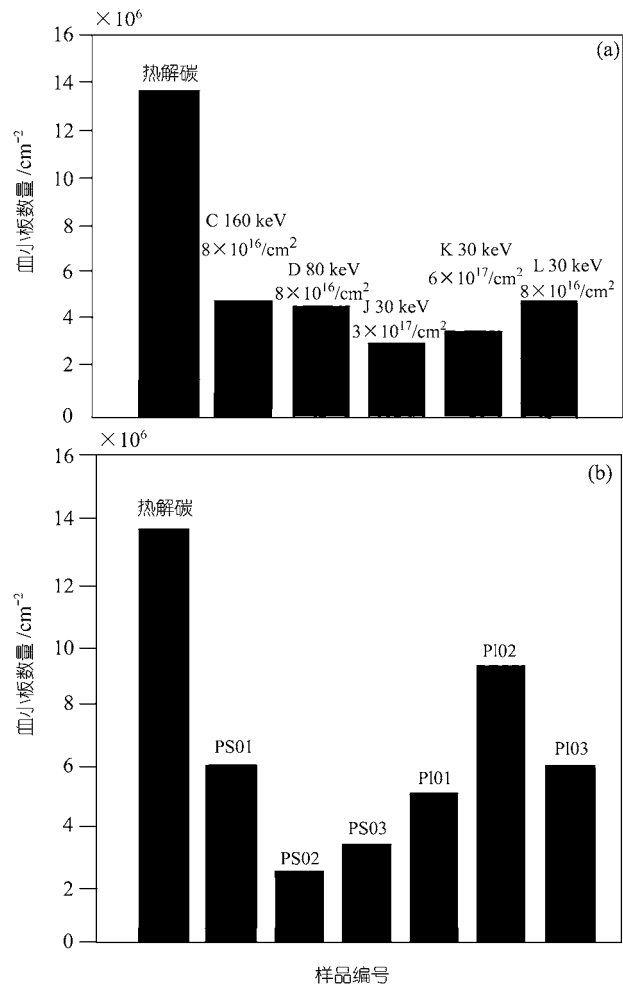


图 16 常规离子注入前后(a)、等离子体浸没离子注入前后(b)热解碳表面黏附的血小板数量

3.2 对氧化钛薄膜改善抗凝血性能的原因分析

3.2.1 蛋白质的竞争吸附

蛋白质与不同类型的材料表面间具有不同的亲合力，因此，对每种不同的表面而言，竞争吸附的结果也不同。也就是说，材料表面具有选择吸附蛋白质的性能。人工材料表面与蛋白质之间的界面力可由下式计算<sup>[18]</sup>：

$$\gamma_{ij} = (\alpha_i - \alpha_j)^2 + (\beta_i - \beta_j)^2 + 4_{ij},$$

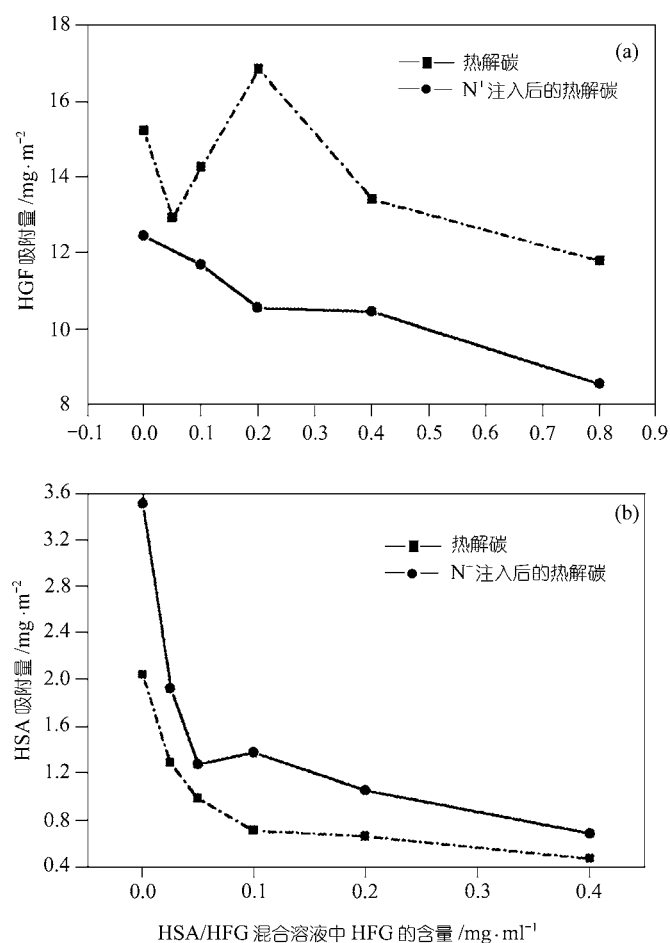


图 17 离子注入前、后热解碳表面蛋白质吸附情况  
(a) HFG 吸附量与 HSA 浓度的关系曲线, (b) HSA 吸附量与 HFG 浓度的关系曲线

式中,  $\alpha$  和  $\beta$  分别代表材料表面的极化分量和色散分量, 用接触角测量法得到. 脚标  $i$  和  $j$  代表不同的物质.  $\Delta_{ij}$  代表相互扩散或离子-共价反应项, 该项可以忽略不计. 计算结果见表 3.

表 3 蛋白质与材料表面之间的界面力

| 样品编号  | $\gamma_{\text{HSA}}$ | $\gamma_{\text{HFG}}$ | $\gamma_{\text{HSA}} / \gamma_{\text{HFG}}$ |
|-------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------------|
| 热解碳   | 5.631                 | 8.45                  | 0.666                                       |
| 氧化钛薄膜 | 22.57                 | 28.74                 | 0.785                                       |

与热解碳相比, 氧化钛薄膜与蛋白质之间的界面力较大, 吸附的蛋白质也较为稳定. 从蛋白质竞争吸附实验结果来看, 热解碳无择优吸附白蛋白或纤维蛋白原的趋势. 而氧化钛的  $\gamma_{\text{HSA}} / \gamma_{\text{HFG}}$  明显大于热解碳的  $\gamma_{\text{HSA}} / \gamma_{\text{HFG}}$ , 说明氧化钛表面吸

附 HSA 的能力比热解碳强, 因而表现出择优吸附 HSA 的性能。

当氧化钛薄膜表面与血液接触后, 在极短的时间内先吸附上一层 HSA 和 HFG, 并在材料表面形成一蛋白质层。吸附初期, 氧化钛薄膜表面吸附的 HSA 比 HFG 多, 对随后的血小板吸附有一定的抑制作用。而热解碳表面吸附的 HSA 比 HFG 少, 对随后的血小板吸附和激活有促进作用。

### 3.2.2 HFG 的电子转移

吸附在材料表面的 HFG 在凝血因子的作用下, 开始激活并与材料表面发生反应, HFG 将电子转移给材料后, 自身分解为纤维蛋白单体和纤维蛋白肽。纤维蛋白单体聚集并形成中间态的纤维蛋白多聚体, 随后发生交联并促使凝血过程的发生。氧化钛表面吸附的 HFG 明显少于热解碳表面, 且随时间的推移, 氧化钛表面倾向于吸附 HSA 而抑制 HFG 的吸附。因此氧化钛表面参与凝血反应的 HFG 数量少于热解碳表面, 血栓形成量也就少于热解碳。

### 3.2.3 血小板黏附的激活凝血反应

氧化钛的表面能比热解碳低, 所以吸附的血小板也比热解碳少。血小板吸附到材料表面后, 在表面张力的作用下被激活, 与材料表面相互作用, 发生一系列复杂反应, 并团聚到一起, 释放出凝血因子, 激活凝血反应。由于氧化钛表面吸附的血小板较热解碳表面少且团聚现象和激活程度不如热解碳表面明显, 因此凝血反应的启动比热解碳表面晚。

### 3.2.4 红细胞对形成血栓的影响

血液中的红细胞在血栓形成过程中是钝态的, 但在某些情况下, 红细胞也会提供化学因子以影响血小板的反应性。在低剪切力或静脉流动情况下, 红细胞在整个血栓中所占的比例很大。在动物体内样品埋置实验中, 在热解碳表面就发现了大量被纤维蛋白网包裹着的红细胞。红细胞的加入, 使血栓的体积增加。氧化钛表面黏附的红细胞比热解碳表面少得多, 因而形成的血栓体积也小得多。

## 3.3 离子注入改善热解碳抗凝血性能的机理探讨

热解碳离子注入后, 尽管宏观结构未发生明显变化, 但其表面状况却发生了较大变化:

- (i) SEM 观察到离子注入后的热解碳表面有一定的辐照损伤。
- (ii) 接触角测量发现, 离子注入后的热解碳表面能变小, 其色散分量增大, 极化分量减小, 有利于白蛋白的吸附。
- (iii) 经离子注入的热解碳, 表面与 HSA 和 HFG 间的界面力有很大提高, 而且  $\gamma_{\text{S, HSA}}/\gamma_{\text{S, HFG}}$  比值也增大, 因此会吸附较多的白蛋白, 较少的纤维蛋白原。
- (iv) 经氮离子注入后, 热解碳与水的接触角增大, 有利于蛋白质的吸附, 且减少吸附蛋白质的脱附。

总之, 热解碳离子注入后, 表面会吸附更多的白蛋白, 较少的纤维蛋白原, 而且吸附的白蛋白很容易驻留在材料表面, 能有效地减少血小板黏附, 从而延长材料的凝血时间, 获得优异的抗凝血性能<sup>[19]</sup>.

## 4 结论

从改善抗凝血性能和临床使用安全性出发, 对热解碳人工心脏瓣膜材料的离子束表面处理进行了系统研究.

(i) 用离子束辅助沉积, 在热解碳表面制备了氧化钛抗凝血薄膜材料, 并对其组份、结构及各种性能进行了详细分析测量; 体外试验和动物体内样品试验证明, 氧化钛薄膜的抗凝血性能优于临床应用的热解碳; 但经过长时间磨损, 氧化钛涂层有部分疲劳剥落现象.

(ii) 从临床使用安全性考虑, 对热解碳人工心瓣采用了新的表面处理方法. 常规离子注入和等离子体浸没离子注入处理, 使热解碳的血液相容性与氧化钛相当, 但避免了因结合力问题引起的使用安全性问题, 为新一代人工心脏瓣膜走向临床实用开辟了新的途径.

(iii) 材料性能研究及样品的体外及动物体内抗凝血性能试验表明, 经离子束表面处理的新一代热解碳人工心脏瓣膜, 可以进入动物体内全瓣埋置试验.

(iv) 对氧化钛薄膜和经过离子注入处理的热解碳的抗凝血性能, 作了实验研究和部分理论探讨. 对抗凝血机制提出了自己的看法.

## 参 考 文 献

- 1 Black M M, Drury P J, Tindale W B. Twenty-five years of heart valve substitutes: a review. *J R Soc Med*, 1983, 76: 667~68
- 2 Bolz A, Schaldach M. Artificial heart valve: Improved blood compatibility by PECVD a-SiC: H coating. *Artificial Organs*, 1990, 144: 260~269
- 3 Mitamura Y, Hosooka K, Matsumoto T. Development of ceramic valve. *J Biomater Appl*, 1989, 4: 33~55
- 4 Dion I, Roques X, Baquey C, et al. Hemocompatibility of diamond-like carbon coating. *Biomed Mater Eng*, 1993, 5: 51~55
- 5 Ebert R, Schaldach M. Rutile ceramics as material for cardiovascular devices. in *Proceedings of World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, Hamburg, 1982
- 6 Lankford J, Blanchard C R, Agrawal C M, et al. Adherence of diamondlike carbon coatings on total joint substrate materials. *Nucl Instr Meth*, B, 1993, 80/81: 1441~1445
- 7 Dearnaley G. Materials science aspects of ion beam technology. *Surf Eng*, 1991, 7(2): 127~136
- 8 Olin C, Johansson E. *PCT Int Appl*, Wo 9533501, 1995
- 9 Zhang F, Zheng Z H, Chen Y, et al. *In vivo* investigation of blood compatibility of titanium oxide films. *J Biomed Mater Res*, 1998, 42: 128~133 [\[DOI\]](#)
- 10 Liu X H, Zheng Z H, Zhu Z Y, et al. Surface modification of titanium based biomaterials by ion beam. *J Biomater Appl*, 1996, 10(4): 330~337
- 11 张 峰, 陈 宇, 郑志宏, 等. 金红石型氧化钛覆膜热解碳的制备及血液相容性研究. *中国科学, C 辑*,

- 1999, 29(1): 104~107
- 12 Wang X H, Zhang F, Li C R, et al. *In vivo* and *in vitro* investigation of titanium oxide layer coated on LTI-carbon by IBED. *J Mater Sci*, 2001, 36: 2067~2072 [\[DOI\]](#)
- 13 Li C R, Zheng Z H, Zhang M F, et al.  $\text{TiO}_{2-x}$  films prepared by ion beam assisted deposition. *Nucl Instr Meth B*, 2000, 169: 21~25
- 14 Wang X H, Zhang F, Li C R, et al. Improvement of blood compatibility of artificial heart valves via titanium oxide coated on low temperature isotropic carbon. *Surf Coat Tech*, 2000, 128: 36~42 [\[DOI\]](#)
- 15 Wang X H, Liu X H, Wang X, et al. Mechanical properties of titanium oxide films deposited on LTI-carbon by IBED. *Surf Coat Tech*, 2002, 158-159: 563~567 [\[DOI\]](#)
- 16 李昌荣, 王向晖, 郑志宏, 等. 热解碳的离子注入处理及血液相容性评价. *功能材料与器件*, 2002, 8(1): 63~68
- 17 Bauschmidt P, Schaldach M. The electrochemical aspects of the thrombogenicity of a material. *J Bioeng*, 1977, 1: 261~278
- 18 Paul L, Sharma C P. Preferential adsorption of albumin onto a polymer surface: an understanding. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1981, 84: 546~549 [\[DOI\]](#)
- 19 张 锋, 李昌荣, 王向晖, 等. 氧化钛薄膜的血液相容性机理探讨. *生物医学工程学杂志*, 2000, 17(2): 146~150