

# 人工关节生物假体材料的研究进展

王 强 郭高鹏 宋国瑞 张 晨 刘子歌 陈德胜

**摘 要** 随着关节生物材料研究的不断进展,以及人工关节置换手术的不断成熟,越来越多关节病晚期患者基本生活质量得到改善。关节假体材料的选择对人工关节置换的成败起到了重要作用,为对比分析各类关节假体材料优缺点,旨在为提高材料性能并合理选择关节假体提供参考,本文主要从人工关节生物假体材料的演进、各种关节材料优缺点、当前国内外人工关节生物假体材料使用情况以及最新假体材料进展做一概括总结,以期为临床研究提供帮助。

**关键词** 人工关节 假体材料 骨科植入物

**中图分类号** Q819

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.037

随着国民经济发展以及生活水平的不断提高,人均寿命显著延长,目前我国已逐渐进入人口老龄化阶段,骨关节疾病的发生率也越来越高,严重影响了患者日常生活质量。另外,随着交通工具的普及,车祸外伤所致骨关节损伤的患者也逐年增多。人工关节置换术是极为有效的治疗方法,能明显地提高患者的生活质量,使晚期骨关节炎患者摆脱病痛困扰。本文主要介绍国内外常用关节假体的金属材料、有机超高分子量聚乙烯、陶瓷材料以及其他材料的研究应用现状,并汇总以上人工关节材料的优点及现存的不足,并对其发展趋势进行展望。

## 一、人工关节生物假体材料演进

人工关节最初开始于1890年由Gluck采用象牙制做下颌关节<sup>[1]</sup>。1939年Wiles提出全髋关节成形术的概念,不锈钢金属被首次应用于人工髋关节,成为现代全髋关节置换的开篇之作;随后因不锈钢假体出现松动现象,被钴铬钼合金所取代<sup>[2]</sup>。1951年后钛金属被用于股骨假体关节置换,对人工关节的发展起到了极大的促进作用。1960年以后经Charnley研究并将高分子聚乙烯材料、聚甲基丙烯酸甲酯应用于临床,形成了具有低摩擦、低松动率、高稳定性等优点的关节材料。与国外比较,我国人工关节置换手术开展较晚。在20世纪50年代末,范国声等<sup>[3]</sup>开始将聚甲基丙烯酸甲脂用于人工股骨头、人工膝关节等。如

今我国每年人工关节置换数量可达40万台,且每年以约25%~30%的速度增长,同时随着科技进步,大量具有自主知识产权的假体设计产品越来越多<sup>[4]</sup>。

## 二、人工关节假体材料的选择意义

人工关节假体作为植入物长期经受体液的腐蚀,还要经受不同方向拉力、压力及自身重力,尤其是髌膝关节最为显著,而这些复杂的应力使得人工关节的反复磨损成为了影响关节假体使用寿命的首要因素。给关节材料带来了严峻的挑战,一直以来,人们不停地寻找新的材料来提高关节假体各项性能,并尝试打破以往材料限制,增加人工关节假体的耐用性,减轻磨损,从而延长人工关节使用寿命<sup>[1]</sup>。

## 三、人工关节生物假体材料

1. 金属材料:金属材料因力学性能好、可塑性强、韧性高、易于加工、性能可靠,被广泛应用于人工关节制作。不锈钢是最初人工关节主要制造材料,但由于植入后可出现松动、金属离子污染等并发症,逐渐被各种合金材料所取代<sup>[5]</sup>。

(1) 不锈钢:不锈钢材料来源广、成本低、易加工、机械强度高,最早成为人体金属植入材料,20世纪30年代Wiles就开始采用不锈钢材料制造股骨头和髌臼为Still病患进行关节置换手术。因其抗腐蚀力较弱,密度及弹性模量与正常骨组织有显著差距,导致力学相容性差,因此长期植入的稳定性也相对较差。另外,不锈钢本身无生物活性,生物相容性较差,在生理环境下,常发生缝隙、摩擦及疲劳腐蚀,导致破裂问题的出现<sup>[6,7]</sup>。此后,随着人工关节生物材料的不断发展,不锈钢已经逐渐被更好的生物假体材料所替代,许多发达国家目前已限制不锈钢应用于临床,现仅用于人工关节假体球头及低成本骨水泥柄等。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760405,81760395,81560364);宁夏回族自治区自然科学基金资助项目(2018AAC02013);宁夏医科大学校级基金资助项目(XZ2018014)

作者单位:750004 银川,宁夏医科大学

通讯作者:陈德胜,主任医师,教授,硕士生导师,电子邮箱:charles\_cds@163.com

(2) 钴基合金: 钴基合金与不锈钢比较模量低、强度高、钝化膜更加稳定、耐腐蚀及耐磨性更优越, 被充分应用于关节置换中。作为关节材料主要有铸造与锻造两种, 以锻造力学性能更优越。美国材料实验协会推荐 4 种植入使用的钴基合金, 其中 Co - Cr - Mo 与 Co - Ni - Cr - Mo 合金被普遍用以制造假体材料<sup>[8]</sup>。钴基合金的缺点是摩擦侵蚀易引起 Co、Ni 等离子溶出, 可导致机体细胞和组织的坏死, 使患者出现疼痛、关节松动、下沉等一系列并发症; 同时因钴、铬金属离子对机体毒性大, 弹性模量高, 故在肝功能、肾功能较差, 相对骨质疏松患者中应禁用<sup>[9]</sup>。为了减少磨损, 目前多数行超高表面抛光技术处理; 同时为了使提高假体材料与骨组织相容性, 可将材料表面行微孔涂层处理。

(3) 钛及钛合金: 机体内环境下, 纯钛抗腐蚀性能好, 但强度较低, 耐磨损性较差, 限制了它在负重部位的应用, 需进行合金化处理后才能使用。目前临床应用较多的钛合金是 Ti - 6Al - 4V, 具有强度较高、延展性良好、耐腐蚀性强、弹性模量接近人体骨骼的优点, 适合于负重强度较大的下肢关节; 缺点为耐磨性相对较差, 合金中的有毒元素钒进入人体, 可引起毒性反应, 极少数患者对钛合金有过敏现象, 为了克服以上缺点, 常需将生物活性陶瓷涂层覆盖于合金表层<sup>[10]</sup>。近年来,  $\beta$  型医用钛合金不断优化, 其强度、韧性等方面有明显提高, 成为植入内固定金属材料代表, 目前新型  $\beta$  型钛合金假体材料尚未流通于国内医疗市场<sup>[9]</sup>。

(4) 钽金属材料: 钽金属化学性质稳定, 金属强度、耐腐蚀性、抗磨损性均较高, 在人体内保持惰性元素的特征, 对机体危害小, 是理想的临床骨组织植入材料, 目前主要用来制造髌臼<sup>[11]</sup>。另外, 钽金属具有多孔结构特征, 与骨小梁的排布相似, 骨组织能够长入多孔间隙, 刺激骨生长。钽金属假体材料尚未出现不良反应报道。由于钽金属用于临床时间较短, 前后不足 20 年, 因此, 其远期安全性及临床效果, 有待于进一步观察<sup>[9]</sup>。

(5) 黑晶材料: 黑晶材料本质为一种表面陶瓷化的锆钽合金, 它不仅拥有陶瓷良好的表面性能, 又避免了陶瓷碎裂的风险, 黑晶同高交联聚乙烯组合成一种良好的负重界面<sup>[12]</sup>。黑晶材料优点: ①强度同钴铬钼合金相当; ②光滑度及耐磨性与陶瓷相似; ③克服了陶瓷脆性破裂的问题; ④有效避免了金属过敏的问题; ⑤容易临床翻修; 其优越性能使得它比传统中

髌膝关节假体材料具有更小的磨损<sup>[1]</sup>。研究发现黑晶材料可明显减轻对骨水泥的磨损。

2. 超高分子量聚乙烯 (UHMWPE): 超高分子量聚乙烯作为一种热塑性材料被广泛应用于机械轴承、食品包装、人工关节等领域<sup>[13,14]</sup>。起初 UHMWPE 因辐射产生大量自由基, 降低抗疲劳性。为解决这一问题, 人们将维生素 E 引入 UHMWPE 的制作过程, 由此产生了第二代高交联聚乙烯, 既提升了 UHMWPE 的抗氧化性又很好地保留了耐磨性和耐疲劳性, 通过实验不断得到证明, 临床也取得理想效果, 但由于其表面强度低、耐热性差, 在临床人工关节假体导致的无菌性松动患者活检中发现有弥漫的巨噬细胞、异物巨细胞浸润及大量 UHMWPE 磨屑, 从而推断出磨屑的形成及介导的炎性反应可能是引起人工关节无菌性松动的主要原因, 如何进一步改善其耐磨性能仍然存在困难<sup>[13,15]</sup>。研究证明, 通过纳米粒子添加剂改性的复合材料, UHMWPE 的性能得到了较大地提高, 近年来西佛碱及其金属配合物已作为 UHMWPE 的改性添加剂用于新型人工关节材料的研制<sup>[16]</sup>。

3. 陶瓷材料: 截止目前, 陶瓷材料经过了四代工艺改进已渐趋成熟。因陶瓷材料具有超高硬度、良好的生物相容性、耐蚀性及耐磨性等特性, 能够避免金属与高分子材料的磨损颗粒引起的无菌性松动的问题, 同时陶瓷材料具有极佳的亲水能力, 能够满足关节的润滑性; 另外陶瓷还可以在生理环境下保持生物惰性, 避免体内金属离子释放问题<sup>[16]</sup>。目前临床使用的陶瓷包括生物惰性类陶瓷, 主要有氧化铝陶瓷 ( $Al_2O_3$ )、氧化锆陶瓷 ( $ZrO_2$ ); 生物活性类陶瓷主要有羟基磷灰石 (HA) 等钙基生物陶瓷、生物玻璃类陶瓷等。临床广泛应用的是  $Al_2O_3$  和  $ZrO_2$  陶瓷。截至目前陶瓷破裂、产生异响及翻修等问题仍然值得重视<sup>[17]</sup>。

(1) 三氧化二铝 ( $Al_2O_3$ ):  $Al_2O_3$  为陶瓷材料中应用较广、技术较成熟的一种, 其弯曲应力低、化学性能稳定、生物相容性好; 由于抗弯曲及抗冲击强度低、模量较高, 属脆性陶瓷, 容易出现脆性破坏。 $Al_2O_3$  作为关节假体材料经过 3 个发展时期: 第 1 代是作为股骨和胫骨组件, 随后加入超高分子量聚乙烯成分; 第 2 代是以氧化铝和钛合金共同作为股骨组件, 同样加入超高分子量聚乙烯, 其中钛合金主要起到人工关节固定的作用; 第 3 代采用制备多孔陶瓷材料, 在表面行涂层处理来解决陶瓷材料的固定问题<sup>[18]</sup>。

(2) 氧化锆 ( $ZrO_2$ ): 氧化锆因其良好的力学性

能、生物相容性及美学性能被临床用于义齿及髋关节加工材料<sup>[19]</sup>。氧化锆的断裂韧性和强度明显高于氧化铝,但是氧化锆陶瓷性质不稳,属多相材料,在特殊环境下,易发生相变,从而导致材料破裂,常需对氧化锆陶瓷行稳定化处理。通常在加工过程中加入氧化镁和氧化钙行增韧处理来提高氧化锆稳定性;氧化锆经增韧处理后,韧性比传统高纯氧化锆陶瓷高很多。

(3)羟基磷灰石(HA):羟基磷灰石为人体骨骼、牙釉质和牙质的重要组成成分,它具有较高的生物活性、生物安全性和与人体骨骼匹配的力学性能,对组织无毒、无害、无过敏现象,是理想的生物活性材料,被广泛应用于制备具有仿生功能的人工关节假体。目前制备羟基磷灰石的主要方法有均相沉淀法、自然燃烧法、水热反应法和酸碱中和法。但是国内技术发展还处于初级阶段;另外,羟基磷灰石由于其脆性较大,临床上主要将其作为涂层附着于金属或金属合金、高分子材料表面来改善替代物的生物学性能<sup>[20]</sup>。

#### 4. 其他材料

(1)碳质材料:1969年碳质材料被 Bokros 首次应用于医学领域。碳元素为机体基础元素之一,所以它具备很好的生物相容性;碳质材料缺点为柔性差,在内环境和受力情况下,会发生碳纤维断裂甚至假体破裂,导致无菌性松动的发生。最初的玻璃质碳材料、碳纤维聚合材料均因抗疲劳能力差而被弃用;目前碳纤维增强聚醚酮复合材料被广泛应用<sup>[21]</sup>。

(2)3D 打印材料:3D 打印技术又称增材制造(additive manufacturing, AM),属快速成型技术中的一种;其原理为根据事先设计好的3D模型,通过离散堆积成型,然后应用电脑辅助设计制作、三维重建等快速成型技术,再将所集数据立体化建模,将其打印成接近于真实的组织、器官实物模型技术<sup>[22]</sup>。目前3D打印技术主要有4种类型:①SLA快速成型设备,激光固化(SLA)打印方式主要使用光敏树脂作为原料,可快速打印全脊柱大件模型,但是原材料有一定毒性;②FDM快速成型设备,熔融沉积(FDM)打印方式是以聚乳酸/塑料作原材料打印术前模型、术中导航及医疗教具,但是打印速度较慢;③尼龙粉末激光烧结快速成型设备,激光粉末烧结(SLS)打印方式具有良好的生物相容性,主要打印导板、护具、支具;④金属粉末烧结快速成型设备,激光粉末烧结(SLS)打印法利用钴铬钼合金、钛合金、纯钛等金属粉末打印金属假体植入物,但是价格昂贵。3D打印技术仅通过计算机辅助技术就可制作任意复杂几何形状的

实体,极大地降低了结构复杂产品的制造难度,在很大程度上提升了生产效率,具有成型精度高、重复性好、可实现产业化生产等传统工艺无法比拟的优点,此外3D打印技术还可以辅助诊断复杂性骨折,减小漏诊可能性,模拟术前手术,更准确地认知受损部位,大大降低手术难度,挺高手术质量,缩小手术风险,更便于临床手术的开展,并一定程度上辅助诱导骨的生长。其缺点为增加了患者住院开销,加重家庭经济负担;对各种打印材料要求极高,材料需求不能得到充分地保证;对术者技术要求高,增加医生工作负担;产品力学性能较差;急诊手术局限性较大<sup>[23]</sup>。

#### 四、展 望

综上所述,人工关节假体材料随着医学技术的发展也不停地更新换代,各假体材料生物相容性得到较好的改善。金属材料因耐磨损、强度大、易加工等特性具有一定使用价值,但金属离子污染并发症限制了其大范围应用。超高分子量聚乙烯因耐磨性和抗疲劳性临床应用广范,但磨损颗粒导致的关节松动仍有待于解决。陶瓷材料具有良好的生物学特性,主要用于年轻患者,其易碎、异响现象需进一步改进。目前关节假体在临床应用中已相当成熟,但耐磨性、力学性能等方面仍存在各自的不足。随着经济的发展及人们对高质量生活的追求,假体关节的临床需求量会越来越多,这就要求继续强化假体材料的性能及临床技术手段的提高,敢于对目前的假体材料及技术提出质疑,寻找新的仿生性能材料并借助科技手段进一步提高假体的耐磨性与力学性能,尽量适合人体内环境和关节力学的需要,增强关节假体与人体骨的结合能力及融合度,并借助3D打印技术使人工关节置换的发展方向更加趋向于个体化、技术化、微创化和智能化,为提高人工关节置换患者生存质量奠定基础,相信关节假体定拥有广阔的发展空间。

#### 参考文献

- 徐一宏,徐卫东.人工髋关节假体材料及界面的选择[J].临床外科杂志,2019,27(4):5-9
- 王焯欣,张善勇,郑吉驹.人工颞下颌关节材料的研究进展[J].中国口腔颌面外科杂志,2016,14(6):567-571
- 翁习生.中国早年人工关节外科发展概要[J].临床外科杂志,2019,27(4):355-359
- 安明,董川,王波,等.非骨水泥假体在全膝关节置换术中的应用进展[J].中华关节外科杂志:电子版,2019,13(2):225-229
- 顾建明,冯啸,周一新.人工全髋关节翻修术患者血清铬离子浓度与局部组织病理变化的关系[J].骨科临床与研究杂志,2019,4(1):9-14

(下转第178页)

- omental disability biases[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(4):515-526
- 15 马晨欢,王瑜.孤独症谱系障碍儿童的早期干预方法研究进展[J/OL].中国儿童保健杂志,http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1346.R.20190718.1416.078.html
- 16 兰继军,刘悦,赵骁骁,等.3-6岁自闭症儿童面部表情识别的眼动实验[J].中国健康心理学杂志,2017,25(6):905-909
- 17 Cygan HB, Okuniewska H, Jednoróg K, *et al.* Face processing in a case of high functioning autism with developmental prosopagnosia[J]. *Acta Neurobiol Exp*, 2018, 78(2):114-131
- 18 Jones W, Carr K, Klin A. Absence of preferential looking to the eyes of approaching adults predicts level of social disability in 2-year-old toddlers with autism spectrum disorder[J]. *Arch General Psychiatry*, 2008, 65(8):946-54
- 19 Chawarska K, Macari S, Shic F. Decreased spontaneous attention to social scenes in 6-month-old infants later diagnosed with ASD[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(3):195-203
- 20 Constantino JN, Kennon-McGill S, Weichselbaum C, *et al.* Infant viewing of social scenes is under genetic control and is atypical in autism[J]. *Nature*, 2017, 547(7663):340-344
- 21 Pierce K, Marinero S, Hazin R, *et al.* Eye-tracking reveals abnormal visual preference for geometric images as an early biomarker of an ASD subtype associated with increased symptom severity[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(8):657-666
- 22 Liu W, Li M, Yi L. Identifying children with autism spectrum disorder based on their face processing abnormality: a machine learning framework[J]. *Autism Res*, 2016, 9(8):888-898
- 23 苟小军,周彦平,朱一冰.哌甲酯干预儿童多动症患者尿液的代谢组学研究[J].医学研究杂志,2018,47(2):62-68
- 24 Belgüzar NT, Amado S, Eyüp SE, *et al.* Comparison of change detection performance and visual search patterns among children with/without ADHD: evidence from eye movements[J]. *Res Dev Disabil*, 2016, 49-50:205-215
- 25 Airdrie JN, Langley K, Thapar A, *et al.* Facial emotion recognition and eye gaze in attention-deficit/hyperactivity disorder with and without comorbid conduct disorder[J]. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*, 2018, 57(8):561-570

(收稿日期:2019-12-05)

(修回日期:2020-01-10)

(上接第173页)

- 6 Sing SL, An J, Yeong WY, *et al.* Laser and electron-beam powder-bed additive manufacturing of metallic implants: a review on processes, materials and designs[J]. *J Orthopaed Res*, 2016, 34(3):369-385
- 7 Francesco B, Joaquim MC, Feza K, *et al.* In vitro assessment of bioactive glass coatings on alumina/zirconia composite implants for potential use in prosthetic applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):doi:10.3390/ijms20030722
- 8 Amit A, Marjan B. Biocompatibility evaluation and corrosion resistance of tungsten added Co-30Cr-4Mo-1Ni alloy[J]. *Bio-Med Mater Engineering*, 2017, 28(6):687-701
- 9 吴晓,何本祥,檀亚军.髌关节假体材料的分类及应用进展[J].中国骨伤,2016,29(3):283-288
- 10 蔡丹丹,陈钿,张龚敏,等.医用钛合金研究进展[J].中国医疗器械信息,2019,25(9):43-45
- 11 杨伽捷,朱裕昌,杨春喜.多孔金属骨组织支架的研究进展[J].实用骨科杂志,2018,24(2):148-152
- 12 张先龙.现代人工髌关节假体材料相关热点问题[J].医学研究生学报,2018,31(4):355-360
- 13 Sobieraj M, Marwin S. Ultra-high-molecular-weight polyethylene (UHMWPE) in total joint arthroplasty[J]. *Bull Hosp Jt Dis*(2013), 2018, 76(1):38-46
- 14 Merola M, Affatato S. Materials for hip prostheses: a review of wear and loading considerations[J]. *Materials (Basel, Switzerland)*, 2019, 12(3):285-292
- 15 Huang CH, Lu YC, Chang TK, *et al.* In vivo biological response to highly cross-linked and vitamin e-doped polyethylene - a particle-induced osteolysis animal study[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2016, 104(3):561-567
- 16 傅晶,左波,吴莉.新型人工关节材料 UHMWPE 中添加剂结构的研究[J].武汉工程大学学报,2018,40(2):165-168
- 17 郑典涛,尹东.陶瓷-陶瓷人工髌关节假体在全髌关节置换术中的研究进展[J].中国临床新医学,2015,8(7):708-710
- 18 Kalayarasan M, Shankar S, Manikandan M, *et al.* Mechanical loading characteristics of total hip prosthetics subjected to dynamic loading cycles[J]. *Bio-Med Mater Engineering*, 2018, 29(6):1-15
- 19 De Meurechy N, Braem A, Mommaerts MY. Biomaterials in temporomandibular joint replacement: current status and future perspectives - a narrative review[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 47(4):518-533
- 20 韦薇,舒婧媛,王晶,等.羟基磷灰石功能梯度生物材料在硬组织中的应用[J].中国组织工程研究,2018,22(6):971-978
- 21 Aujla RS, Sheikh N, Dival P, *et al.* Unconstrained metacarpophalangeal joint arthroplasties: a systematic review[J]. *Bone Joint J*, 2017, 99B(1):100-106
- 22 孙长蛟,蔡谱.3D打印技术在关节外科的应用[J].中国骨与关节杂志,2018,7(8):597-601
- 23 钟山,卢庆勇,陈静洪.3D打印技术在骨科领域的应用研究进展[J].梧州学院学报,2018,28(3):1-7

(收稿日期:2020-02-25)

(修回日期:2020-03-10)