



上海交通大学
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY



革命性金属生物材料 – 可降解医用镁合金的研发及其在骨科和心 血管支架领域的动物试验进展

袁广银

上海交大轻合金精密成型国家工程研究中心
(NERC-LAF)

gyyuan@sjtu.edu.cn

第二届医疗植入介入体创新技术高峰论坛
2012-9-14, 上海

Acknowledgements

- 课题组成员:

Dr.Y.X.Wang, Dr.X.B.Zhang, Dr.G.R.Ma, Prof.H.Y.Jiang, Prof.W.J.Ding

Graduate Students: Jia Zhang, Y. Zong, J.L.Niu, L.Mao, Jian Zhang

- 临床医生合作团队:

- 上海市第九人民医院骨科 戴尅戎院士课题组

- 上海市第六人民医院骨科 蒋垚教授课题组

- 上海中山医院心内科 葛均波院士课题组

报告提纲

● 可降解医用镁合金称为“革命性金属生物材料”的理由

● 生物医用镁合金临床应用中面临的挑战

● 应对策略

“合金设计、制备工艺保障、组织结构调控”三位一体

● 上海交通大学医用镁合金研究进展

“高强中塑”——骨内植物应用领域

“高塑中强”——心血管支架应用 领域

● 结 语



(一) 目前骨内植物材料存在的问题

特 性	皮质骨	镁合金	钛合金	316L不锈钢
密度(g/cm^3)	1.8-2.1	1.74-2.1	4.4-4.5	7.9-8.1
弹性模量(GPa)	7-30	44-45	110-117	189-205
屈服强度(MPa)	130-180	130-380	750-1200	170-310

传统骨科医用金属材料使用局限性

与骨弹性模量不
匹配, **应力遮挡**

不能降解
二次手术

腐蚀/磨损
释放毒性金属离子



镁

- ❖ 与人骨相近的低弹性模量, **良好的生物力学性能**;
- ❖ 人体必需元素, 每日镁摄入量350-420mg; **好的生物相容性**
- ❖ 生物体内可降解吸收: **避免二次手术**

镁被誉为“**革命性的金属生物材料**”引起全世界关注



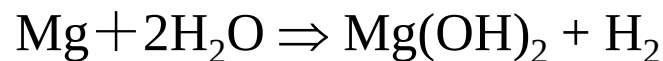
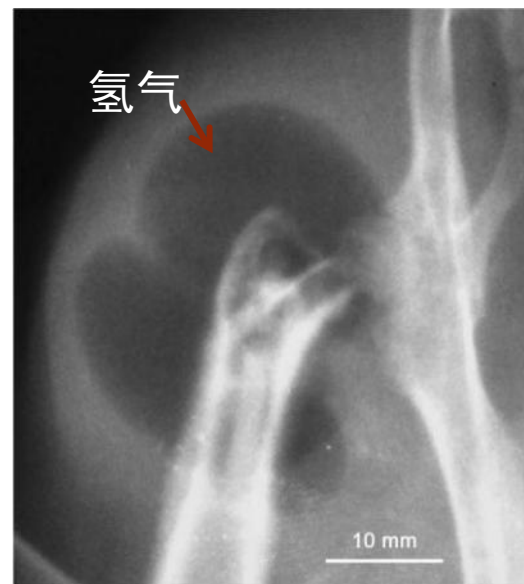
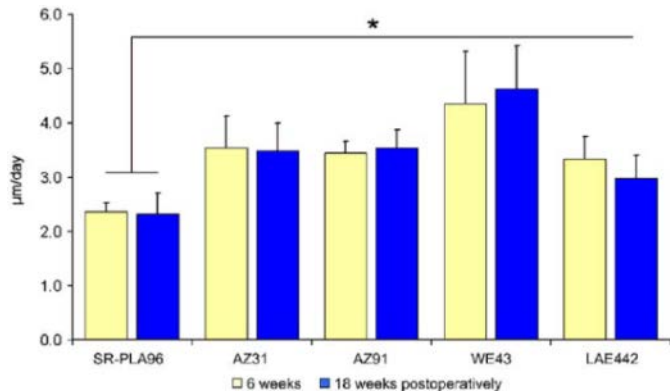
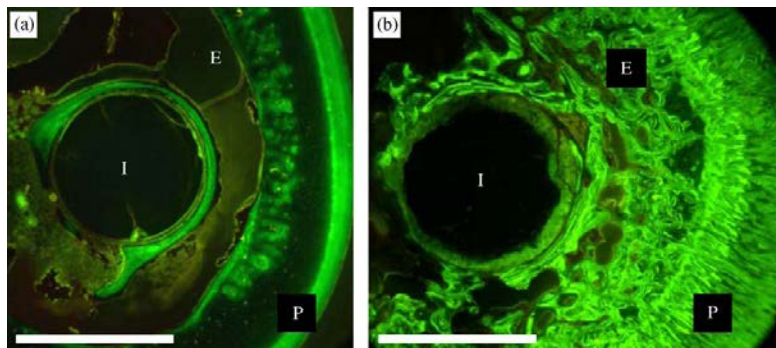


● 商用镁合金生物学评价

Witte F等研究了四种镁合金(AZ31、AZ91、LAE442、WE43)植入到几内亚猪体内后的骨响应:

- (1) 具有促进新生骨组织形成的作用;
- (2) 对动物体没有致敏作用。

问题: 现有镁合金腐蚀过快, 植入1周内均产生了氢气聚集。

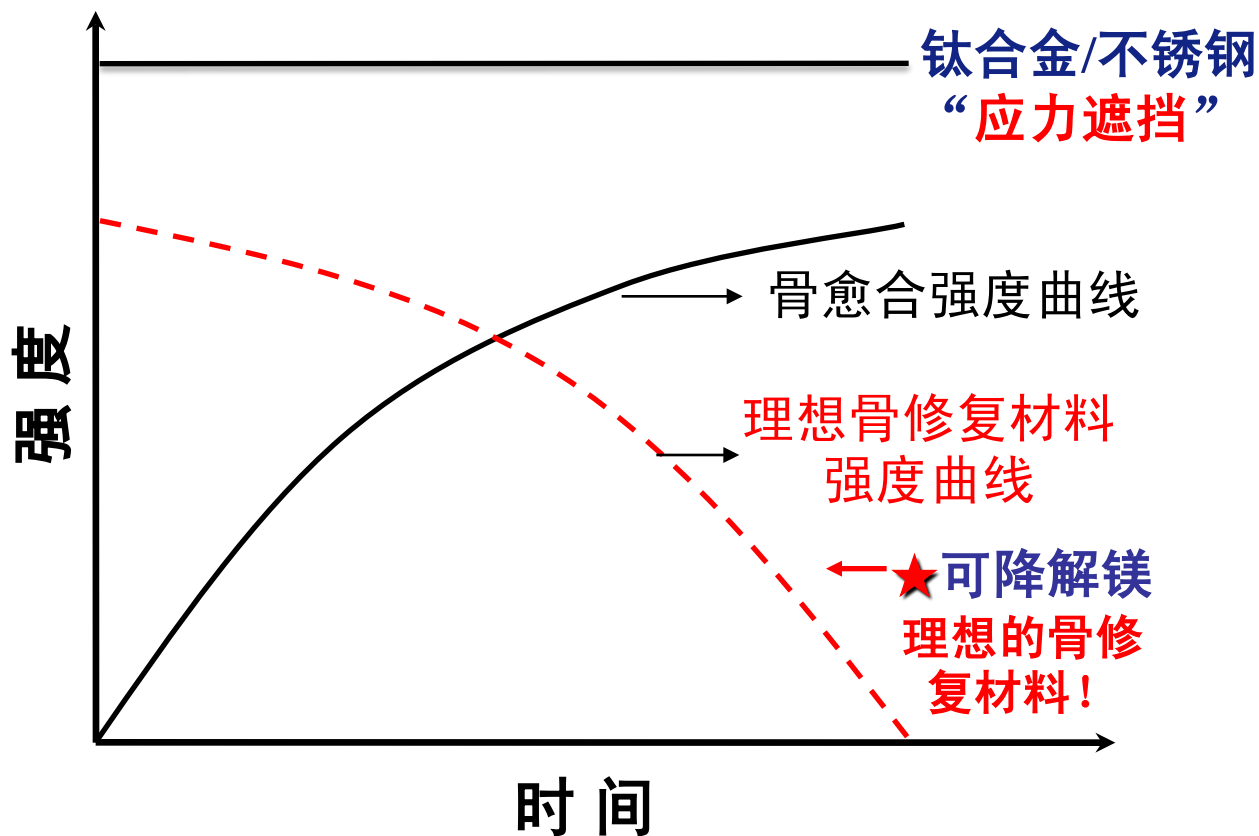
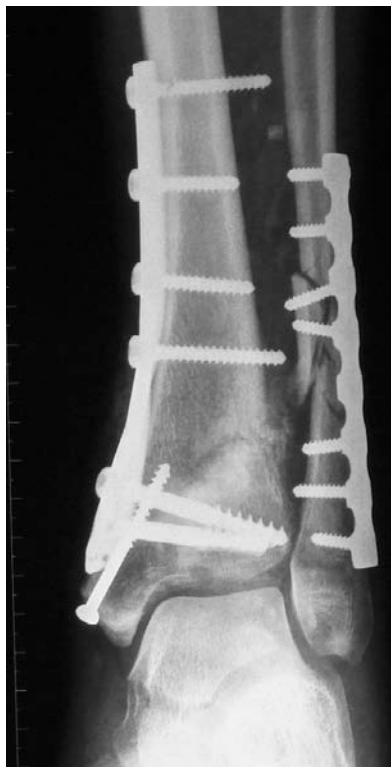


Witte F, *et al.* Biomaterials 26(2005)3557





可降解材料在骨科临床应用意义

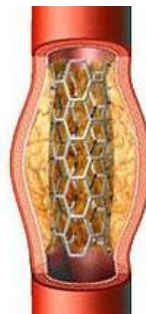


骨修复材料性能要求





(二) 传统血管支架材料临床中的问题

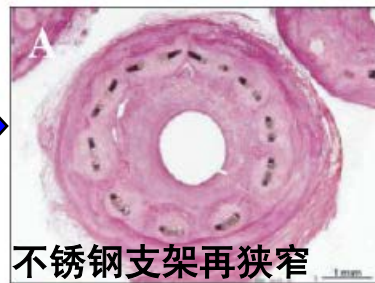


传统金属支架

不可降解，终身存在血管内，易产生炎症导致血栓形成，血管再狭窄率高(20%)

为防血栓，需终身服用抗血小板药物

血管再狭窄后需做血管旁路搭桥，增加患者痛苦和费用



不锈钢支架再狭窄

植入小猪冠状动脉28天后冠状动脉截面染色图

可降解 镁合金支架

具有传统金属支架的血管支撑效果

比传统支架低得多的血管再狭窄率

可体内降解，可多次反复介入治疗



镁合金支架





● 可降解镁基生物材料近年来引起了全世界的关注

-欧盟，2007年启动了一项经费为3000万欧元，为期五年的联合研究项目“Mg-based degradable biomaterials”，目前已将镁合金支架和骨内植物分别应用于人体临床试验。

-美国NSF 2008年批复建立“革命性医用金属材料”国家工程研究中心（ERC-RMB），投资4000万美金用于可降解镁合金为主的新型医用金属材料及植入器件研究。

● 可降解镁基生物材料产业化前景看好

-德国Biotronic公司、美国J&J(强生)、Boston等跨国公司瞄准市场需求，开展相关研发工作。





报告提纲

● 镁合金称为“革命性金属生物材料”

● 生物医用镁合金临床应用中面临的挑战

强韧性匹配、生物安全性、降解可控性

● 应对策略

“合金设计、制备工艺保障、组织结构调控”三位一体

● 上海交通大学医用镁合金研究进展

“高强中塑”——骨内固定件

“高塑中强”——心血管支架

● 结 语



医用镁合金临床应用中面临的挑战

目前报道的镁合金医学应用研究主要集中对现有商用镁合金如Mg-Al 系合金（AZ91、AZ31）、Mg-Zn系合金（ZK60）、Mg-RE系合金（WE43、LAE442）以及工业纯镁等。**存在的不足：**

1. 强韧性不够

(1)对于骨内固定材料—要求“高强度中等塑性”

$$\sigma_{0.2} \geq 300\text{MPa}, \delta \geq 10\%$$

(2)对于心血管支架材料—要求“高塑性中等强度”

$$\sigma_{0.2} \geq 200\text{MPa}, \delta \geq 20\%$$

(Erinc M, et al. *Magnesium Technology* 2009.209-214)

2. 降解速率过快，严重的局部腐蚀，降解行为不可控

要求：模拟体液腐蚀速率：<0.5mm/年，有效服役期3~6个月，均匀腐蚀。

(Erinc M, et al. *Magnesium Technology* 2009.209-214)

3. 生物安全性有待进一步提高

商业镁合金设计时没有考虑生物相容性问题。要求不含有毒元素。



报告提纲

● 镁合金称为“革命性金属生物材料”

● 生物医用镁合金临床应用中面临的挑战

强韧性匹配、生物安全性、降解可控性

● 应对策略

“合金设计、制备工艺保障、组织结构调控”三位一体

● 上海交通大学医用镁合金研究进展

“高强中塑”——骨内固定件

“高塑中强”——心血管支架

均匀腐蚀

● 结 语



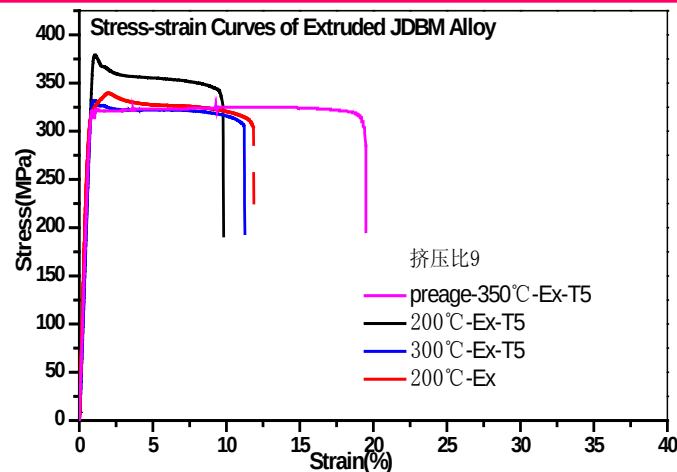
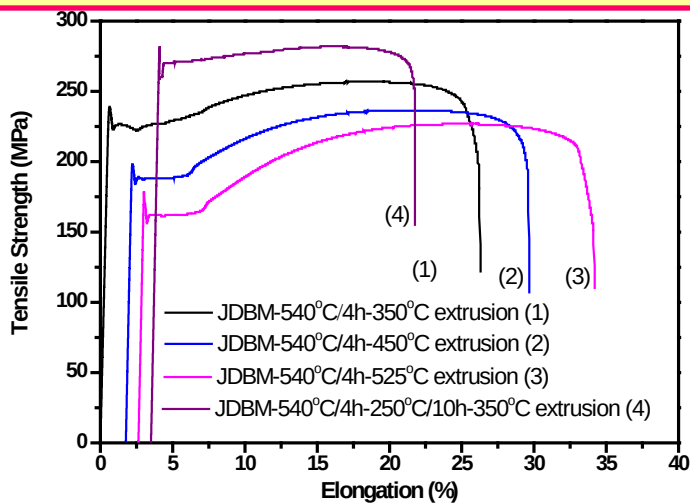


报告提纲

- 可降解医用镁合金称为“革命性金属生物材料”的理由
- 生物医用镁合金临床应用中面临的挑战
 - 强韧性匹配、生物安全性、降解可控性
- 应对策略
 - “合金设计、制备工艺保障、组织结构调控”三位一体
- 上海交通大学医用镁合金研究进展
 - “高强中塑”——骨内植物应用
 - “高塑中强”——心血管支架应用
- 结 语



★研发出了具有高强韧和优异耐蚀性能的专利生物镁合金JDBM

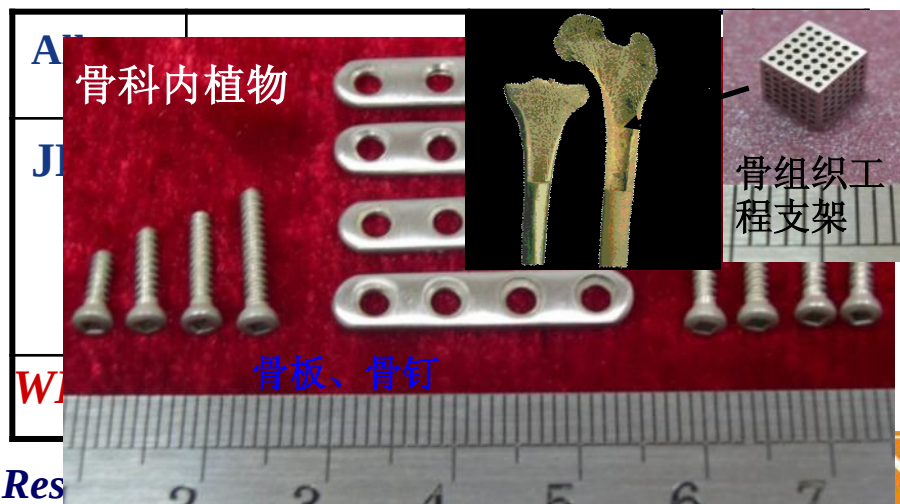
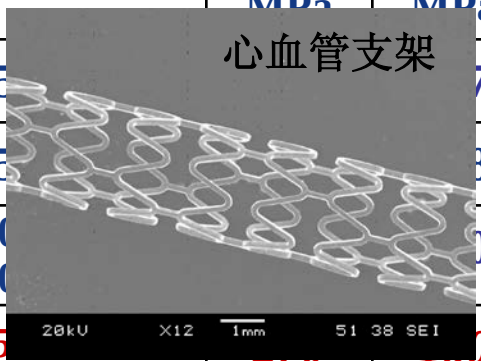


JDBM在不同挤压工艺下的室温拉伸力学性能曲线

高塑性中等强度

高强度中等塑性

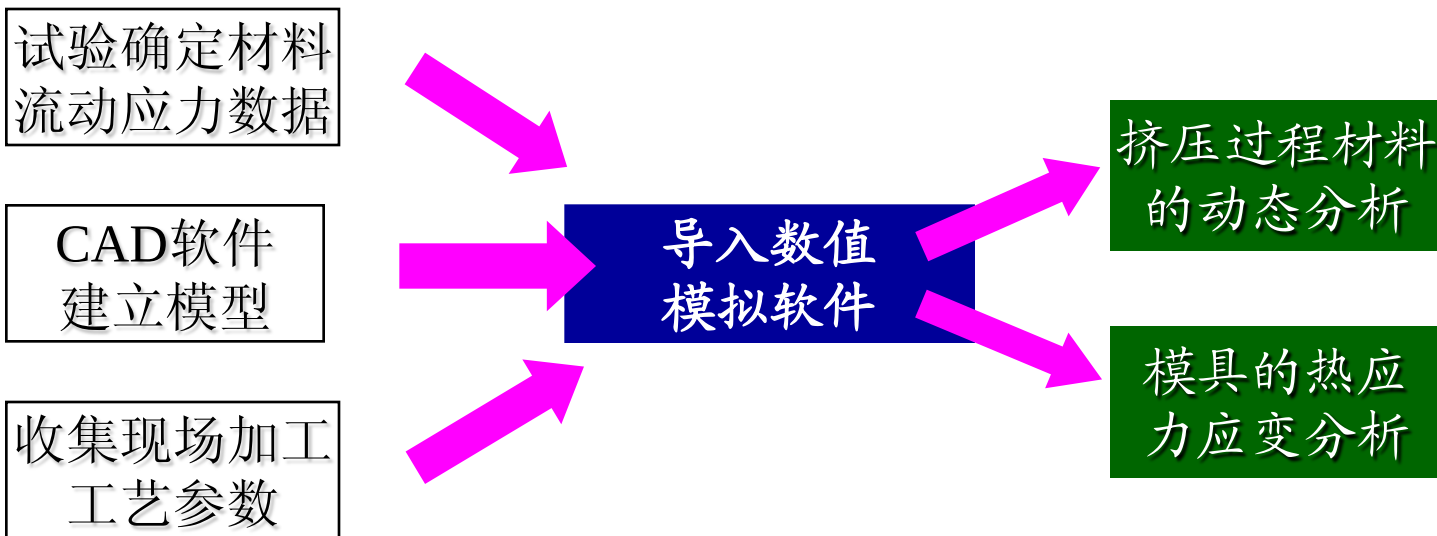
Alloy	Extr. Proc.	σ_b MPa	$\sigma_{0.2}$ MPa	δ (%)
JDBM	350°C	210	170	28
	450°C	230	180	30
	250°C/10h	280	230	21
	350°C/10h	280	230	21
WE43*	450°C	280	230	14





2. 镁合金的变形加工—组织结构调控(II)

★将计算机仿真技术与挤压工艺试验相结合，优化模具设计和挤压工艺参数，获得高性能镁合金型材的挤压工艺。

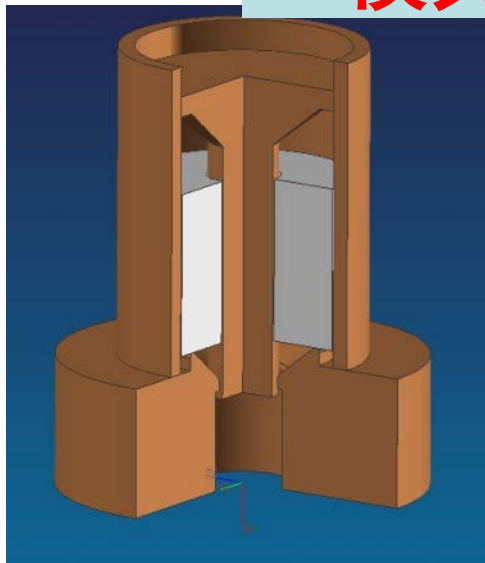


★通过模拟分析挤压过程中材料流动情况，优化模具结构，获得挤压加工图，优化挤压成型工艺。

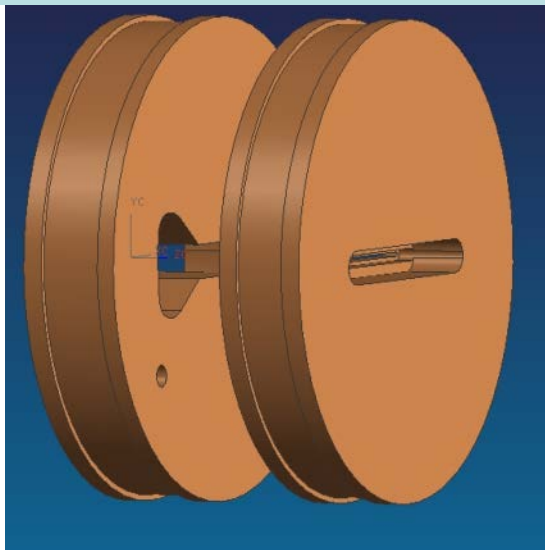




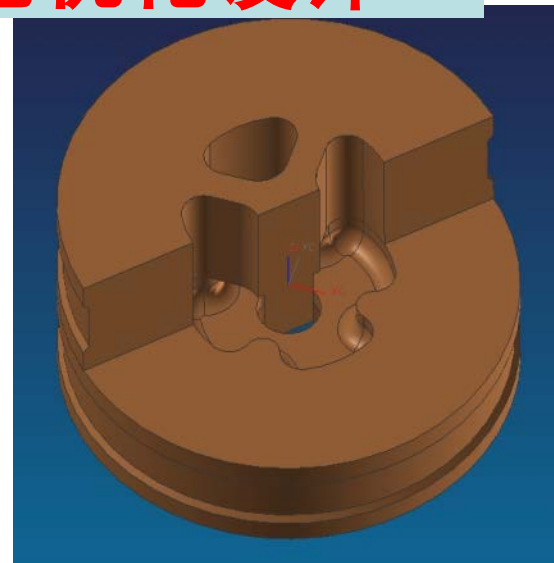
模具设计与挤压工艺优化设计



无缝管模型



平板挤压模

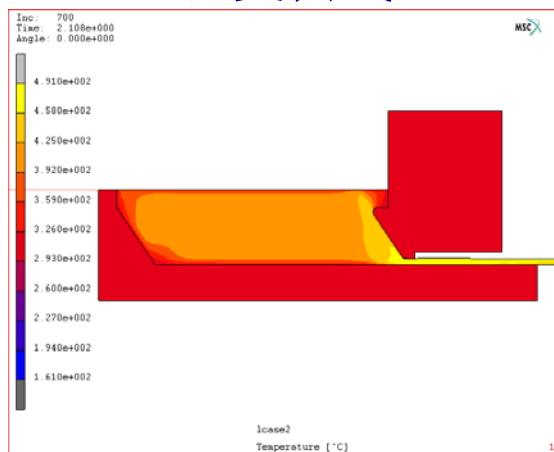
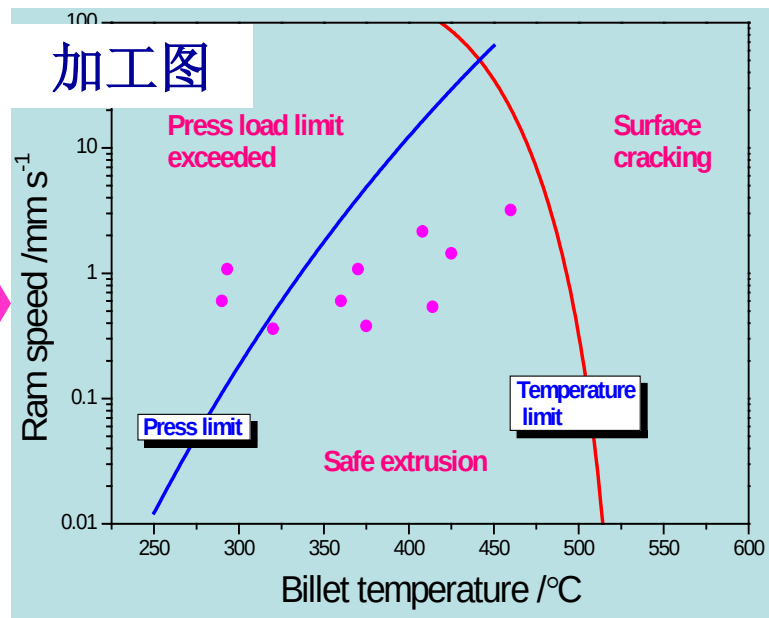
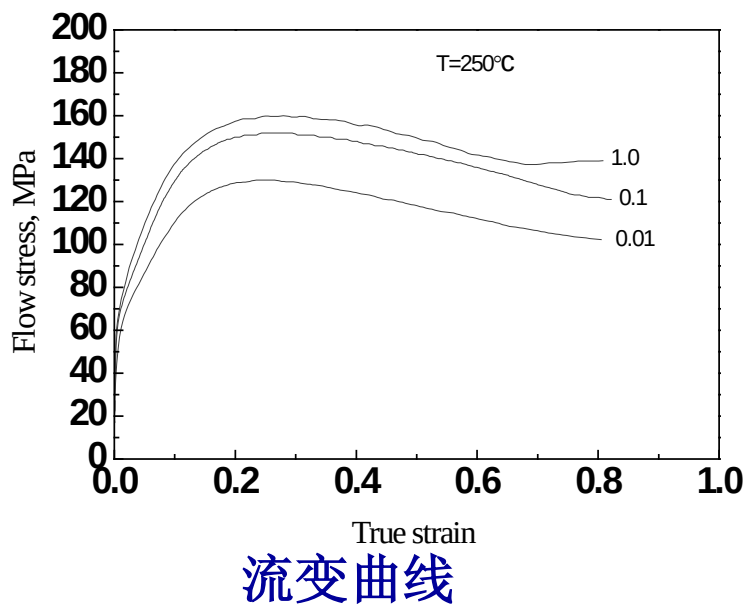


分流挤压模





模具设计与挤压工艺优化



温度场模拟

JDBM优化结果





JDBM合金挤压工艺优化



管 $\phi 8 \times 0.5\text{mm}$



棒 ($\phi 20\text{mm}$)

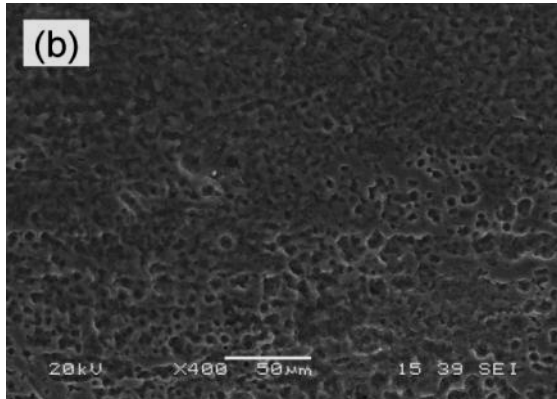
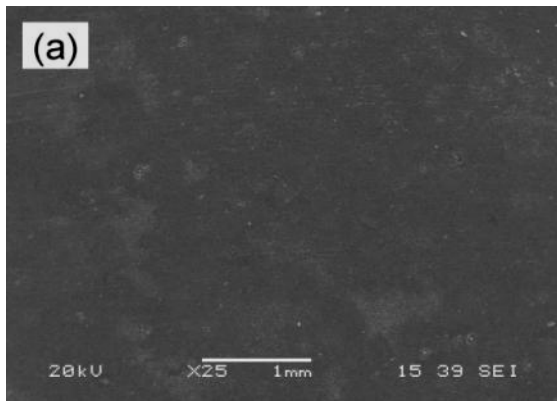


板 ($10 \times 100\text{mm}$)

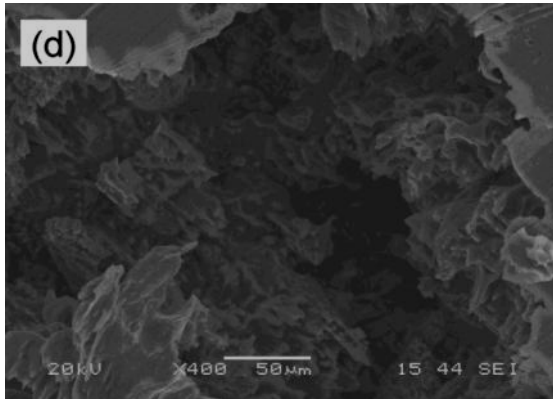
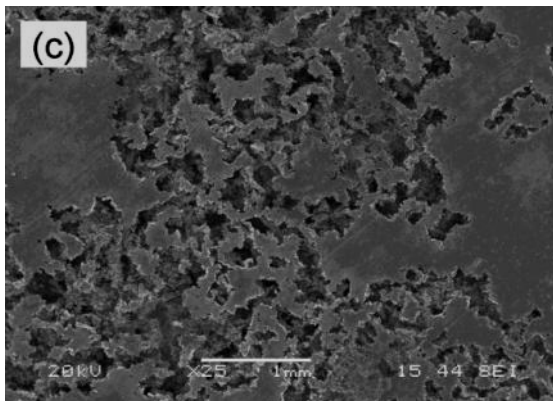


JDBM腐蚀降解行为

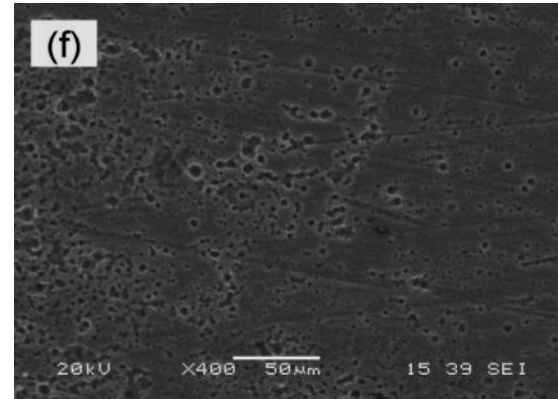
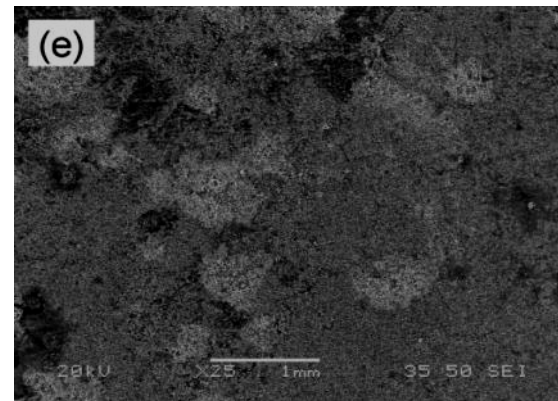
Pure Mg-均匀降解



AZ91D-局部降解



JDBM-均匀降解



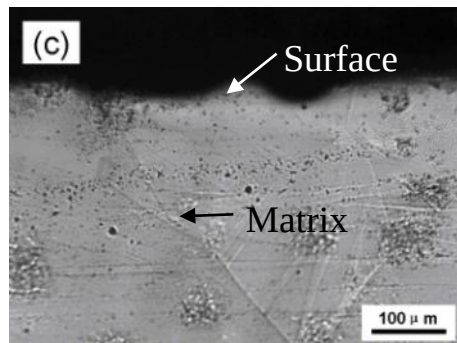
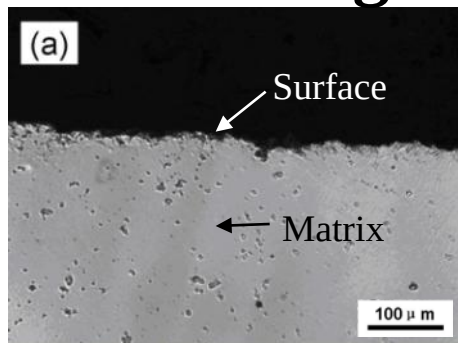
SEM surface micrographs after acid cleaning of the three kinds of materials after immersion in SBF at 37°C for 240 h.

(a, b) Mg(99.99%); (c, d) AZ91D; (e, f) JDBM

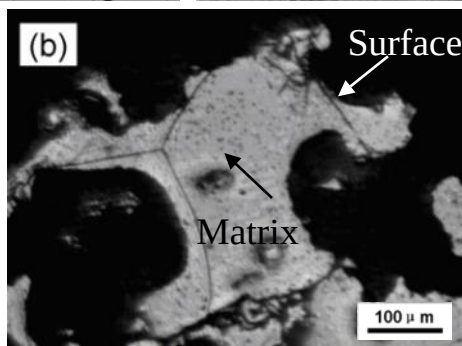
Immersion Test in SBF solution

Pure Mg

JDBM

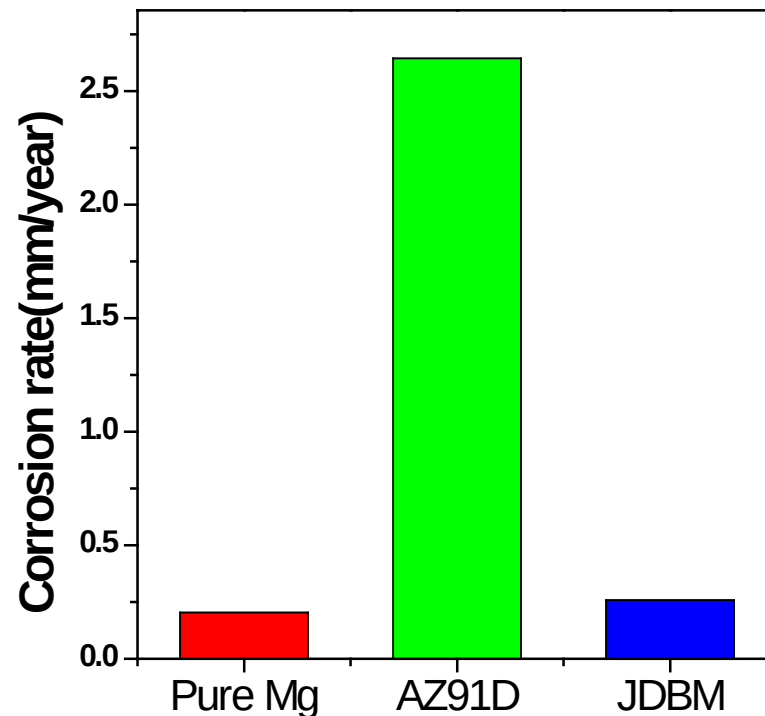


AZ91D



Corrosion Section Morphologies of 3 alloys after immersion in SBF at 37°C for 240 h.

(a) Mg (b) AZ91D (c) JDBM



Corrosion rate:

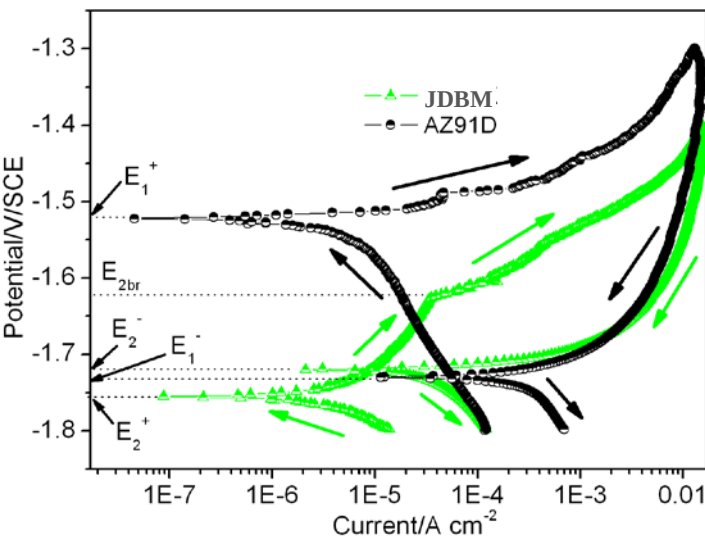
$V=86.7W/pAT$

Mg 0.20mm/year

JDBM 0.25mm/year

AZ91D 2.64mm/year

Localized & Uniform Corrosion



Cyclic Polarization

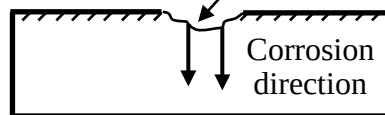
L.Mao, G.Yuan, Mater Letters, in press

a₁) Initial corrosion stage of AZ91D

Non-corroded region Corroded region

$$E_1^+ = -1.52V$$

$$E_1^- = -1.73V$$



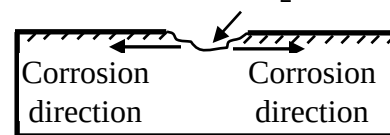
$$E_1^+ > E_1^-$$

(b₁) Initial corrosion stage of JDBM

Non-corroded region Corroded region

$$E_2^+ = -1.75V$$

$$E_2^- = -1.72V$$



$$E_2^+ < E_2^-$$

a₂) Long time corrosion on AZ91D

Narrow & deep
Corrosion Pit



b₂) Long time corrosion on JDBM

Broad & shallow
Corrosion region

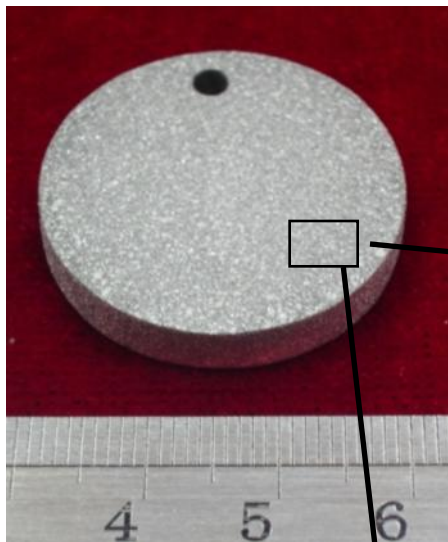


Fig. Schematic of the corrosion progress on JDBM and AZ91D

★通过合金设计和组织调控，可实现医用镁合金的均匀腐蚀，从而实现降解行为可控。



★开发出了具有生物活性的高粘结力的Ca-P涂层技术



Element	Wt%	At%
OK	44.66	64.32
PK	22.85	17.00
CaK	32.50	18.68
Matrix	Correction	ZAF

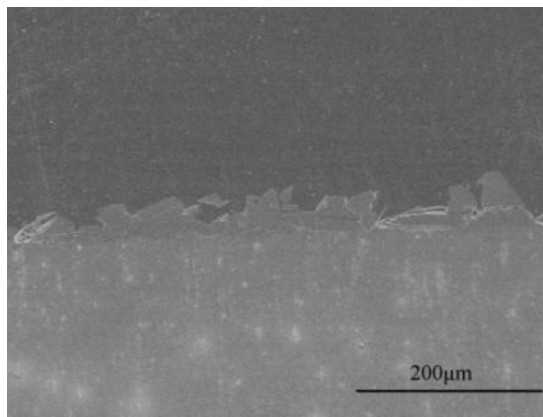
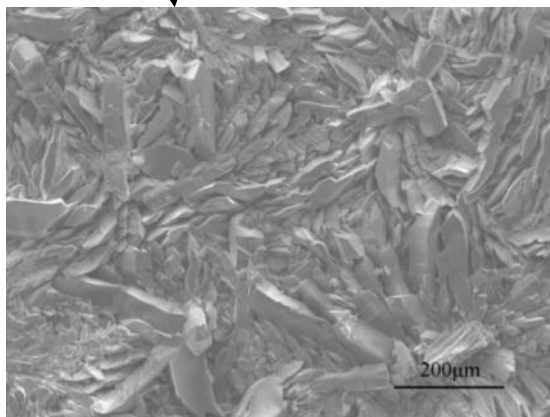
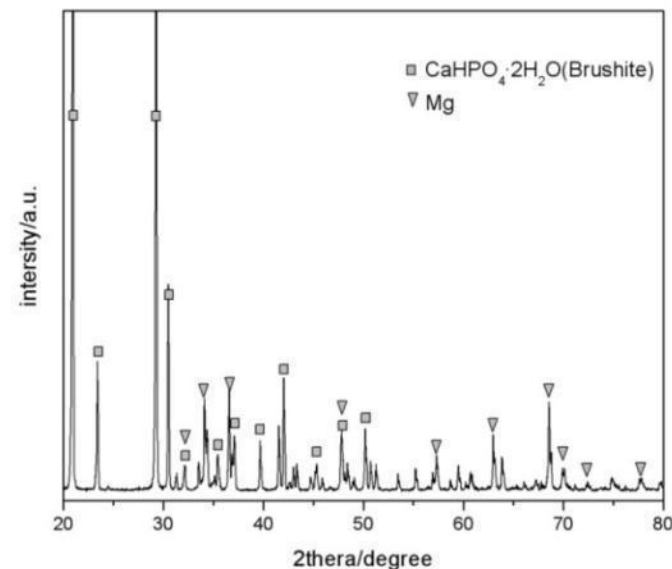
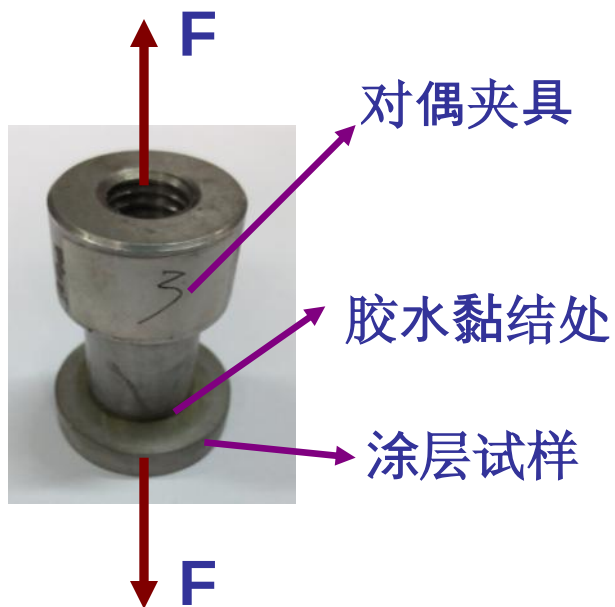


Fig.3. SEM images of (a) Ca-P coating, (b) cross-section of Ca-P coating



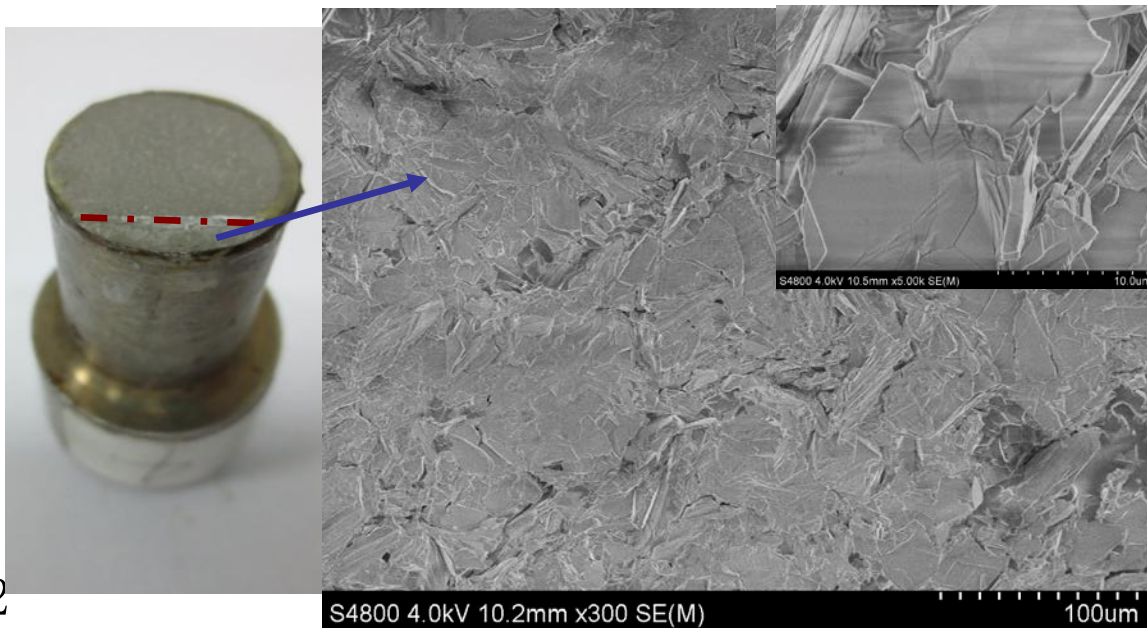


可降解Ca-P涂层粘结力



执行标准 GB/T 13936-92

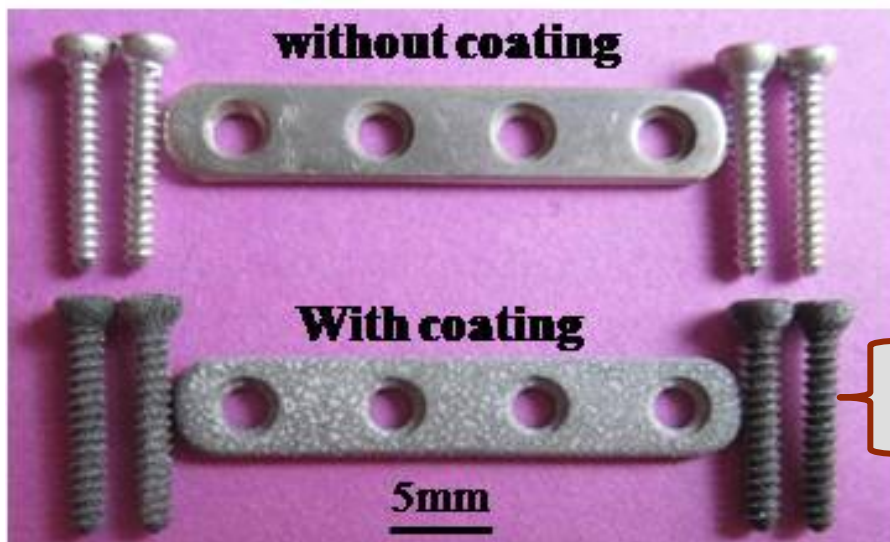
粘接尺寸 直径18 mm



结合强度=最大拉力/粘结面积

★ Fracture occurred inside the coating,
coating bonding strength with substrate >10MPa





- 1. 调节降解速度
- 2. 提高生物相容性（溶血）

The general morphology of Mg alloy plates and screws.





MC3T3细胞粘附增殖情况

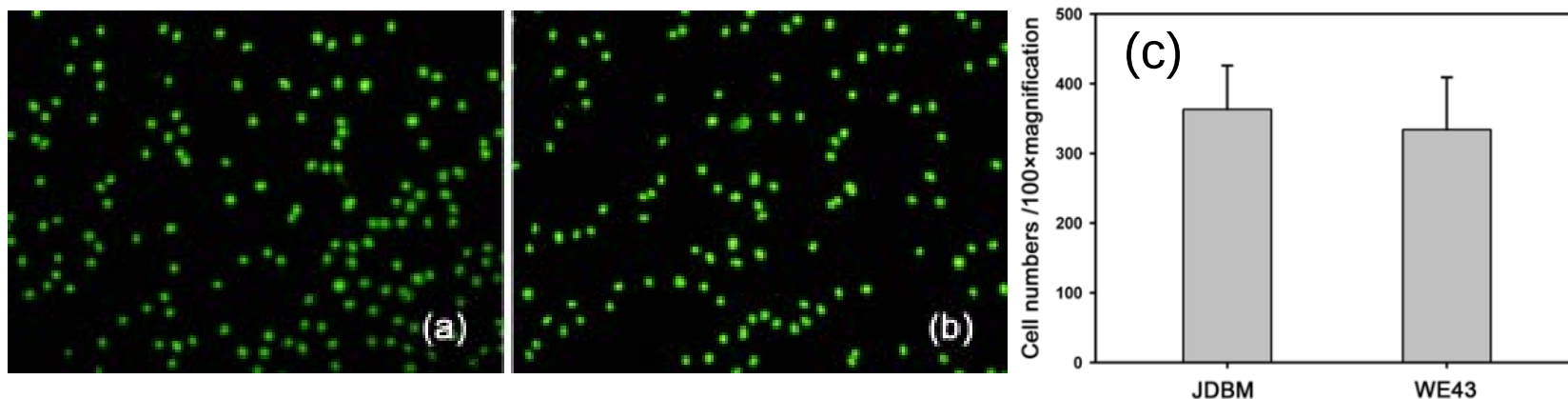


Fig. 镁合金表面MC3T3培养24h的钙黄绿素染色情况
(a) JDBM, (b)WE43; (c)100倍视野的细胞数。

★ JDBM镁合金的细胞相容性优于欧洲临床试验的
WE43(Mg-4Y-3.5RE-0.5Zr)镁合金





Quantitative realtime PCR

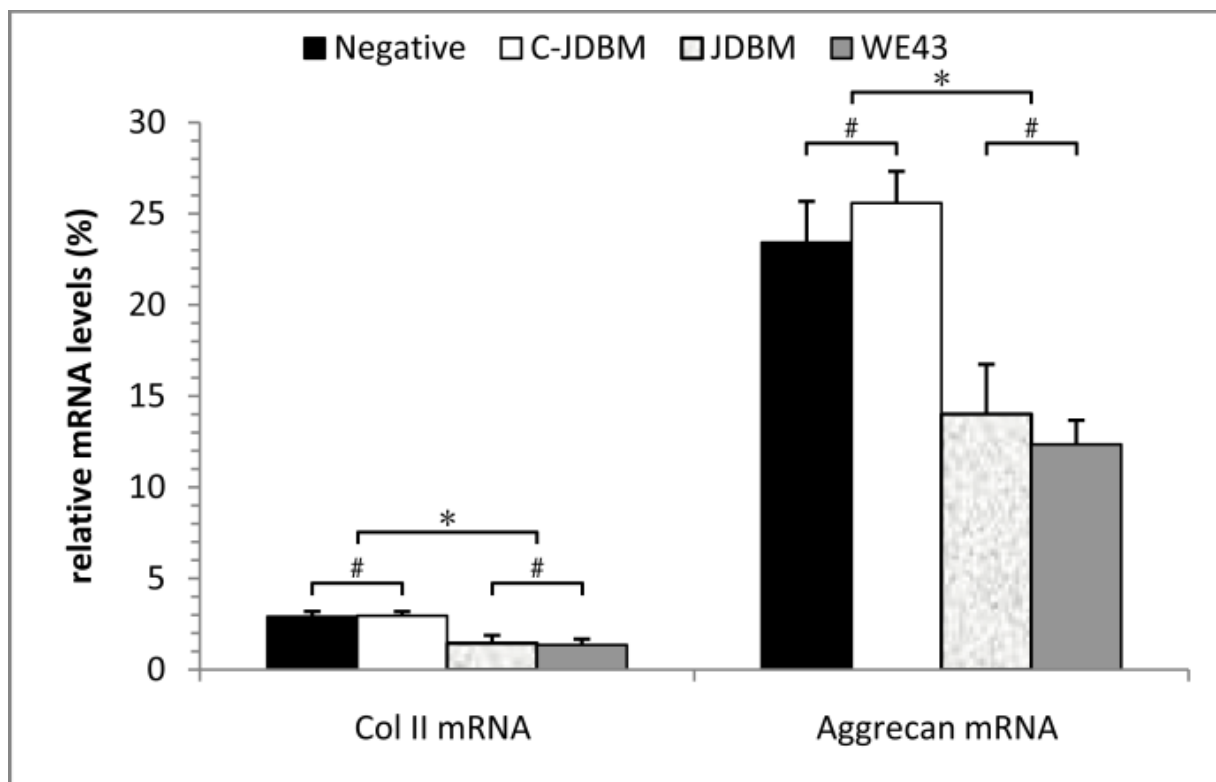


Fig. The relative expression content of chondrocytes' Aggreacan and Col II mRNA after 7 days incubation with JDBM, C-JDBM, and WE43 extracts and DMEM/F12 (Negative control).

★相对高的蛋白多糖和II型胶原蛋白mRNA表达含量表明Ca-P涂层能够上调软骨特异性基因的表达，即提高了JDBM的生物相容性。





Blood compatibility- Hemolysis assay

Sample	Standard	Evaluation criteria	Test results	Conclusion
Mg	GB/T16886.4-2003	HR should be <5%	60.2	Not meet requirement
AZ91D	GB/T16886.4-2003	HR should be <5%	72.4%	Not meet requirement
JDBM	GB/T16886.4-2003	HR should be <5%	47.9%	Not Meet requirement
C-JDBM	GB/T16886.4-2003	HR should be <5%	0.8%	Meet requirement

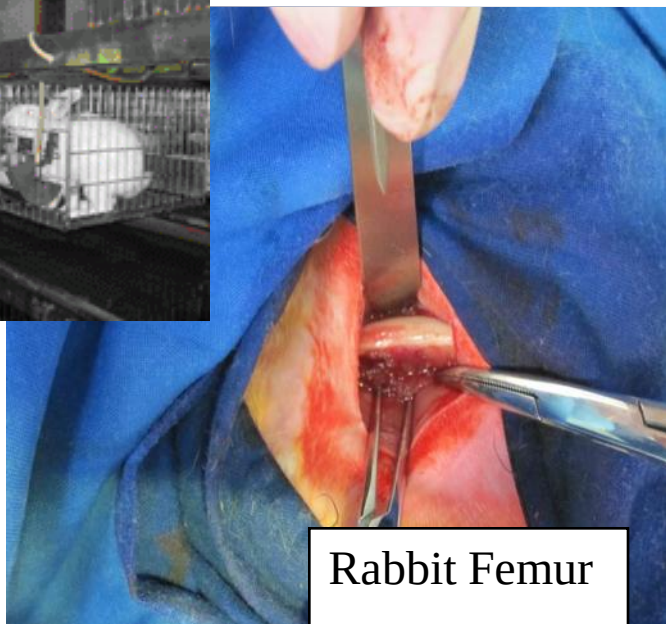
$$HR(\%) = [(D_t - D_n) / (D_p - D_n)] \times 100\%$$

where D_t is the absorbance of the testing sample, and D_n and D_p are the negative control (5ml normal saline + 0.1ml diluted anticoagulant-whole blood) and the absorbance of the positive control (5ml pure water + 0.1ml diluted anticoagulant-whole blood), respectively.





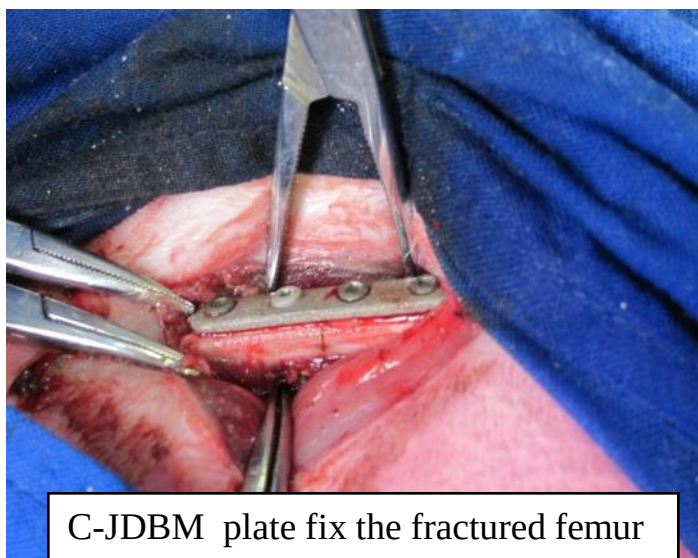
骨内植物动物体内试验



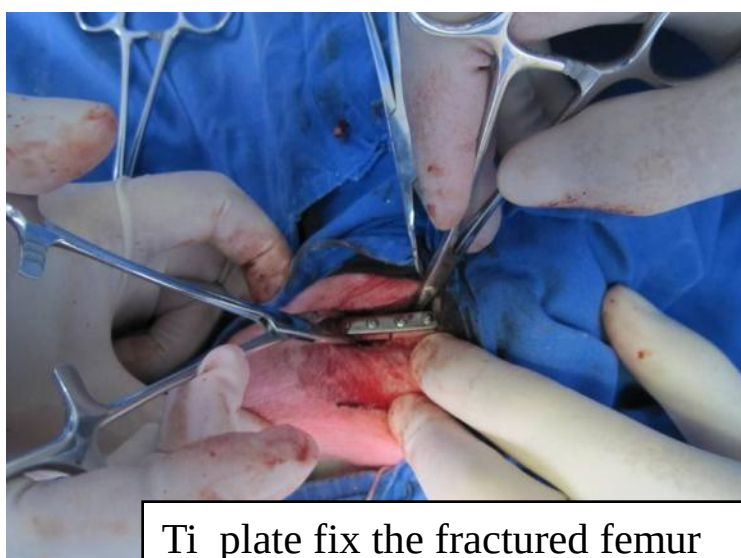
Rabbit Femur



JDBM plate fix the fractured femur



C-JDBM plate fix the fractured femur

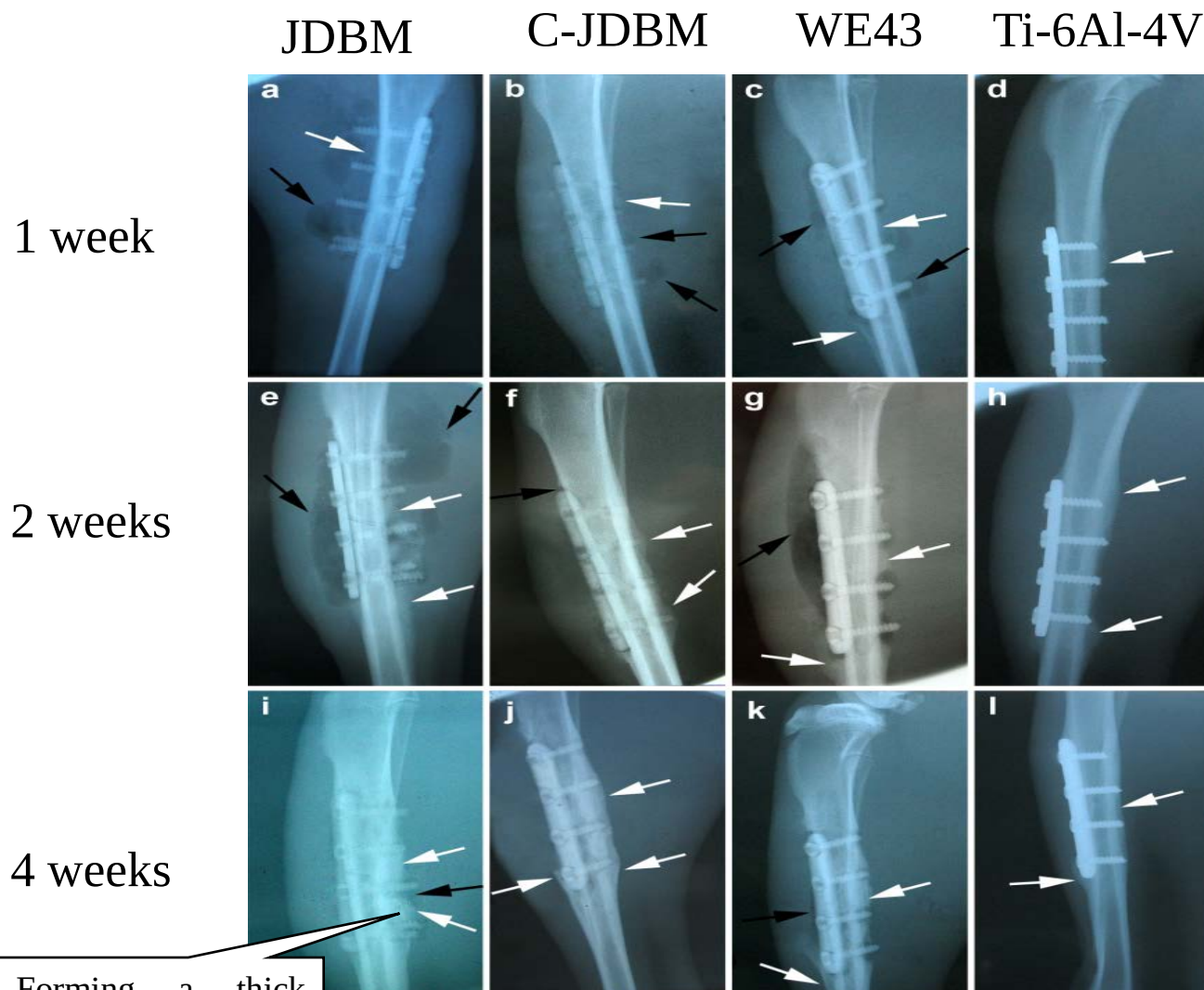


Ti plate fix the fractured femur



JDBM对骨损伤修复的功效性初步评价

Evaluation of bone-injury repair of JDBM implant



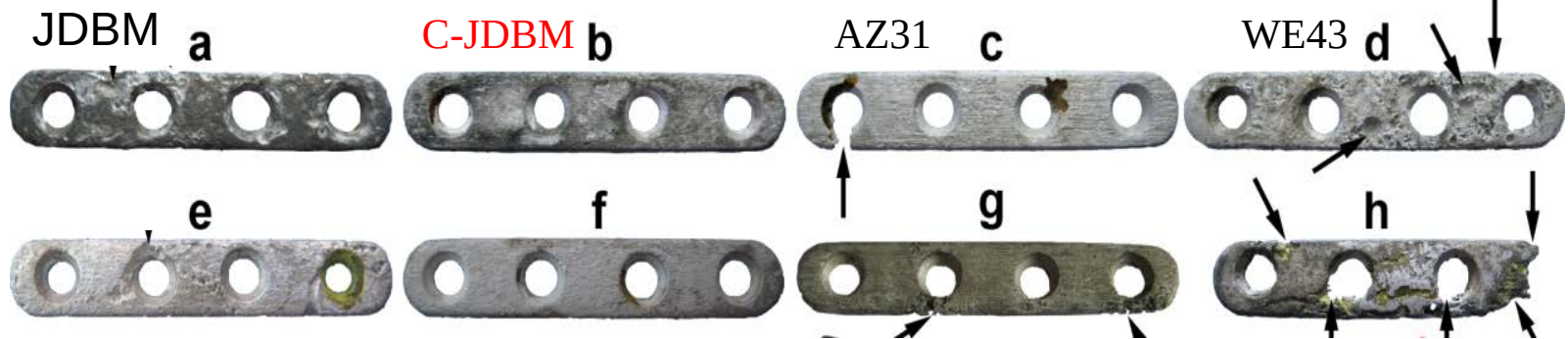
★Mg alloy promoted the formation of bone callus and benefit to bone recover. Ca-P coating slow down its degradation rate and reduce release of H₂

Forming a thick layer of bone callus in four weeks



In vivo degradation 18 weeks post-implantation

In Vivo
18weeks



In Vitro
18weeks

Summary of remaining mechanical properties of Mg alloy plates.

Mg alloys plates		Remaining bending strength (%)
In vitro 18weeks	AZ31	55.29
	WE43	40.44
	C-JDBM	77.31
	JDBM	62.98
In vivo 18weeks	AZ31	47.06
	WE43	37.38
	C-JDBM	70.30
	JDBM	51.72

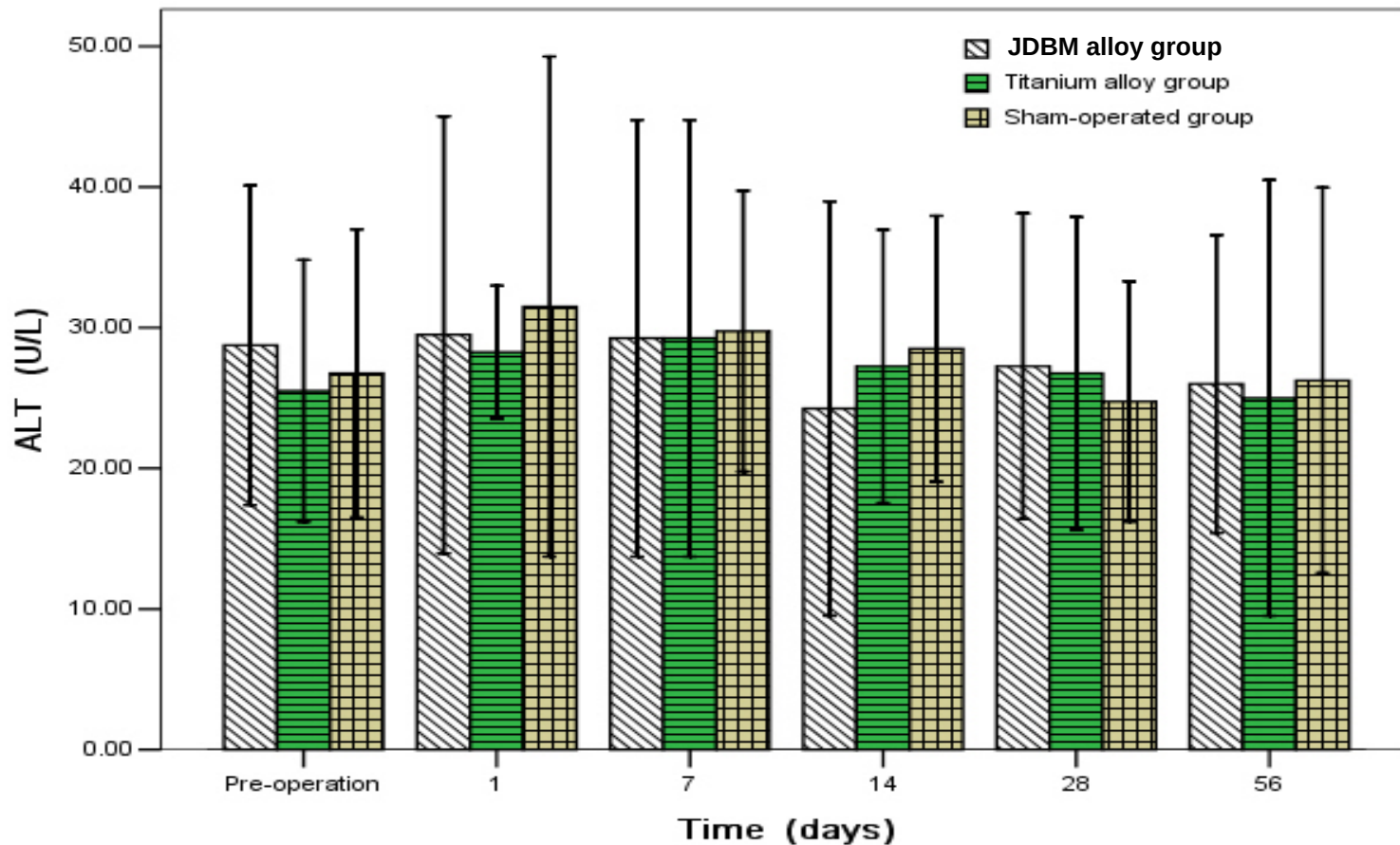




In vivo test--biocompatibility

● Liver Function Evaluation--正常

Serum alanine transaminase (ALT) before and after implantation in each group.

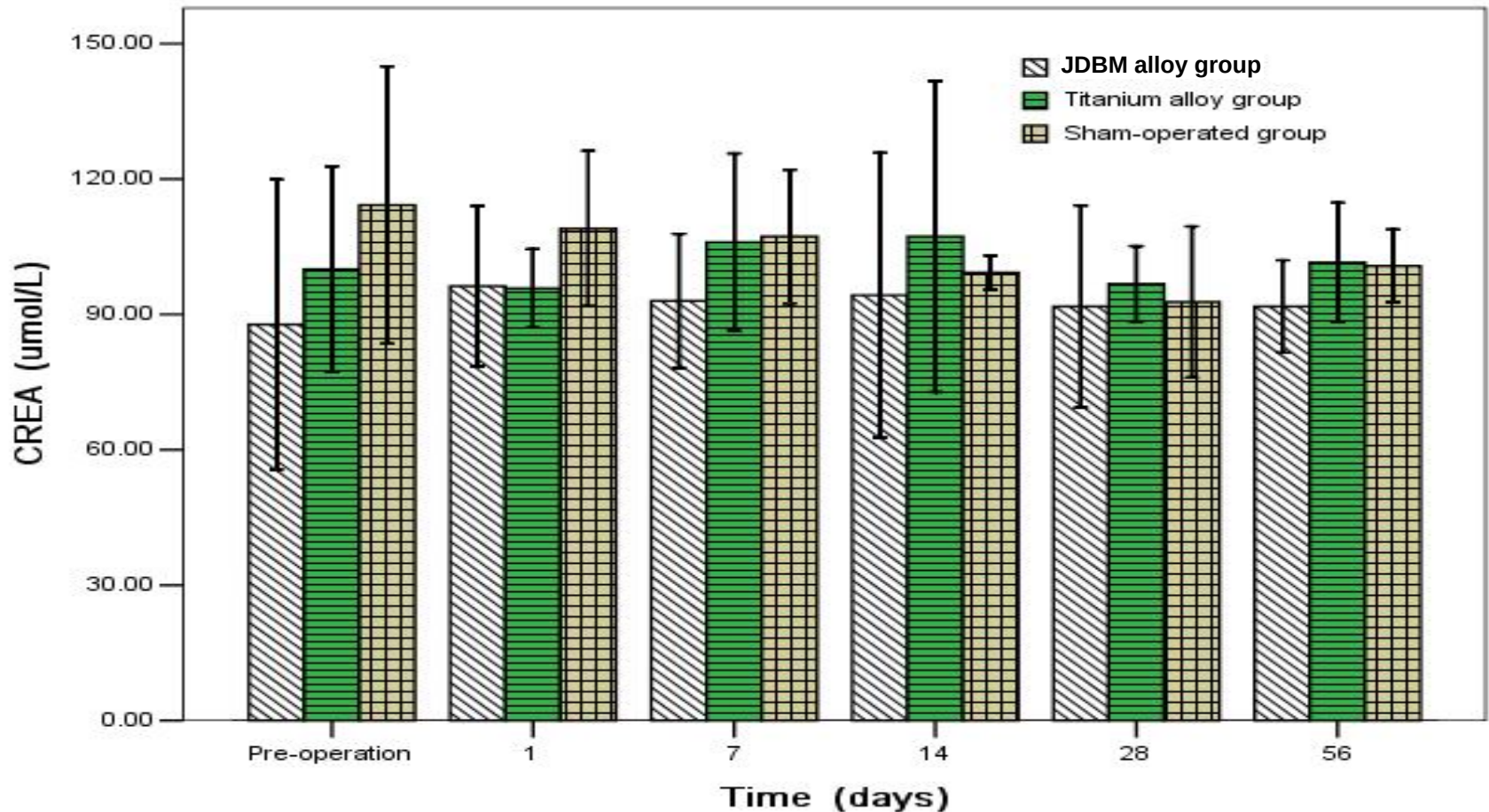




In vivo test---biocompatibility

●Kidney Function evaluation--正常

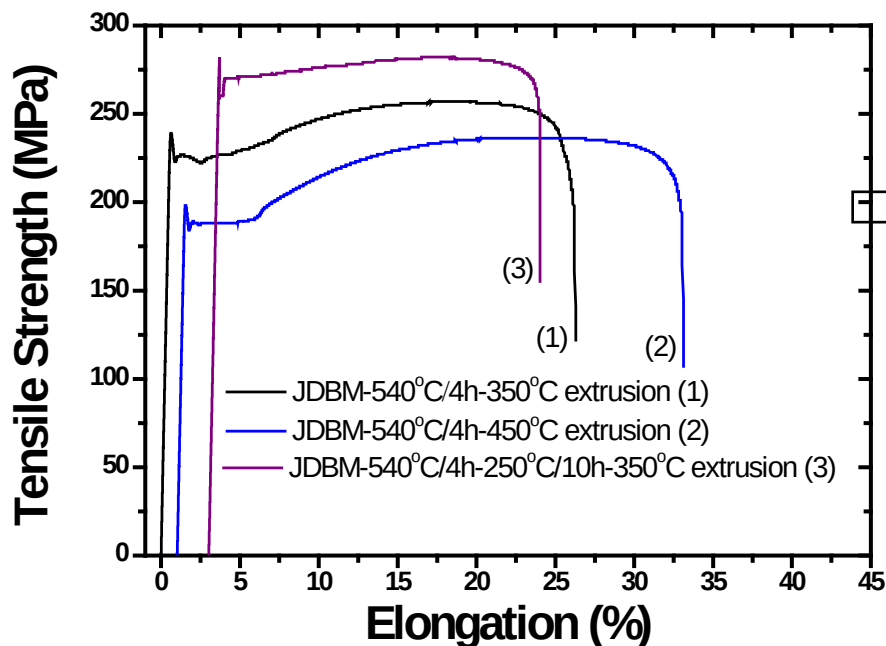
Serum creatinine (CREA) before and after implantation in each group





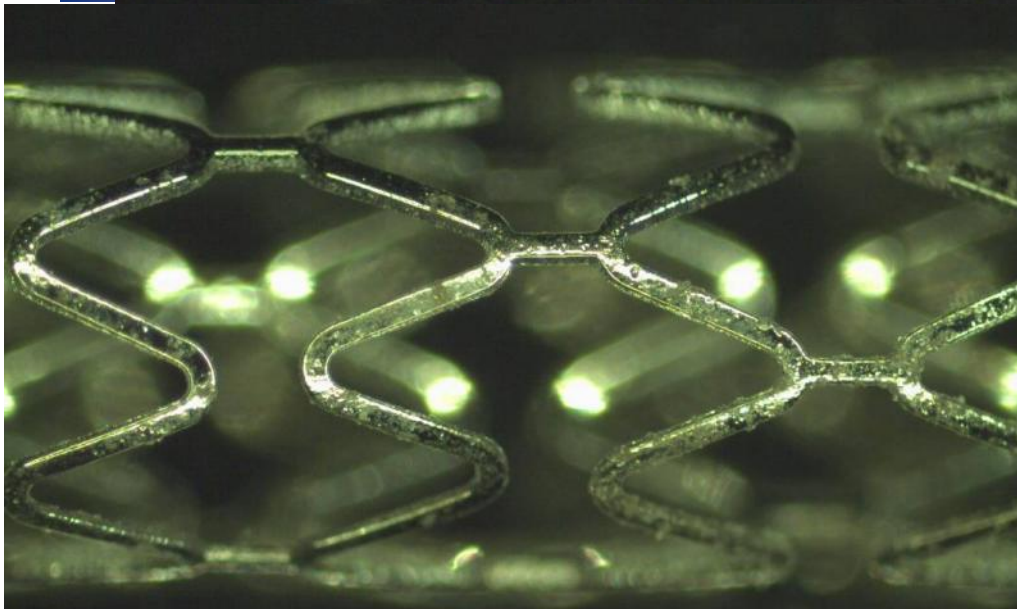
二、可降解镁合金血管支架的研发

★研发了“高塑中强”JDBM 支架

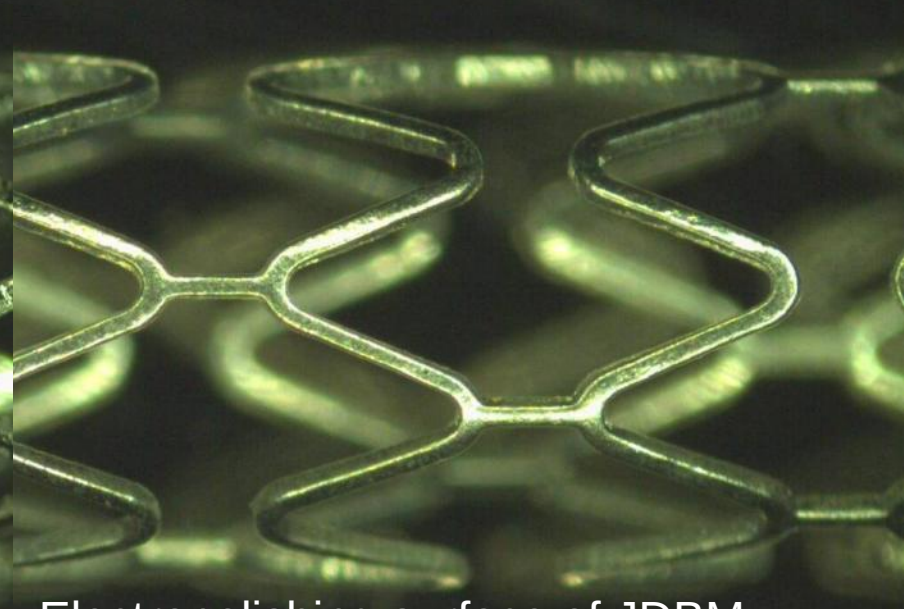


Alloy	Extr. Proc.	σ_b MPa	$\sigma_{0.2}$ MPa	δ (%)
JDBM	350°C-Ex	252	227	28
	450°C-Ex	238	188	30
	250°C/10h- 350°C-Ex	282	260	21
WE43*	450°C-Ex	270	180	14





Electropolishing surface of AZ31 stents showed micro-pit.
(局部点腐蚀)



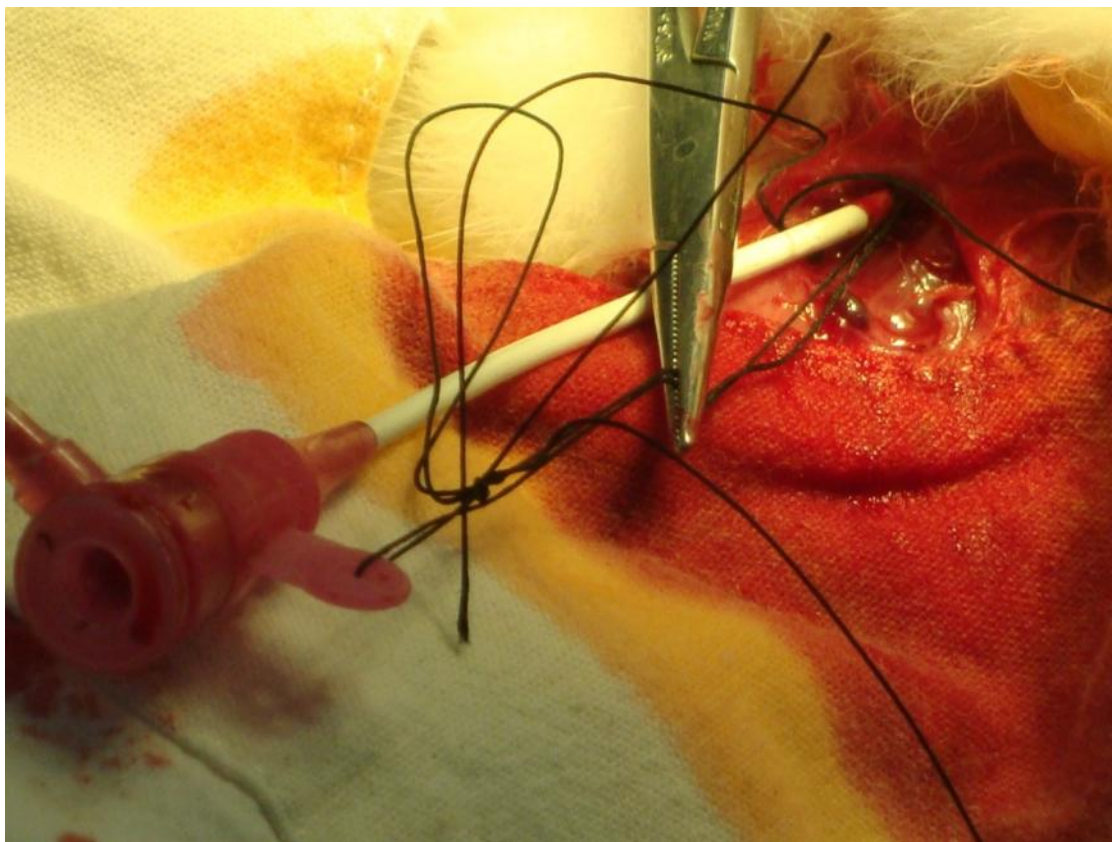
Electropolishing surface of JDBM stents showed smoothness.
(均匀腐蚀)

JDBM stent (strut thickness: $120\mu\text{m}$)

- ★ Radial strength of JDBM stent reached 85KPa, meets the requirements.
- ★ JDBM stent showed lower corrosion rate than that of WE43.
- ★ JDBM stent showed favorable uniform degradation mode



支架植入动物试验



JDBM stent was implanted into NZ rabbit's abdominal artery
Adult NZ rabbit, weight: 3Kg.

家兔颈动脉分离后置入4F动脉鞘管，
经鞘管行支架植入术



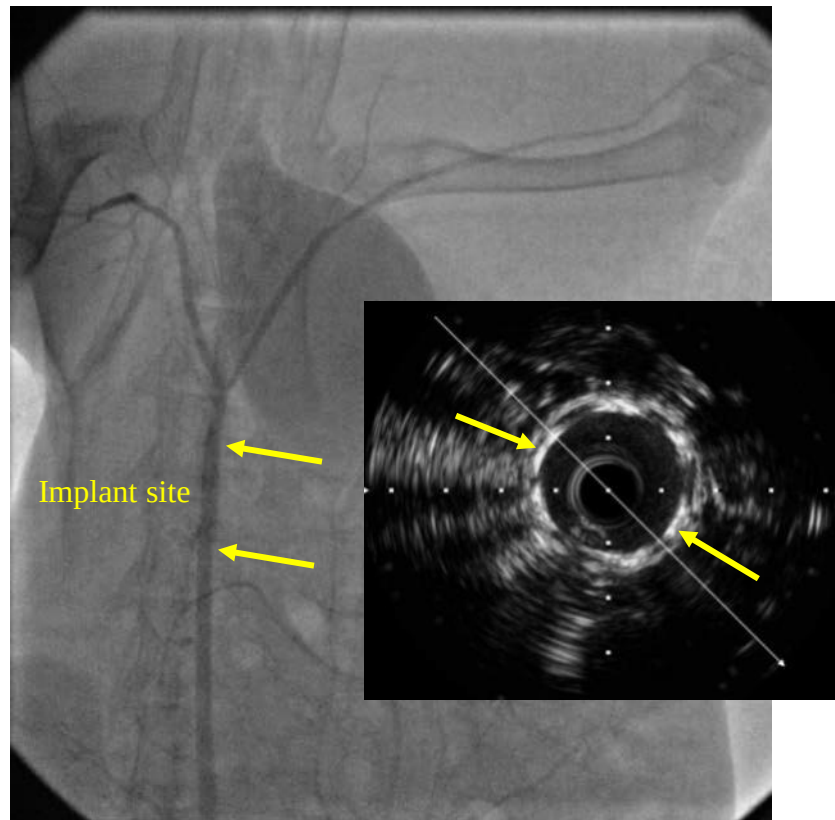


Post Implantation



Fluoroscopy immediately after implantation of JDBM stent. The implantation balloon is still in place, indicating the position of the implanted stent.

兔腹主动脉支架植入术：
支架球囊扩张释放



Postinterventional angiographic and intravascular ultrasound (IVUS) showed complete expansion of JDBM stent and it was well apposed to the vessel wall, without instant recoil and fracture.

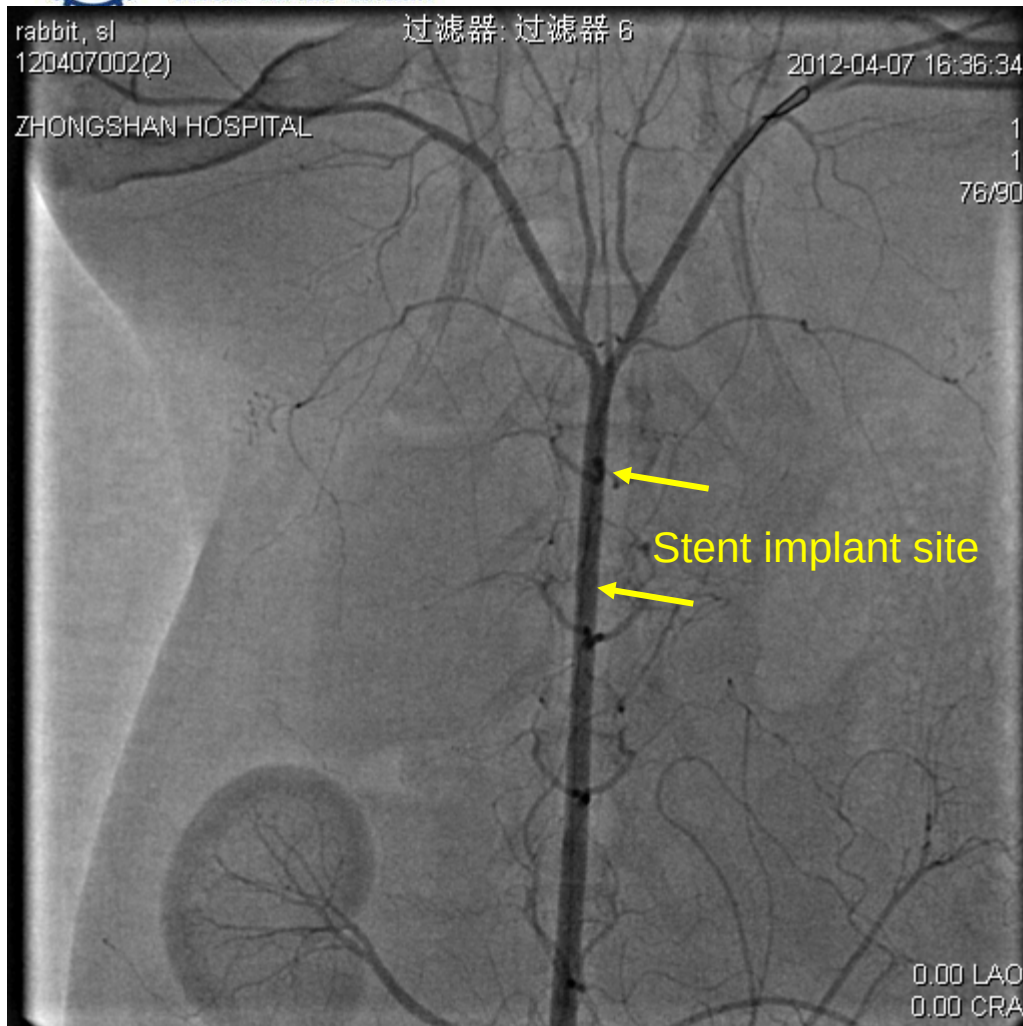
支架球囊释放后造影提示支架扩张完全

G. Yuan et al, unpublished work



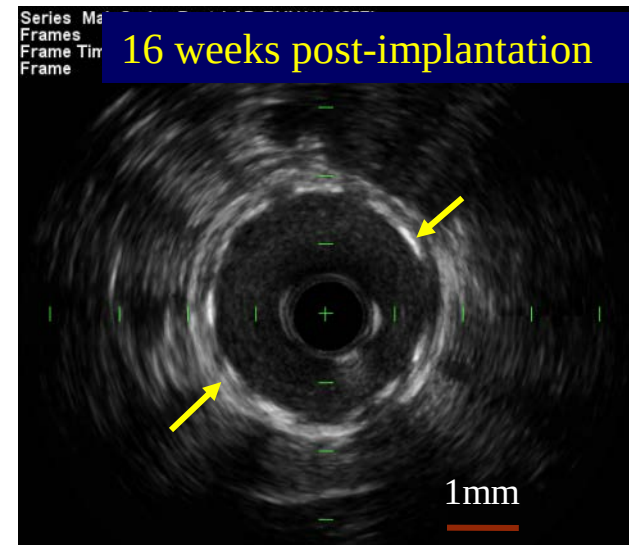
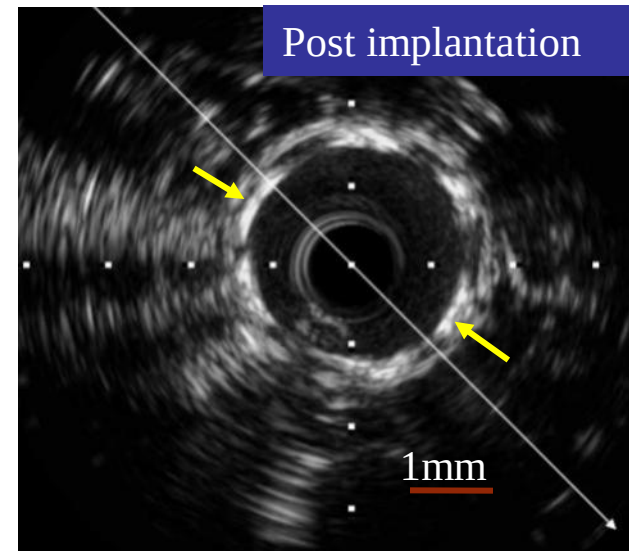


16 weeks post-implantation



Angiographic images of 16 weeks post-implantation showed good patency of vessels, without thrombosis and restenosis.

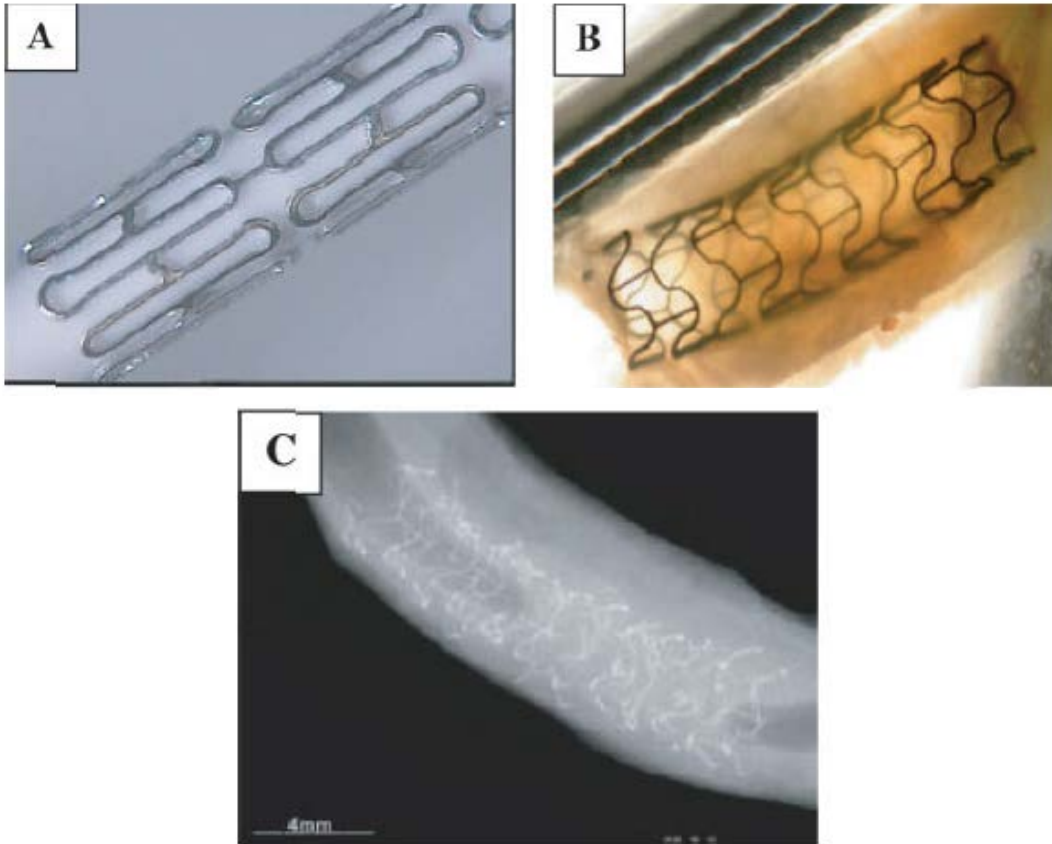
G. Yuan et al, unpublished work



IVUS at 16w's follow-up showed that stent kept good apposition to the vessel wall and no elastic recoil compared to post-implantation.

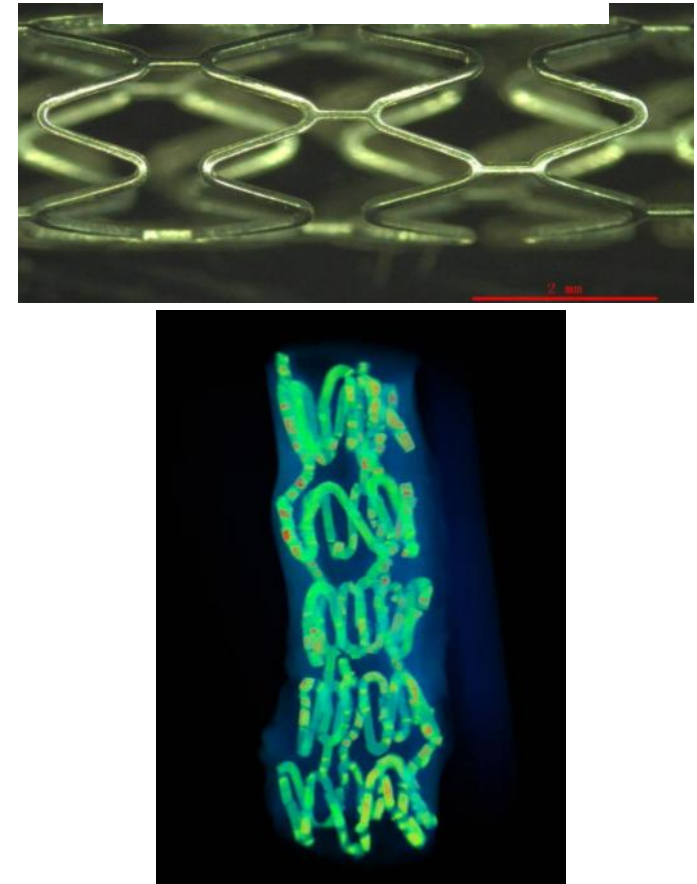


BiotroniK Stent



R.Waksman, Catheterization and
Cardiovascular Interventions 68:607(2006)

JDBM stent



Micro-CT of JDBM stent 16 weeks post-implantation in rabbit coronary artery, indicating a basic mechanical integrity

G. Yuan et al, unpublished work





结束语

- ④ 医用镁合金临床应用面临的“**强韧性、生物安全性、降解可控性**”三大关键科学问题可通过“**合金设计、制备工艺保障、组织结构调控**”三位一体的措施获得解决。
- ④ 上海交大成功开发了“**高强度中等塑性**”、“**高塑性中等强度**”的生物医用镁合金JDBM系列，该合金系列显示出了良好的“**强韧性匹配**”、优异的**耐均匀腐蚀性能**和良好的**生物相容性**。可望在骨内固定和心血管支架等领域获得应用。





上海交通大学

Shanghai Jiao Tong University

研究单位

研究单位：上海交通大学轻合金精密成型国家工程研究中心（NERC - LAF）



轻合金精密成型国家工程研究中心：研究领域包括生物镁合金材料在内的高性能镁合金材料设计、制备和加工技术、镁合金表面防腐等。本团队先后入选2006年国防科工委创新团队，2007年教育部创新团队，2008年科技部创新团队。



上海交通大学

Shanghai Jiao Tong University

工作条件（设备）

生物医用材料实验设备



生物材料医用净化室



百级净化台



细胞培养箱



高压蒸气灭菌器



荧光倒置生物显微镜



精密PH自动测试仪



高速冷冻离心机



上海交通大学

Shanghai Jiao Tong University

工作条件（设备）

生物医用材料评价设备



酶标仪



三通道实时荧光定量PCR仪 & 全自动智能成像系统



紫外可见分光光度计



核酸蛋白测定仪



零下80度深冷冰箱



❖ 可降解镁基生物材料优化设计及器件研制

- 生物镁合金的成分优化设计与制备技术研究
- 生物镁合金的机械性能与强韧化机制研究
- 生物镁合金材料植入器件结构优化设计

❖ 医用镁合金降解行为及其调控技术研究

- 研究生物镁合金的电化学腐蚀机理
- 生物镁合金在生物体环境下的力学性能衰减规律研究
- 表面复合改性医用镁合金的降解可控性研究

❖ 镁基生物材料在骨内植物的应用基础研究

- 镁基生物材料在骨环境下的生物降解规律
- 镁基生物材料在骨环境下的骨组织应答机制
- 可降解镁基生物材料的生物安全性研究

❖ 镁基生物材料在心血管支架临床的应用基础研究

- 镁合金支架的生物相容性及其载药涂层的研究
- 镁合金材料与血管组织尤其是内皮的交互作用的分子水平研究
- 可降解镁合金心血管支架安全性和有效性验证

❖ 其他方面：可降解镁材料在神经修复等领域应用研究



报告完毕，欢迎合作！

gyyuan@sjtu.edu.cn

021-34203051(O)

18616027660

