

第三届医疗植入介入体创新技术高峰论坛

骨植入涂层材料的研究和应用

郑学斌

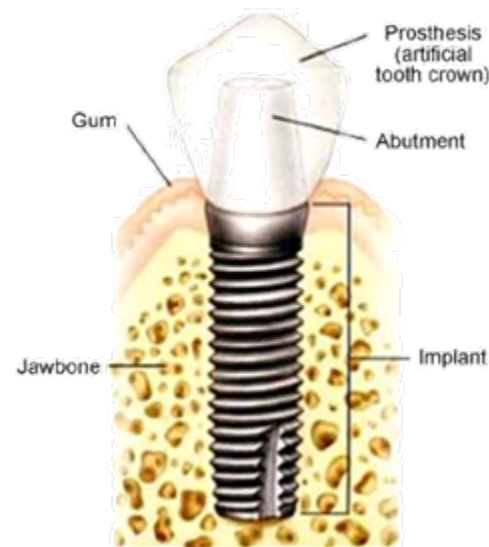
中国科学院上海硅酸盐研究所

2013年6月6日

报告内容

- 一、骨植入涂层材料概述
- 二、真空等离子喷涂钛和羟基磷灰石涂层材料
- 三、新型医用涂层材料的研究进展
- 四、总结及展望

I、骨植入医用涂层概述



- 随着人口老龄化进程的加速，以及交通事故等导致的骨伤事故增多，对**骨组织植入材料**的需求逐年增加。以人工关节为例，目前我国每年约进行25万例髋和膝关节置换手术，且以每年15-20%的速度递增

➤ 金属植入体与生物涂层

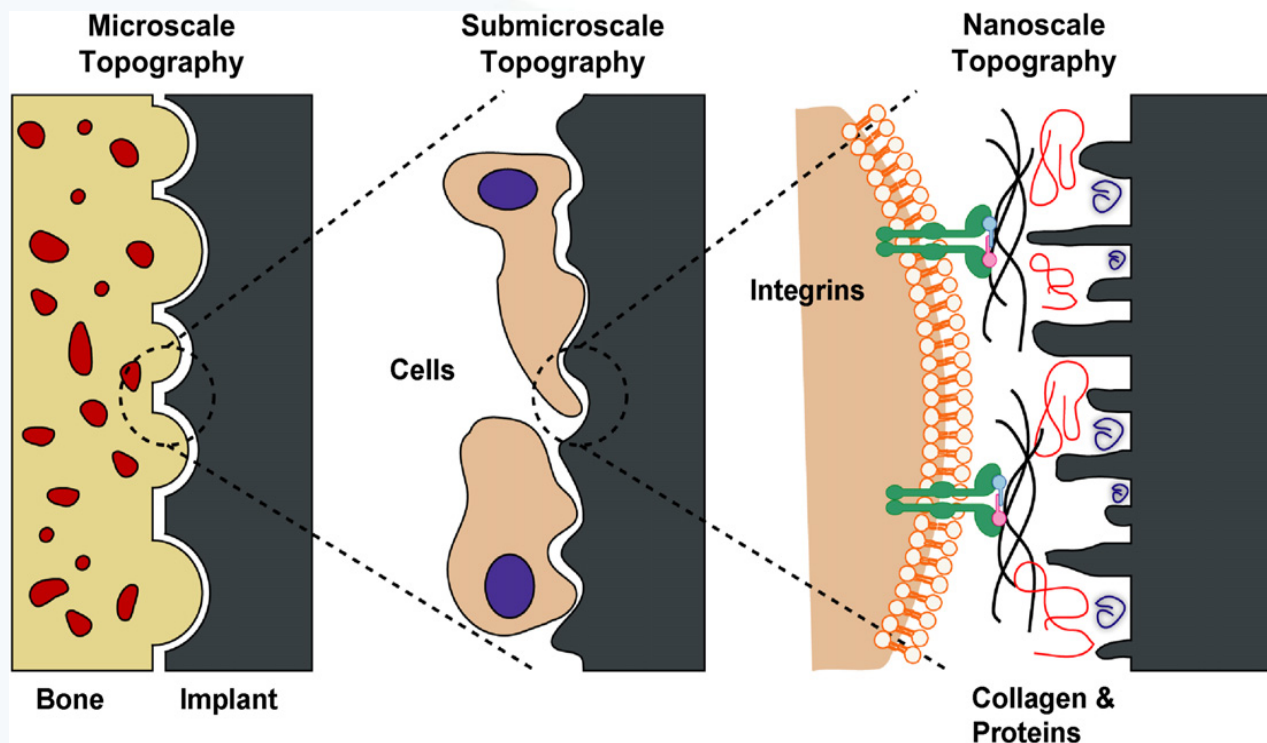
- 不锈钢、钴铬钼、钛合金等金属材料是最常用的骨植入体材料，但不具生物活性
- 在金属植入体表面制备生物涂层，可利用金属材料良好的力学性能，同时又利用涂层材料优良的生物学性能，使植入体能够与骨组织紧密结合



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



➤ 生物涂层的作用



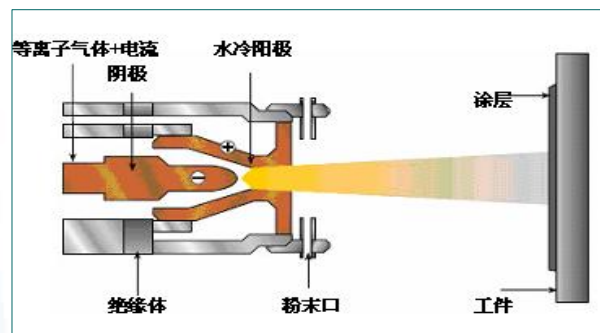
- 生物涂层改变了骨植入材料的表面结构与组成，其微米、亚微观以及纳米尺度的特性均会对其骨整合性能产生影响

➤ 等离子喷涂生物涂层

生物涂层优良的生物学性能
- Al_2O_3 , ZrO_2 , Ti, HA, Bioglass

金属基材优良的力学性能
-Ti6Al4V、CoCrMo、SS

- 成膜效率高
- 结合强度高
- 适合于产业化



钛合金基材上的等离子体喷涂生物涂层已成为目前最广泛应用的骨植入体之一

➤ 氧化物陶瓷生物相容涂层



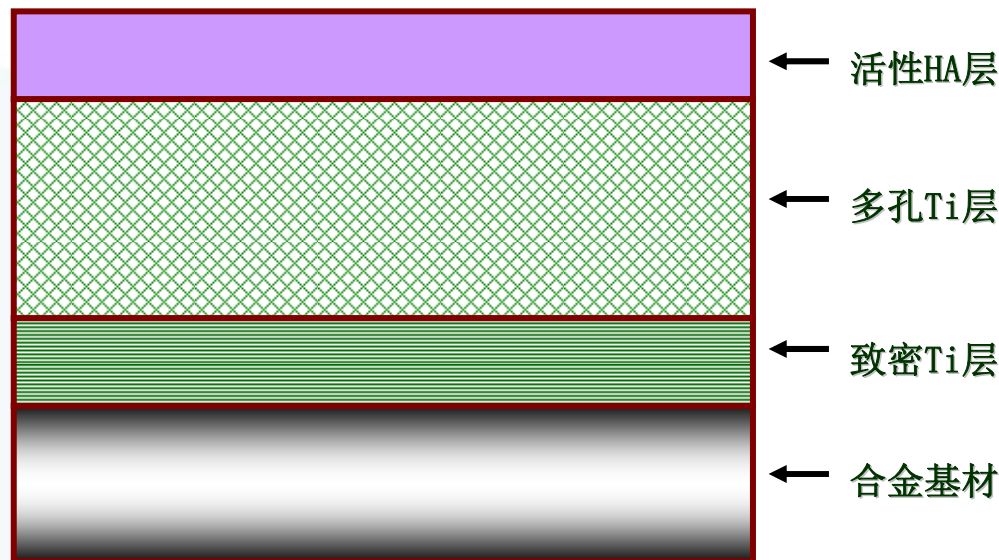
Al_2O_3 、 ZrO_2 等氧化物陶瓷涂层获国家发明三等奖（1983年）

- 1970年代末期，上海硅酸盐所采用等离子体喷涂技术研制了 Al_2O_3 、 ZrO_2 等氧化物陶瓷涂层材料，获国家发明奖

II、真空等离子喷涂钛和羟基磷灰石涂层



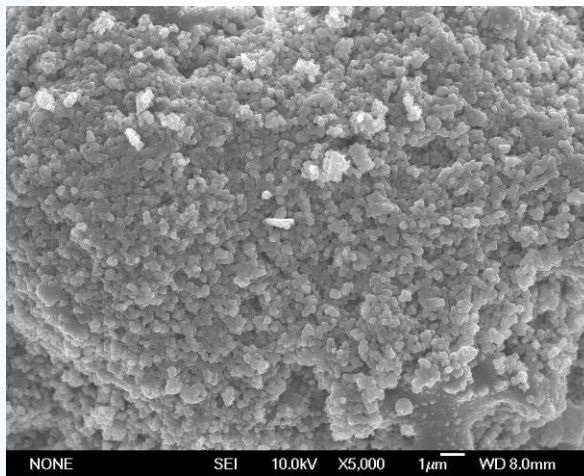
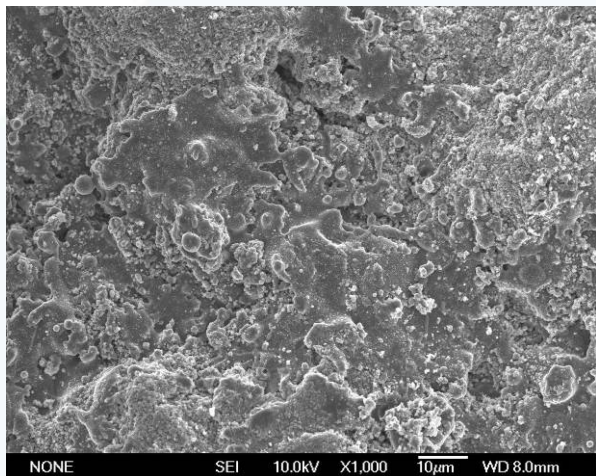
真空等离子体喷涂



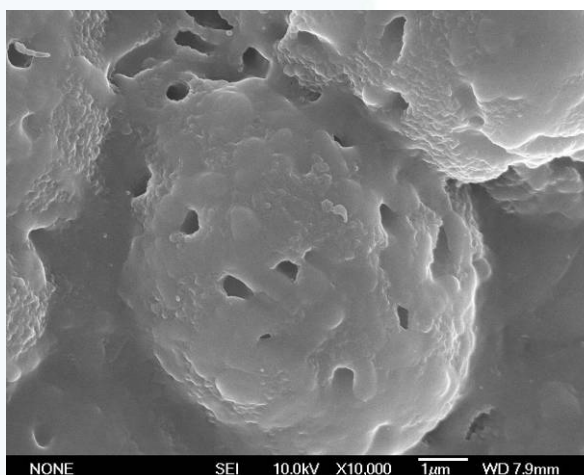
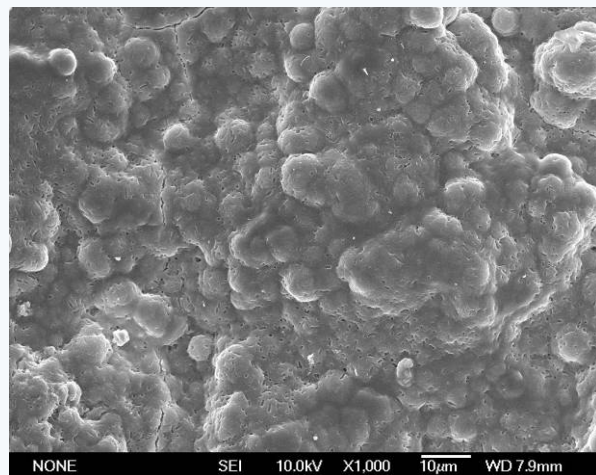
多层结构的人工关节涂层

- 为进一步提高骨植入涂层的成骨性能，采用真空等离子体喷涂技术研制了多孔Ti涂层和生物活性羟基磷灰石（HA）涂层，并应用于人工髋关节等骨植入体产品

➤ HA涂层的生物活性

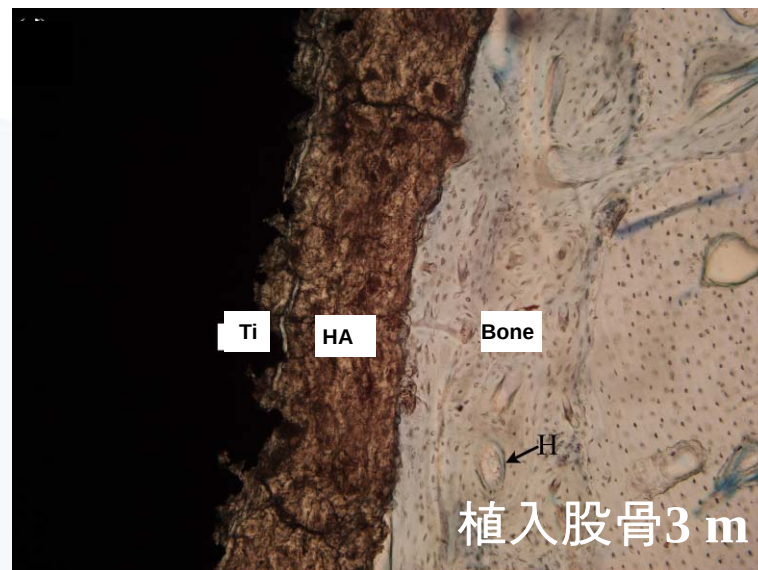
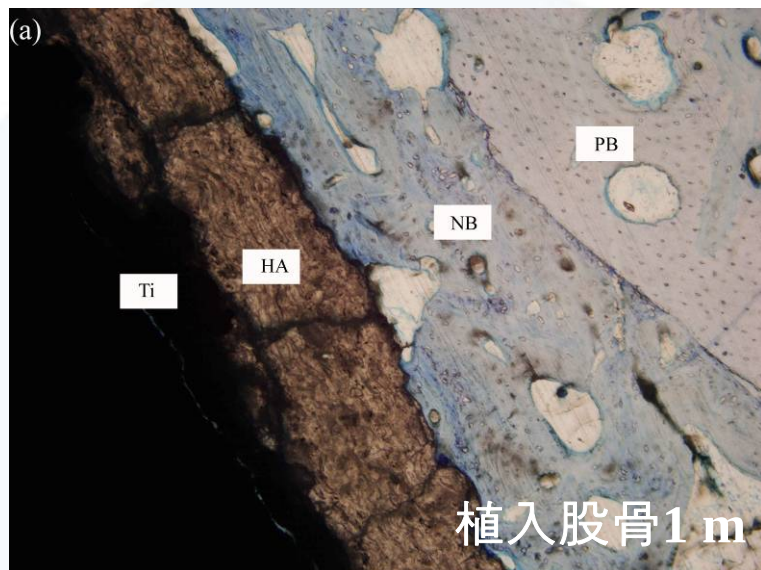


原始HA涂层



模拟体液 4 d
生成类骨磷灰石层

➤ Ti - HA涂层的成骨性能



- 植入**1月**后，新骨已经形成并填充了涂层与骨组织之间的孔隙。
- 植入**3月**后，新骨逐渐被**成熟的骨组织**替代。在涂层附近的一些区域还可以看到哈佛氏系统，这表明新生骨组织正在进行正常的重塑过程

➤ 生产线



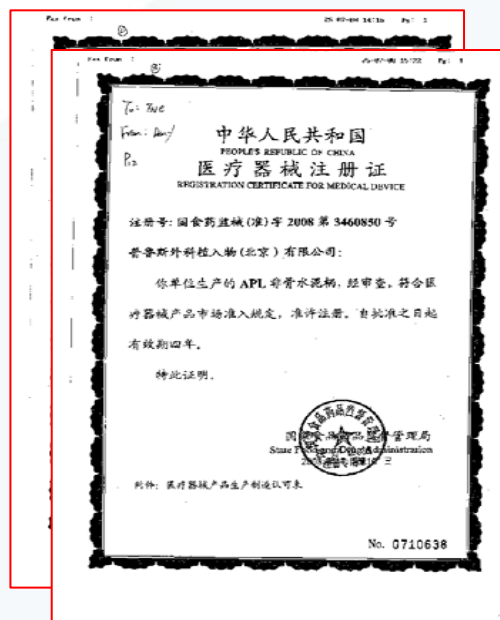
企业标准



生产线现场

- Q/KYD 0054-2008 《人工髋关节用真空等离子喷涂钛涂层》
- Q/KYD 0055-2008 《人工髋关节用真空等离子喷涂钛-羟基磷灰石涂层》
- 确定了植入物涂层的质量控制技术，制定了两项企业标准，建立了较为完善的生产线

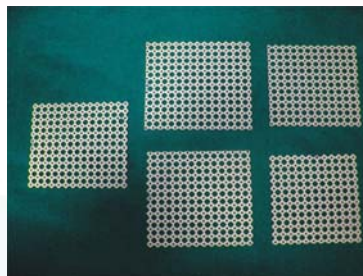
➤ 人工髋关节



医疗器械注册证

- Ti和HA涂层已应用于髋关节植入体, 取得医疗器械注册证。生产人工关节假体**10余万件**, 产生显著的社会经济效益, 获得两项**上海市科技进步二等奖** (2002、2009)

➤ 其他骨植入体产品



颅骨接合板



牙种植体



脊柱关节



外固定螺钉



小型关节

定制人工关节



➤ 临床效果良好

- 人工关节柄与患者骨髓腔匹配良好，臼杯亦与真髋臼形成紧密配合。涂层材料与人体骨组织相容性良好



骨盆正位片

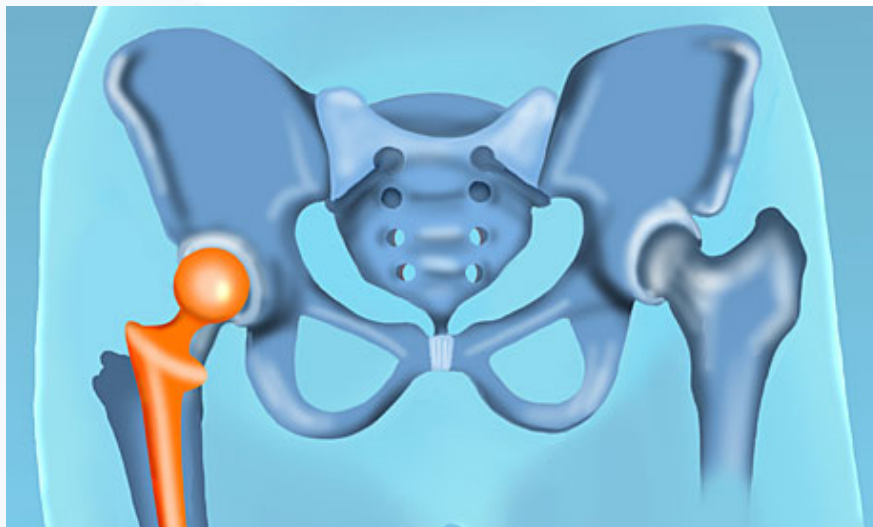


右侧髋关节



左侧髋关节

III、新型医用涂层材料的研究进展



- 目前人工骨植入产品仍然存在不足，主要表现为**早期愈合较慢、长期稳定性不够**等问题。例如，髋关节置换10年后松动率高达半数、再翻修率超过10%
- 研究获得结构、组分与人体骨组织更加匹配**的新型生物活性涂层**，是生物材料领域的重要课题

➤ 研究思路

Ti涂层
不具生物活性

HA涂层
结合强度低

1

生物活性Ti涂层

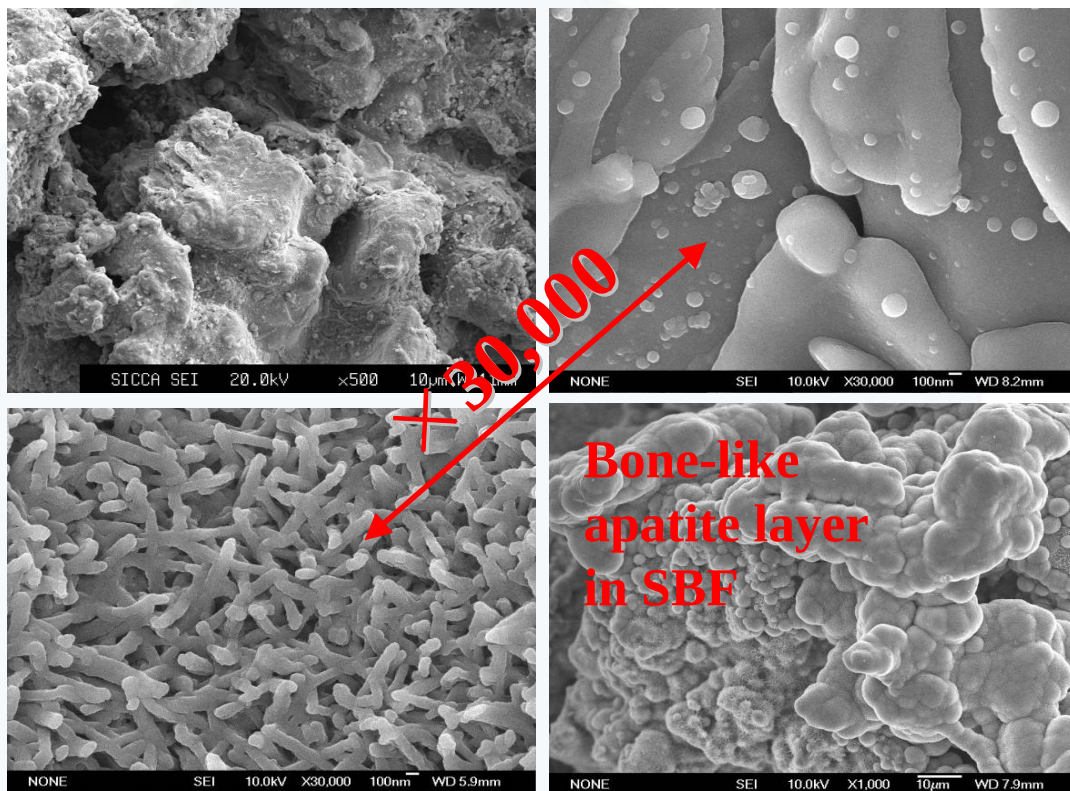
- 分级结构的钛涂层
- 可调控亲疏水性的钛涂层
- 具类细胞外基质的钛涂层

2

高界面结合强度硅酸钙涂层

- 锆掺杂的硅酸钙涂层
- 抗菌型锌掺杂的硅酸钙涂层

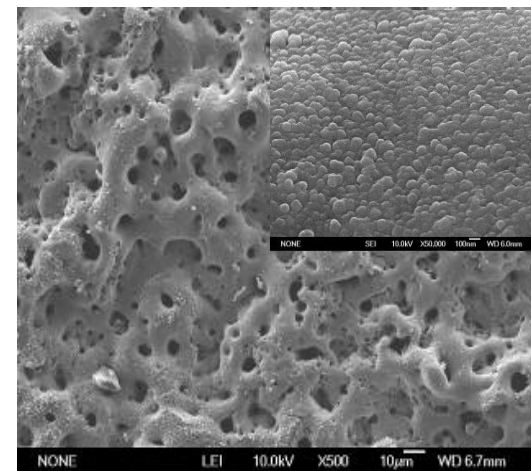
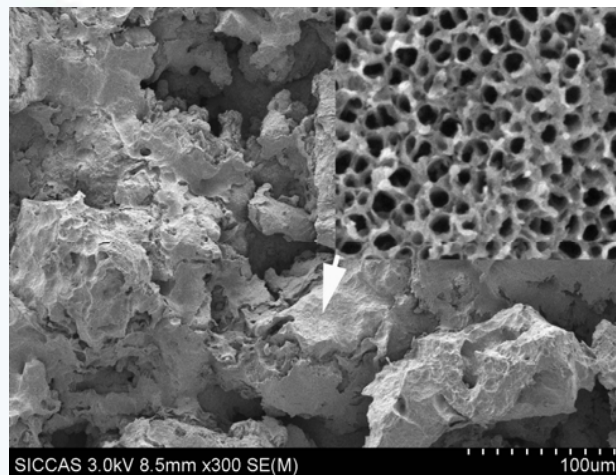
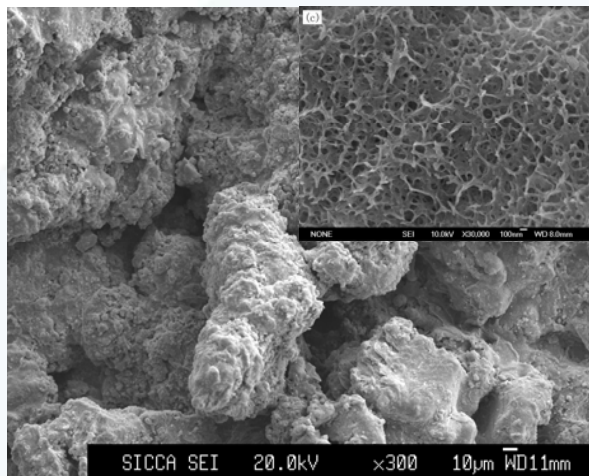
➤ 生物活性钛涂层



- J Mater. Sci.: Mater. Med., 2008, 19: 3603-3609
- Surface & Coating Technology, 2007, 202/3: 494-49
- 专利“一种改进型的电弧等离子体喷涂涂层及其制备方法”。（ZL 200710042289.3）

- 建立了大孔径钛涂层制备技术，结合生物活化改性方法，在孔壁上构建纳米或亚微米级结构微孔，赋予其良好的生物活性

➤ 钛涂层的分级结构



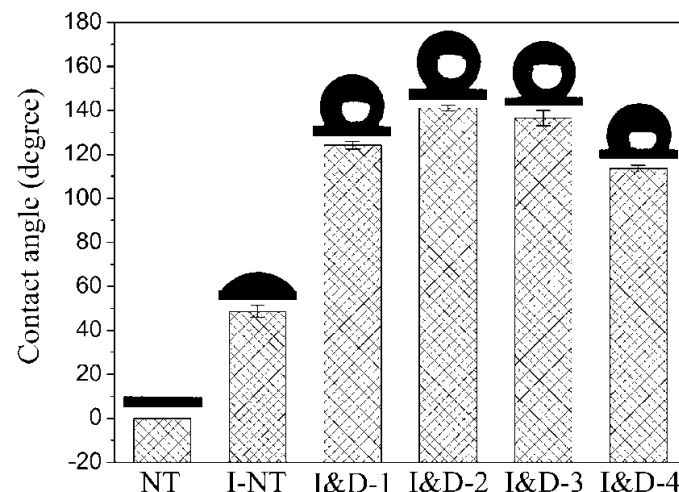
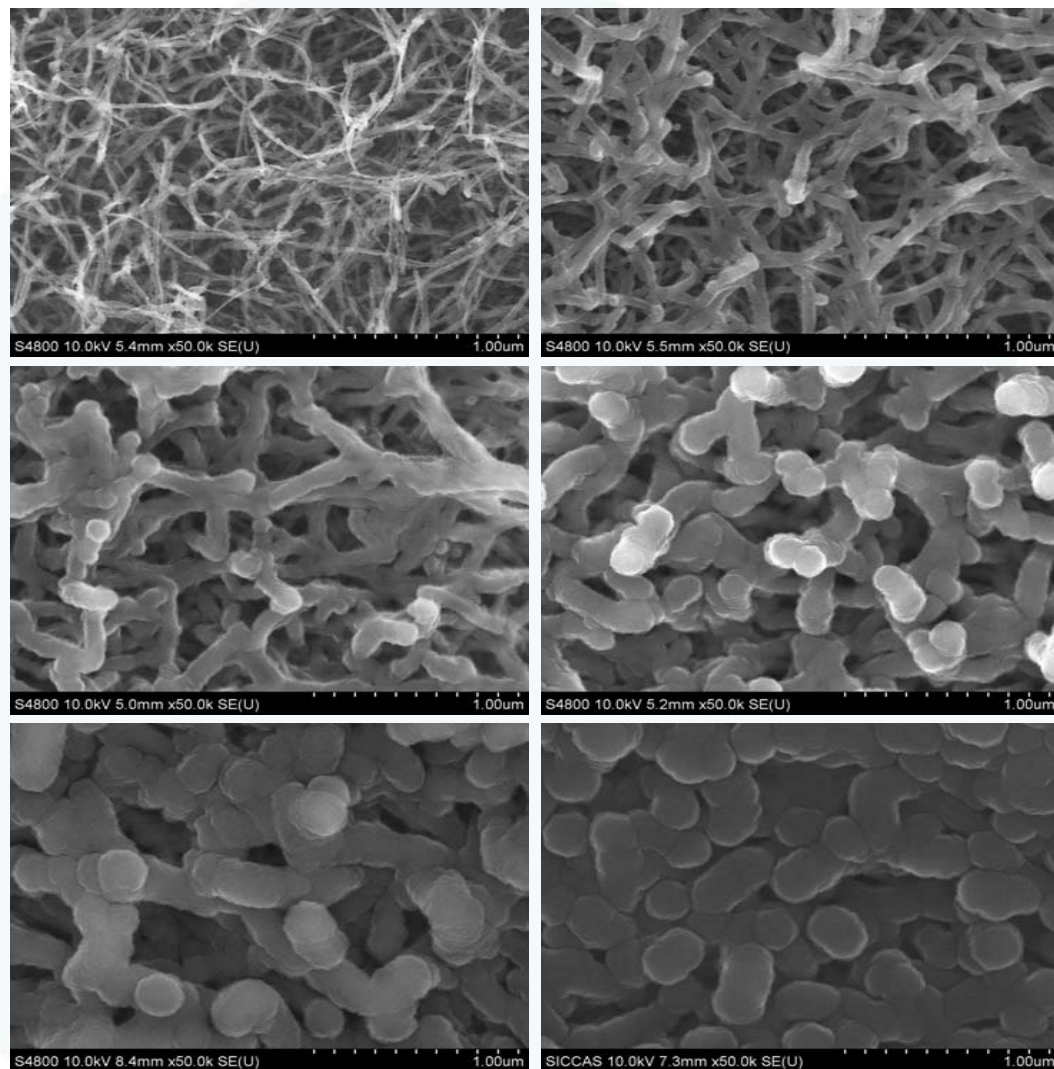
化学方法

- J Mater Sci, 2012, 47:1411-1417
- Surface and Coatings Technology, 2010, 204/20: 3265
- 专利“钛涂层表面快速生成磷灰石的活化方法”（200810042045.X）

电化学方法

- 分别采用化学、电化学方法在钛涂层表面形成与自然骨类
似的分级结构

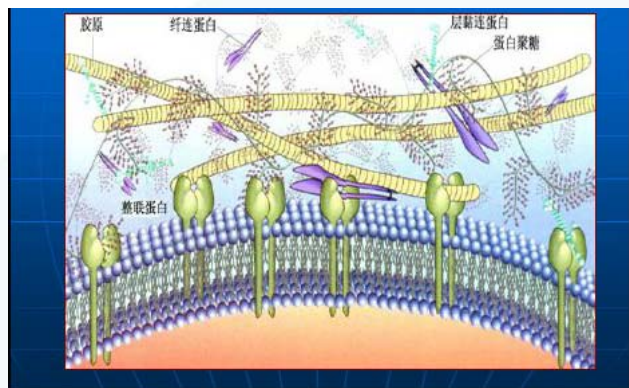
➤ 化学处理与等离子体注入联合方法



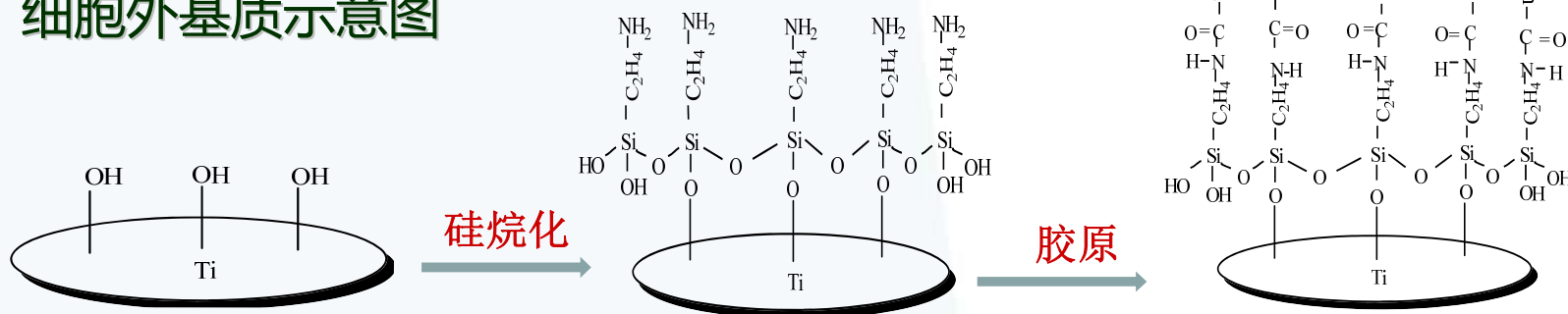
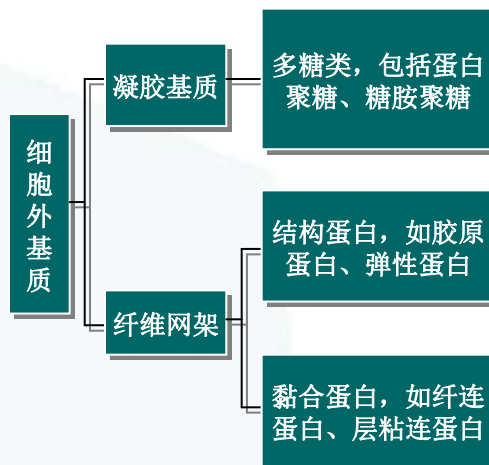
• 调控钛表面纳米结构形貌，从而调控其亲疏水性

• Nanotechnology,
2011, 22(13): 135302

➤ 生物化学方法



细胞外基质示意图

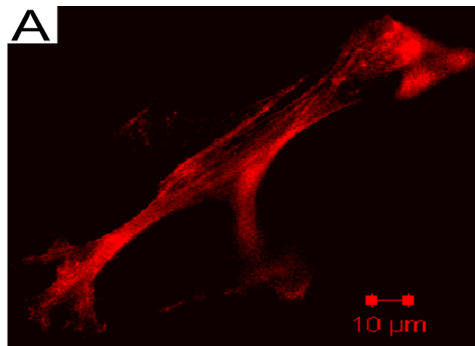
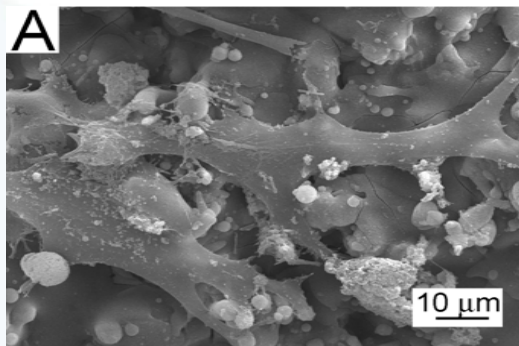


• Journal of Biomedical Materials Research, in press

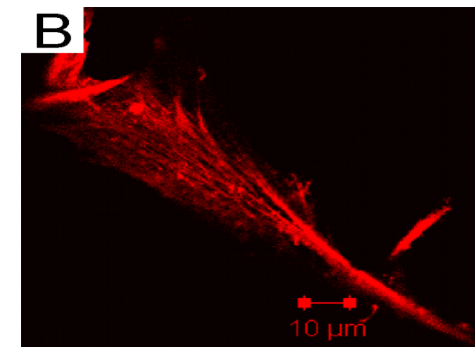
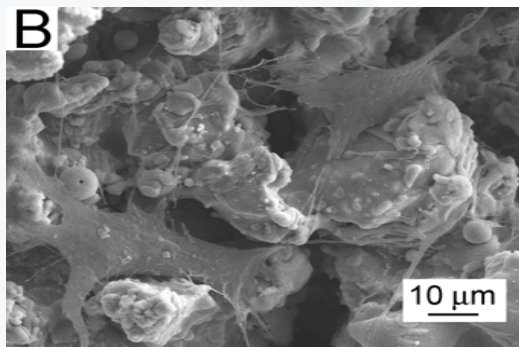
- 通过生物化学方法在钛涂层表面嫁接胶原、透明质酸等，构建类细胞外基质结构，进一步改善其生物活性

➤ 生物活性钛涂层的细胞相容性

常规钛涂层

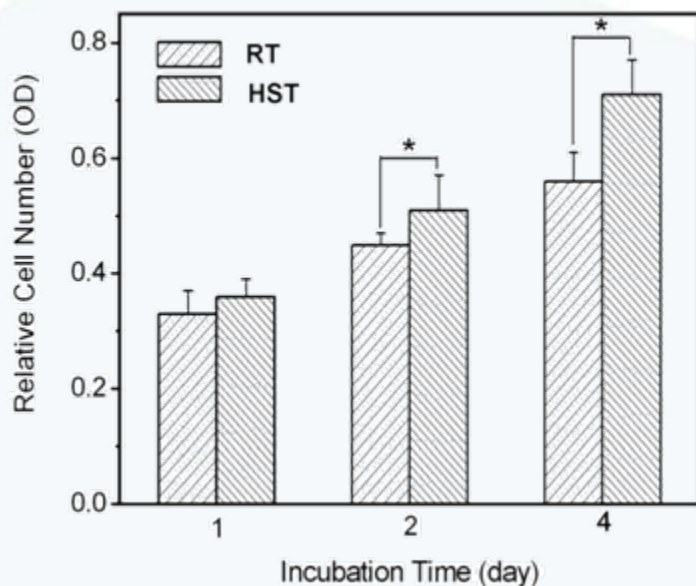


生物活性钛涂层

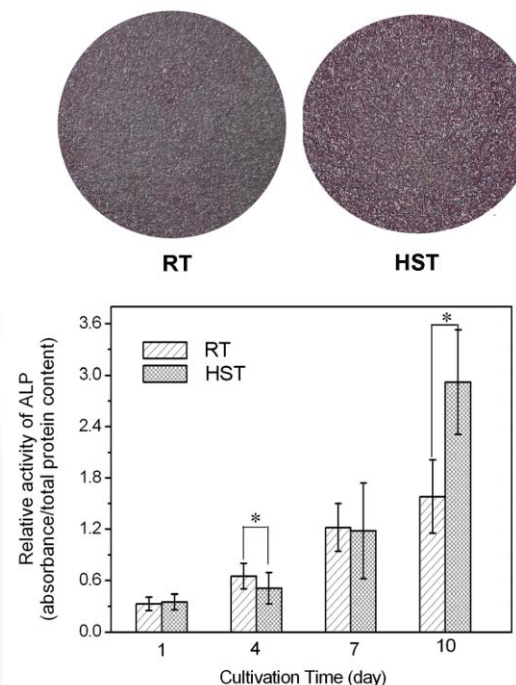


- Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2011, 11, 1–4
- 成骨细胞在生物活性钛涂层表面粘附24 hr后，伪足更多，骨架更清晰，表明细胞相容性有明显改善

➤ 体外成骨性能



细胞增殖

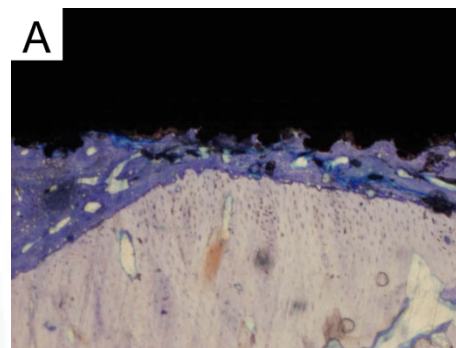
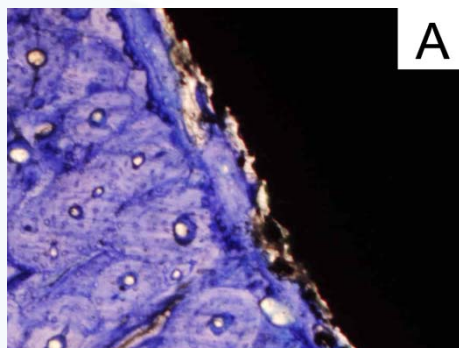
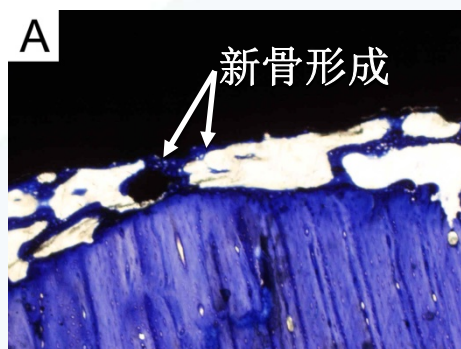


ALP表达

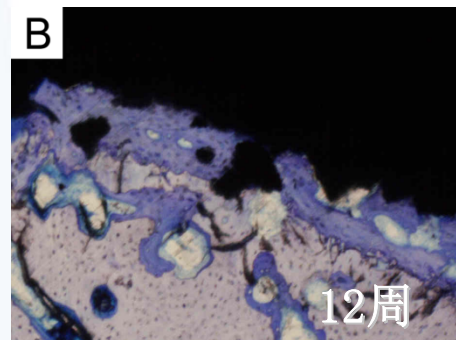
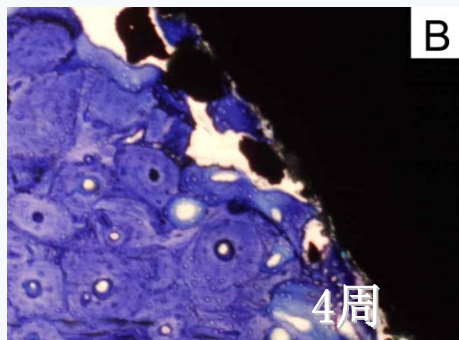
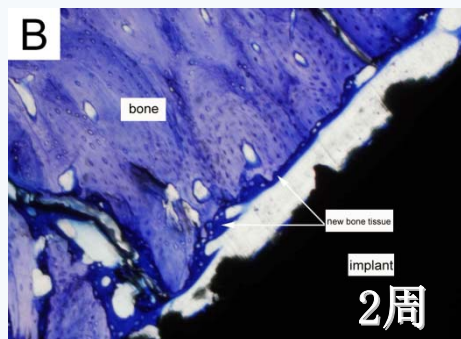
• J Mater Sci, 2012, 47(3): 1411-1417

- 细胞增殖和碱性磷酸酶（ALP）表达均有明显提高，显示了生物活性钛涂层较强的早期成骨性能

➤ 体内成骨性能



改性钛涂层

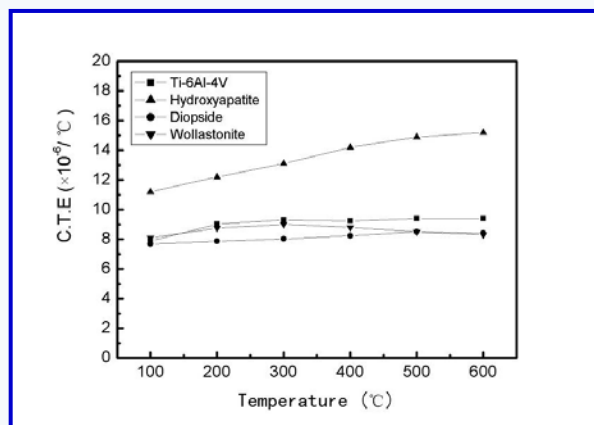


常规钛涂层

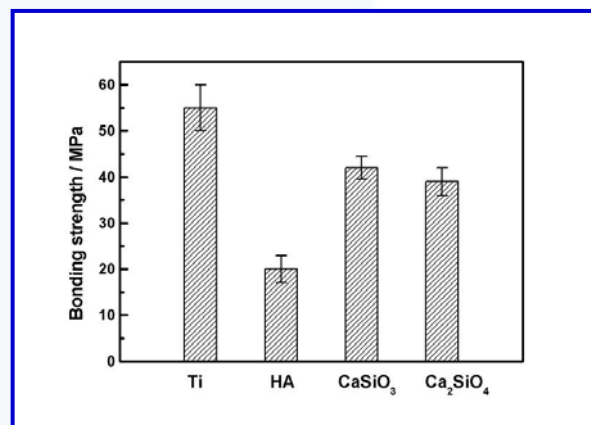
- Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2011, 11: 1-4
- 生物活性钛涂层植入狗股骨2周后，表面发现新骨形成，4周后涂层与骨接触率明显高于常规涂层，验证了良好的早期成骨性能

高结合强度硅酸钙类涂层

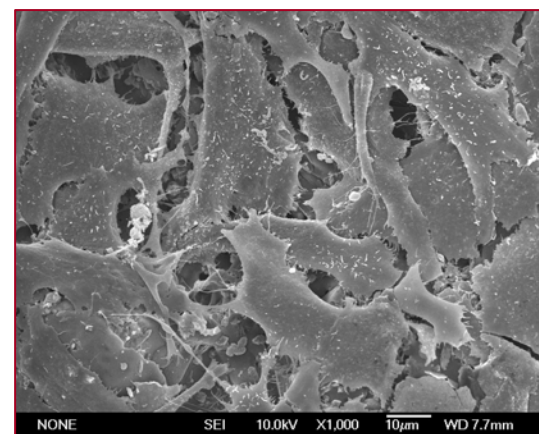
- 硅酸钙类涂层结合强度高，可解决磷酸钙类生物材料（如HA涂层）结合强度偏低、使用寿命短的问题
- 我们前期的研究还显示，硅酸钙类涂层的生物活性良好



热膨胀系数



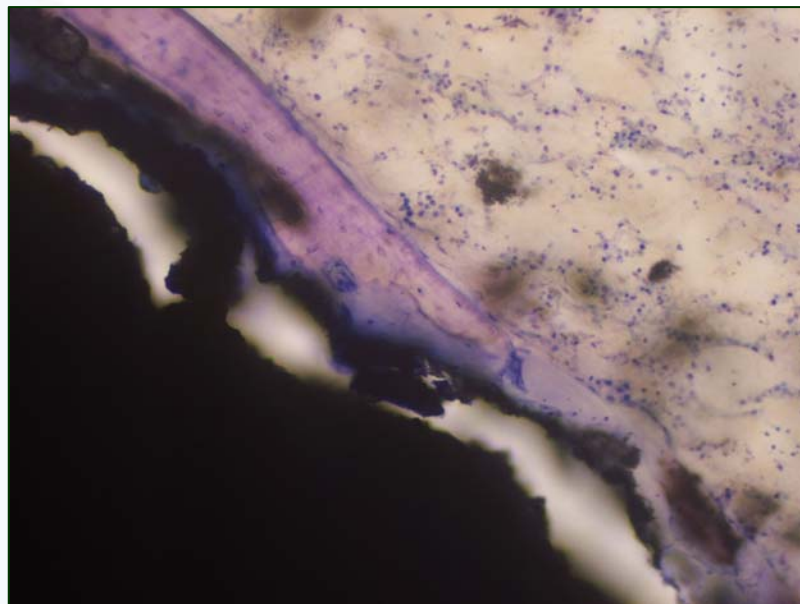
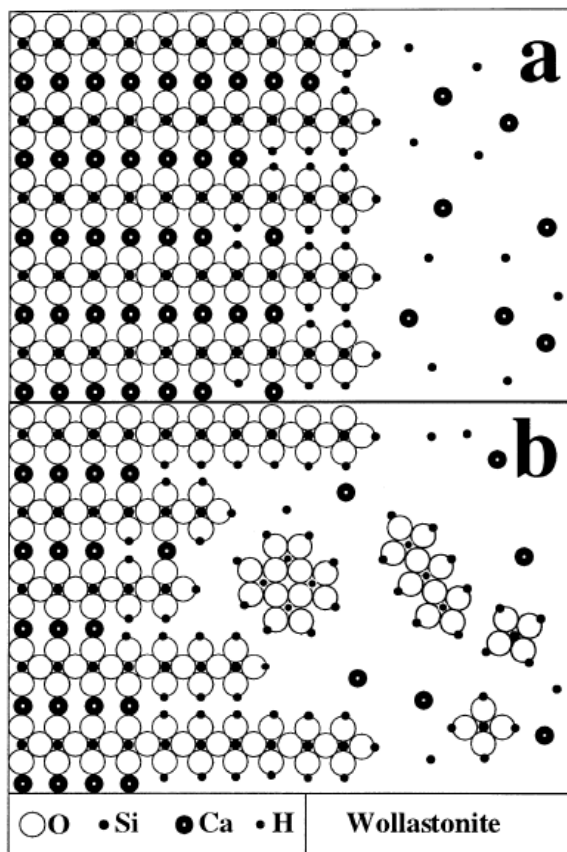
涂层结合强度



细胞培养试验

- Biomaterials 26 (2005) 3455-3460.
- Surface & Coatings Technology, 2004, 200(7): 2420-2427

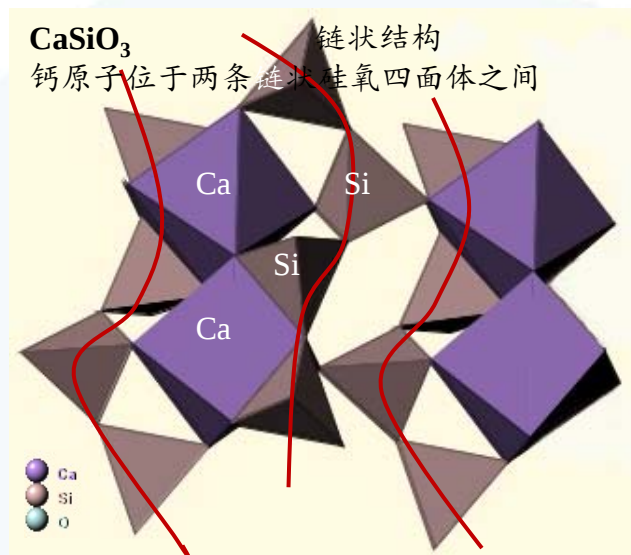
➤ 硅酸钙涂层的稳定性



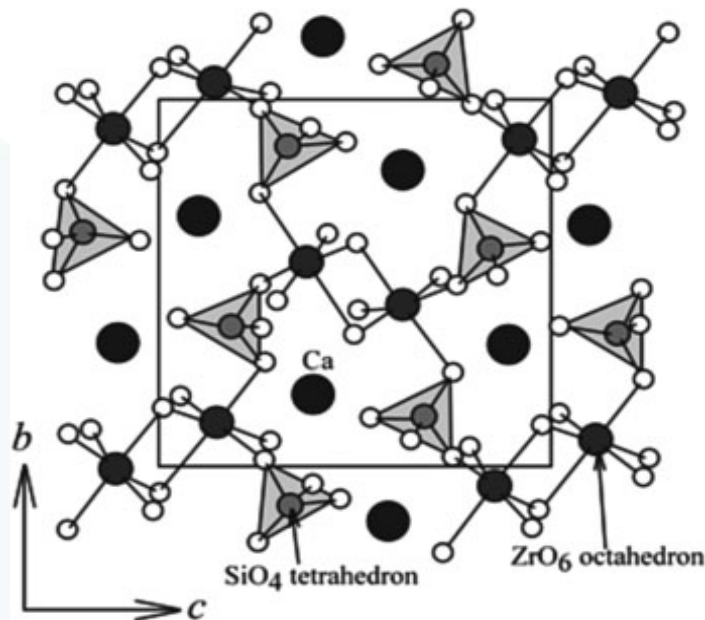
涂层与新骨之间存在缝隙

- 硅酸钙类涂层需解决的问题是在生理环境中的稳定性不高，降解过快，与新骨生长速度不匹配

➤ 复合硅酸钙涂层



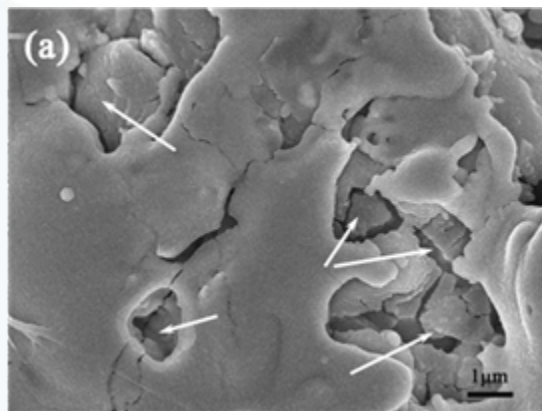
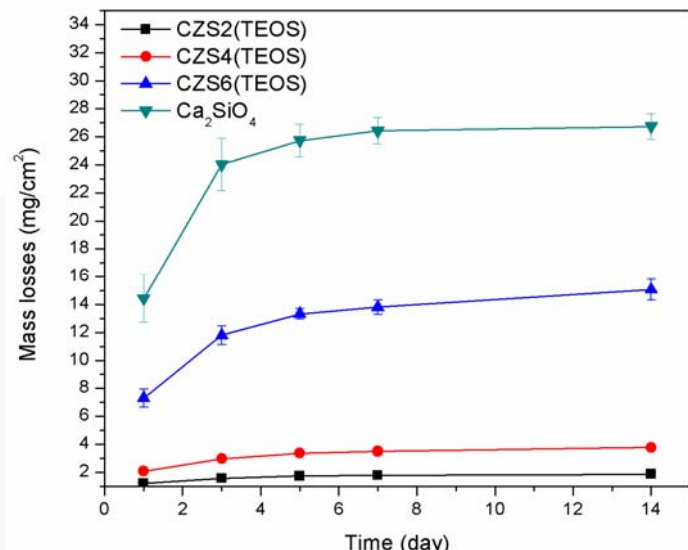
硅灰石晶体结构



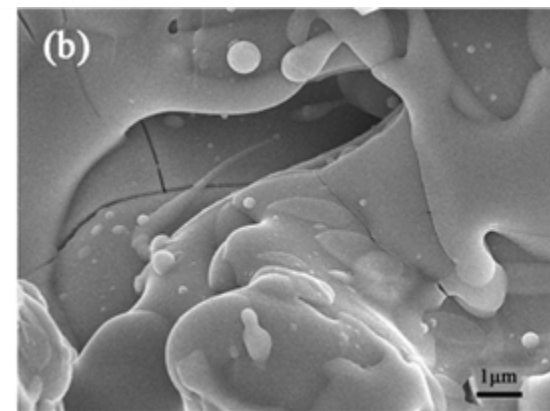
锆掺杂的硅酸钙晶体结构

- Acta Biomaterialia 5 (2009) 2331–2337
- J. Thermal Spray Technology, 2007, 16(4): 588-592
- 专利“一种硅酸镁涂层—钛或钛合金硬组织替代材料及制备方法”（200810042046.4）
- 在硅酸钙体系中加入不同的金属组分，如锆、锌、钛、镁等，形成新的硅酸盐晶体结构，改善其在生理环境中的稳定性

➤ 锆改性的硅酸钙涂层 (CZS)



纯硅酸钙涂层



Zr改性硅酸钙涂层

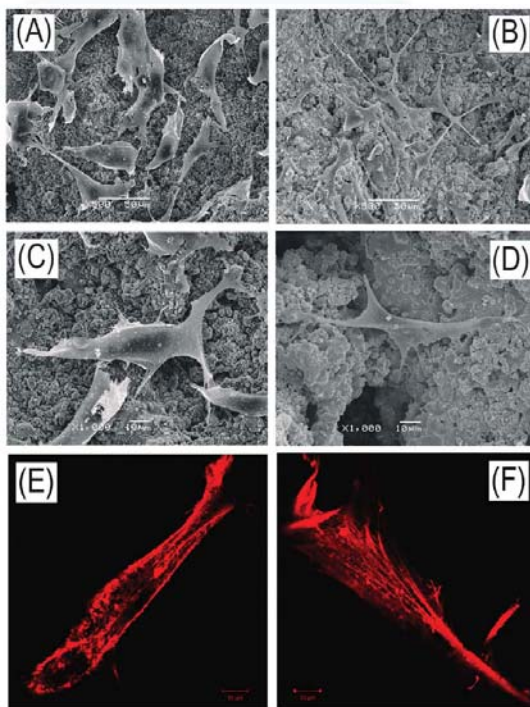
生理溶液中的质量损失

生理溶液中浸泡7 d后的涂层表面形貌

- Applied Surface Science, 2010, 256: 4677-4681.
- Journal of Thermal Spray Technology, 2010, 19(6): 1171-1178.
- 专利“Ca₃ZrSi₂O₉涂层-钛合金的骨替换材料及制备方法” (200910198407.9)

- 锆改性硅酸钙涂层在生理溶液中的稳定性显著提高，其降解速率还略低于临床应用的HA涂层

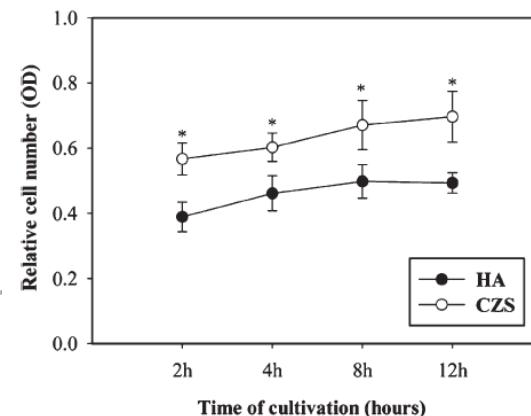
➤ 细胞相容性



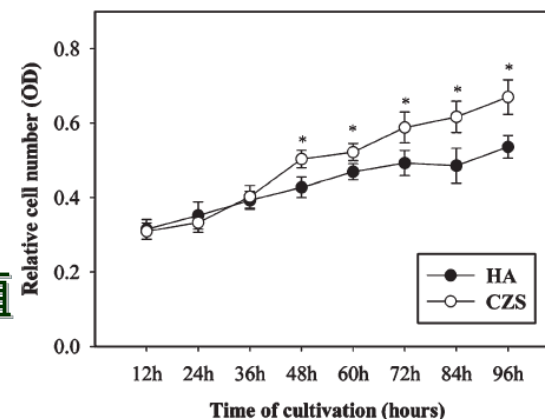
HA

CZS

细胞粘附



细胞增殖

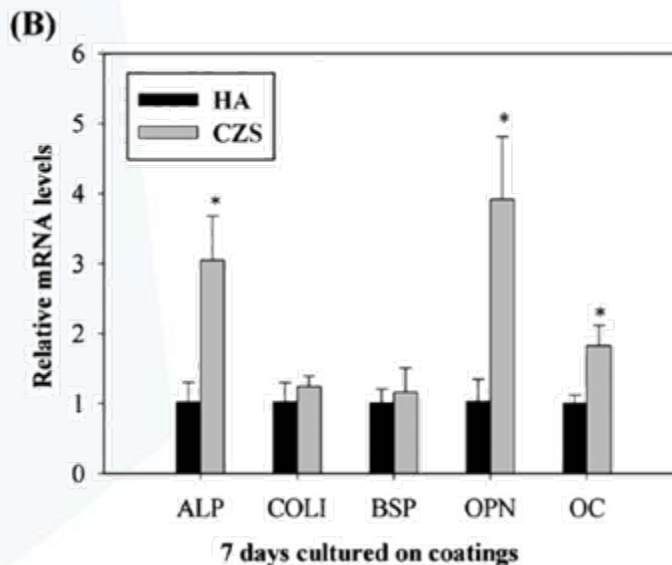
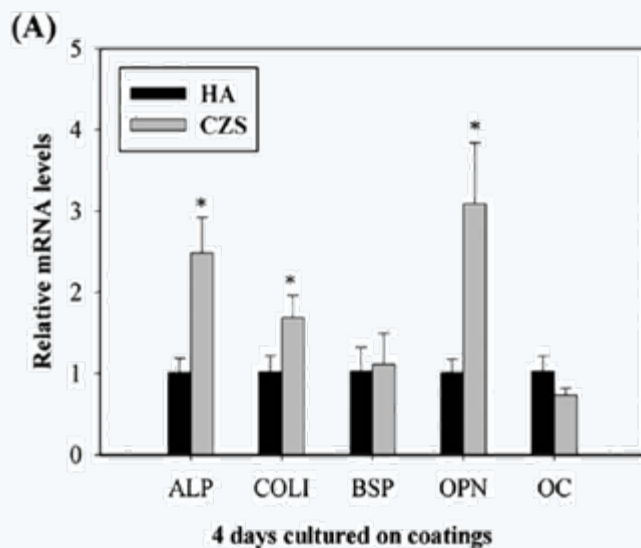


• Journal of Thermal Spray Technology, 2009, 18(4): 678-685

- 人骨髓基质干细胞 (hBMSCs) 培养试验显示, 细胞在CZS涂层表面的粘附和增殖能力均比HA涂层更强

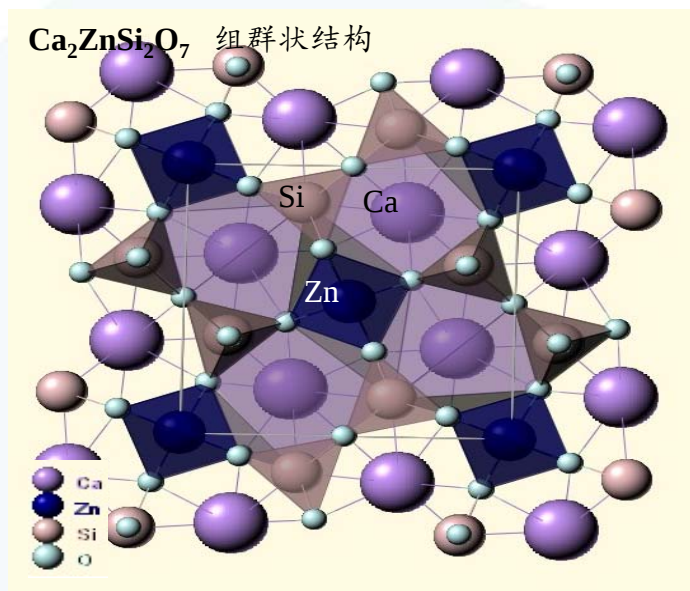
➤ 成骨性能

- ALP（细胞早期骨性分化指标）高于HA涂层；
- 中晚期中的OPN（骨桥蛋白）、OC和Cbfa1（runt区转录因子之一，为骨骼形成和发育所必需）等成骨基因表达亦高于HA涂层，说明CZS涂层具有更好的诱导细胞成骨分化能力。

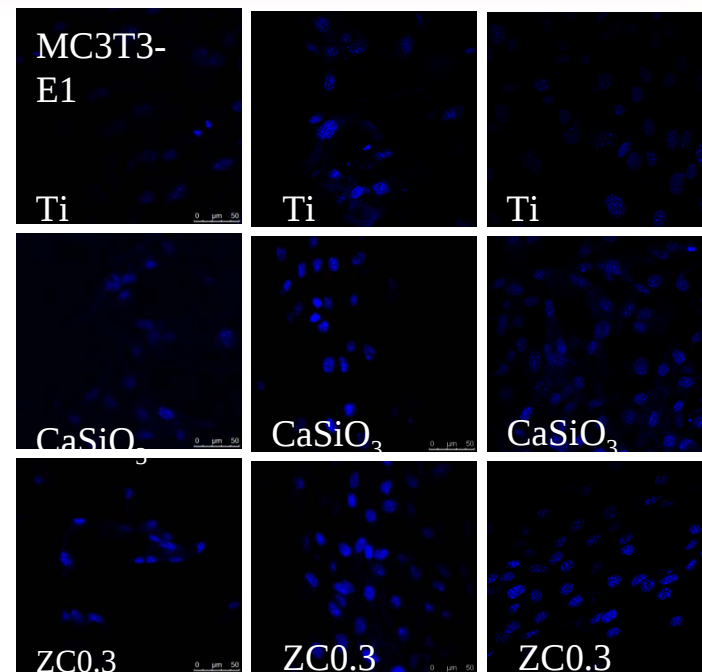


• Journal of Biomedical Materials Research , 2010, 95B(1): 192-201

➤ 锌改性硅酸钙涂层



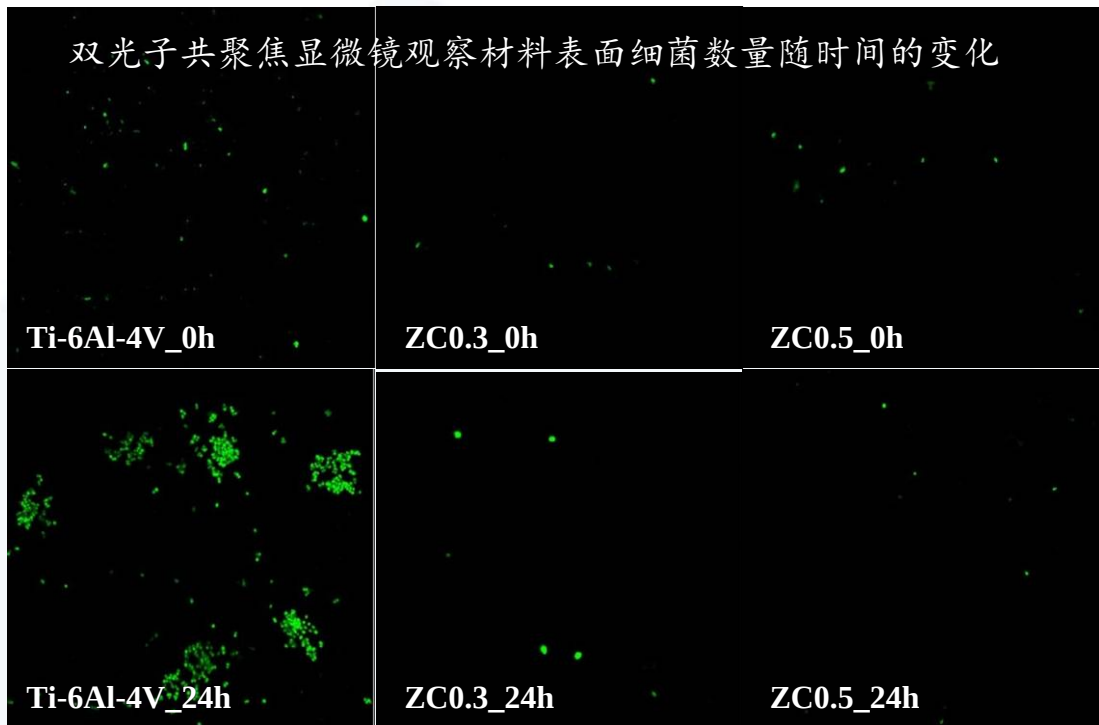
晶体结构



激光共聚焦观察细胞增殖

- 锌掺杂硅酸钙涂层的稳定性亦较高，这和其晶体结构有关
- 具有良好细胞相容性
- 且具有抗菌性能
- 专利“一种抗降解、抗菌型生物涂层及其制备方法和应用”。（专利申请号：201010523208.3）

双光子共聚焦显微镜观察材料表面细菌数量随时间的变化



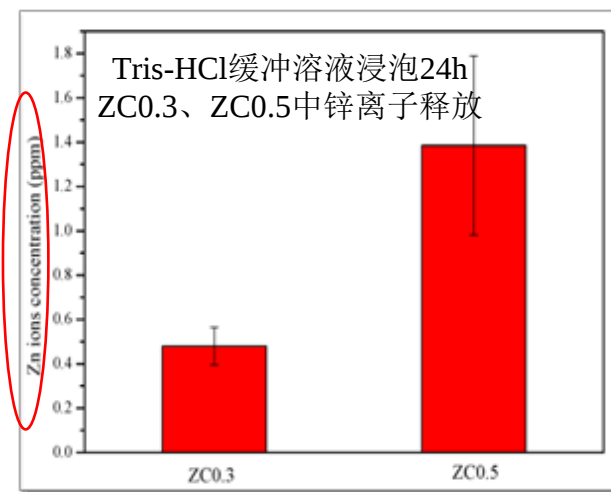
平板培养结果



➤ 抗菌性能

选择金葡菌作为实验菌种

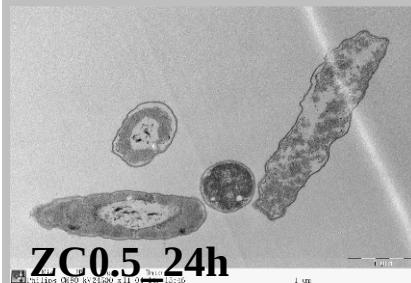
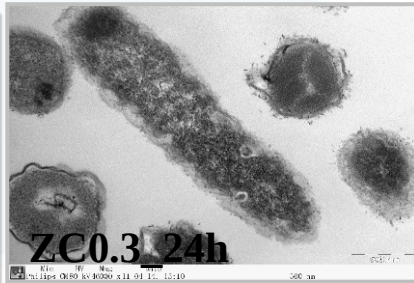
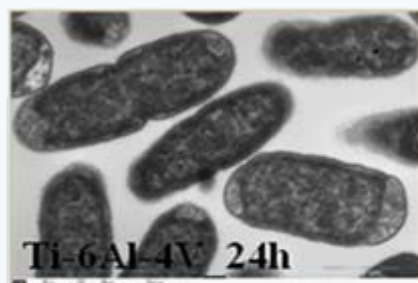
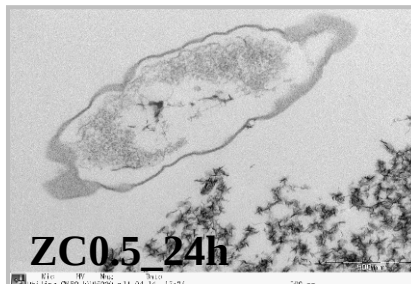
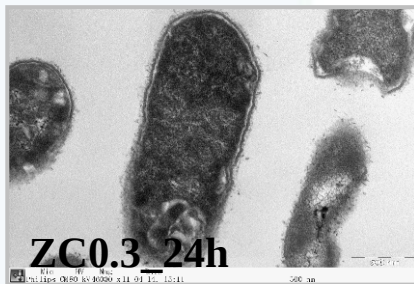
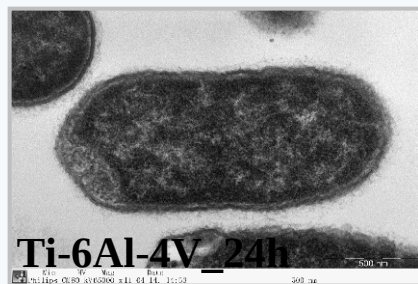
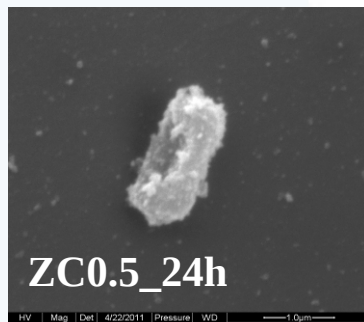
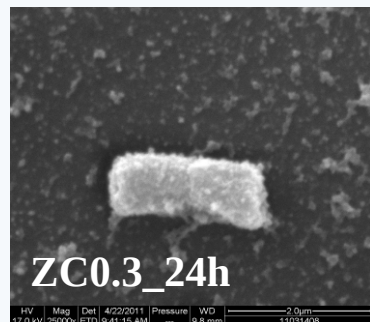
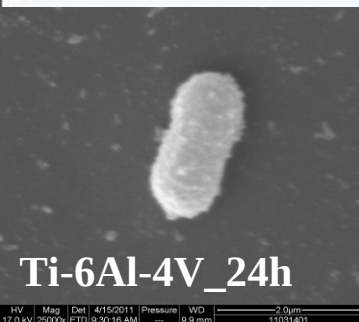
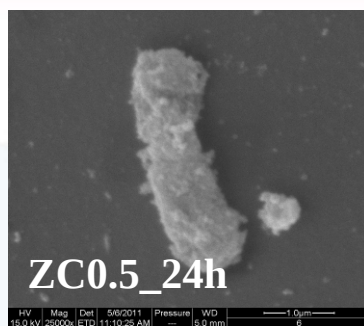
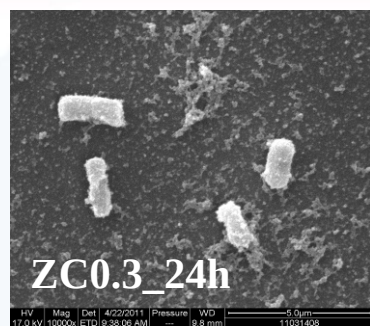
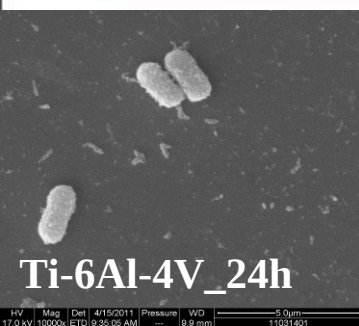
- 抗菌率达93%
- 与锌离子释放有关
- J Mater Sci: Mater Med (2011) 22:2781–2789



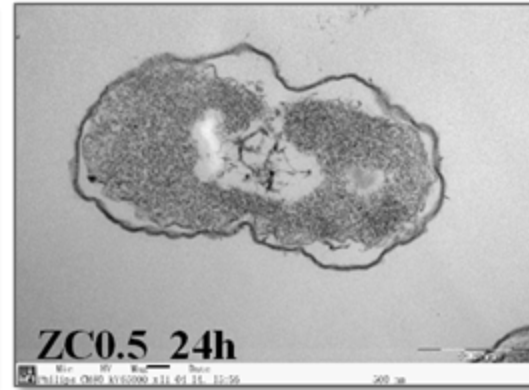
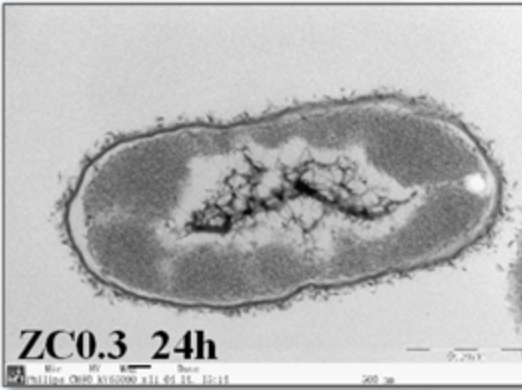
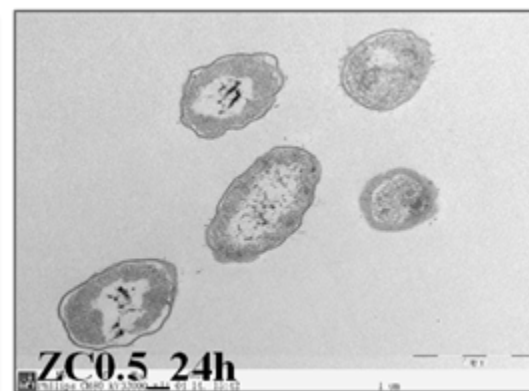
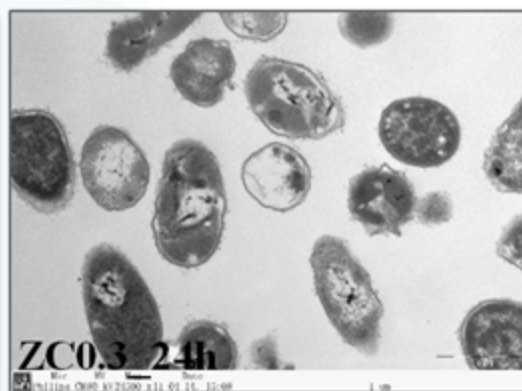
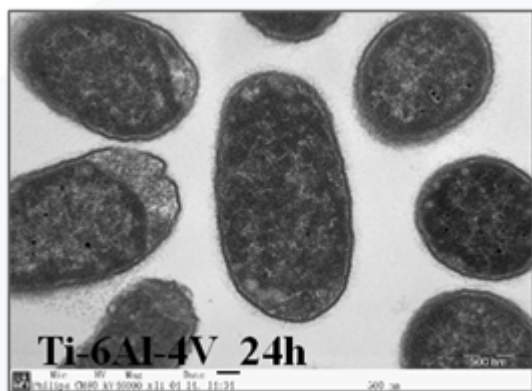
➤ 抗菌机理

选择大肠杆菌作为实验菌种

- 使细菌的细胞壁受到损伤，产生扭曲和破损



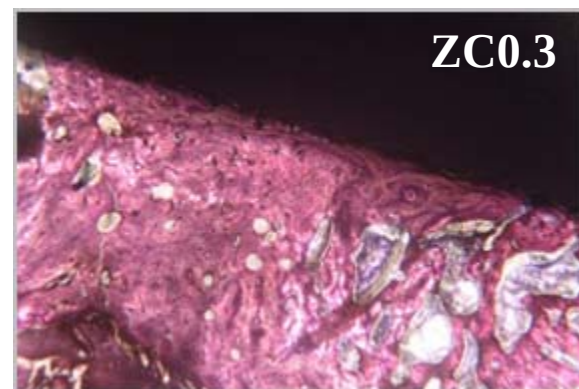
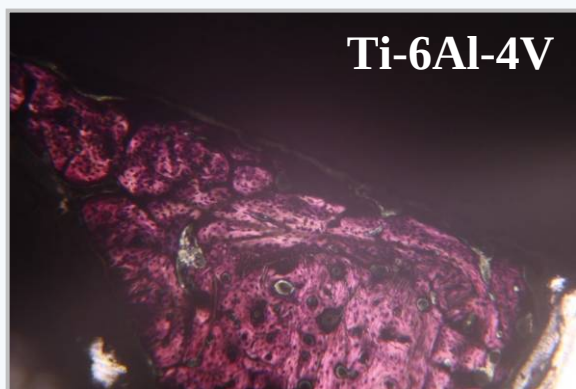
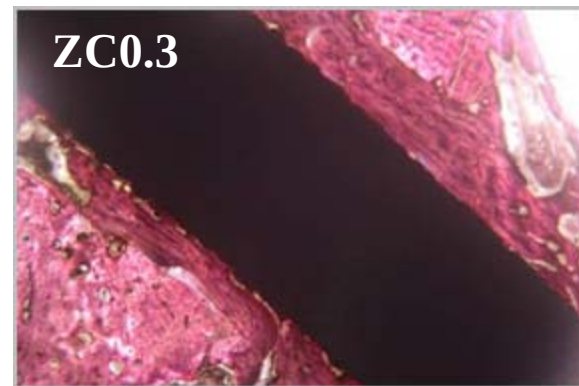
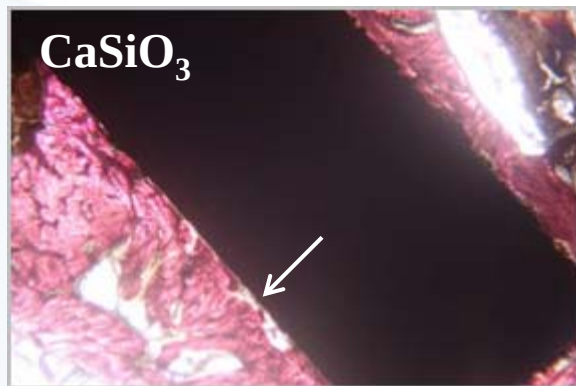
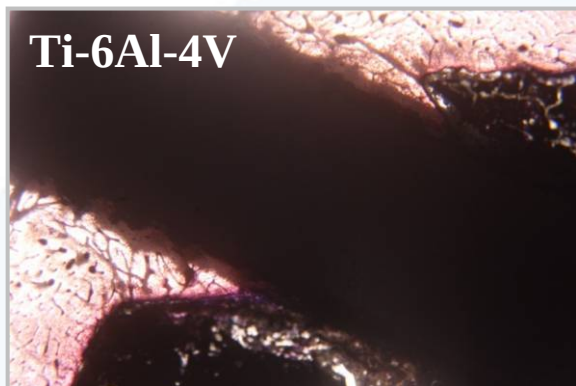
➤ 抗菌机理



• 使细胞内部蛋白质和DNA分子损失活性，最终导致细菌死亡

• J Mater Sci: Mater Med, 2013 24(1): 171–178

➤ 体内组织相容性



- 植入成年大白兔股骨缺损部位4周后，骨细胞长入并填补与涂层间的缝隙，而CaSiO₃涂层与骨组织间界面中仍能够观察到骨细胞腔隙

IV、总结及展望

- 真空等离子喷涂技术制备的Ti和HA涂层，可显著改善植入体与骨组织间的结合，已成功应用于人工关节等骨植入体产品
- 针对现有生物涂层的不足之处，采用化学、电化学、等离子体注入、生物化学等多种方法对钛涂层进行生物活化改性。改性涂层具有较强的早期成骨能力，生物安全性良好，有望用作新一代骨植入材料
- 发展的硅酸钙类复合涂层具有高结合强度，在生理环境中稳定性优良，还可赋予骨植入体抗菌性能，呈现出良好的应用前景

谢谢大家！

