

文章编号: 1000-324X(2003)04-0879-06

## 粉末冶金法制备 Ti/HA 生物复合材料的体内生物活性

宁聪琴<sup>1</sup>, 周玉<sup>2</sup>, 黄丛春<sup>3</sup>, 顾亚军<sup>3</sup>, 李德超<sup>3</sup>, 戴克戎<sup>1</sup>

(1. 上海第二医科大学附属第九人民医院骨科, 上海 200011; 2. 哈尔滨工业大学材料学院, 哈尔滨 150001; 3. 佳木斯大学附属口腔医院, 佳木斯 154000)

**摘 要:** 采用粉末冶金法制备了 Ti/HA 复合材料, 对其体内生物活性进行了研究. 植入早期, 纯 Ti 种植体周围有一层纤维组织形成, 纤维膜随着种植时间的延长逐渐消失, 并伴随有新骨形成. 植入 6 个月后, 纯 Ti 与周围骨组织之间形成典型的骨接触界面. 含钛量为 30% 的复合材料周围在植入早期有很薄一层新骨形成, 种植体与周围骨组织之间存在很大的空隙, 含钛量为 50% 和 70% 的复合材料周围则有大量的新骨形成, 植入 6 个月后三种复合材料均与周围骨组织之间形成了牢固的骨性结合界面. 可见, 三种 Ti/HA 复合材料均具有良好的生物活性. 但含钛量为 30% 的复合材料成骨速度明显低于另两种复合材料. 三种 Ti/HA 复合材料的生物活性均大于纯 Ti.

**关 键 词:** 粉末冶金法; Ti/HA 生物复合材料; 体内生物活性

**中图分类号:** R 318 **文献标识码:** A

### 1 引言

羟基磷灰石 [HA,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ] 和钛是目前硬组织修复及替换中应用最为广泛的两种生物材料. 前者具有良好的生物相容性和生物活性, 能与骨组织形成牢固的骨性结合, 但强度低、韧性差<sup>[1,2]</sup>. 纯钛及其合金具有与骨相近的比重和弹性模量、良好的抗蚀性和生物相容性、适中的机械性能等被广泛地用作人体硬组织种植体材料<sup>[3,4]</sup>, 但由于纯钛及其合金是生物惰性的, 与骨组织之间的结合只是一种机械嵌连, 植入体内后容易发生脱落. 因此, 综合前者和后者各自的优点, 弥补其不足被认为是开发硬组织修复及替换用生物材料最有前景的思路. 本文作者采用粉末冶金法来制备 Ti/HA 微观复合材料. 为了获得较高的强度, 在原材料中加入一种  $\text{SiO}_2$ -CaO- $\text{P}_2\text{O}_5$ - $\text{Na}_2\text{O}$ - $\text{B}_2\text{O}_3$  系玻璃作为助烧剂. 前期工作<sup>[5,6]</sup>表明此系列复合材料在模拟体液中可诱发类骨 (Bone-like) 磷灰石的形成, 表现出良好的生物活性. 然而模拟体液只是一种单一的无细胞体系, 而人的体内环境是一种由多元系统共同作用的复杂体系, 因此, 模拟体液实验不能完全取代动物实验. 为此, 本研究将粉末冶金法制备的 Ti/HA 复合材料植入动物体内, 研究其体内生物活性, 为临床应用提供理论和实验依据.

收稿日期: 2002-07-17, 收到修改稿日期: 2002-09-09

作者简介: 宁聪琴 (1973-), 女, 博士. E-mail: cqning@yahoo.com

## 2 实验

### 2.1 实验材料及植入体的制备

所用 HA 粉和纯 Ti 粉 ( $\alpha$ -Ti) 分别购于四川大学和北京有色金属研究总院, 平均粒度分别为  $21.08\mu\text{m}$  和  $27.27\mu\text{m}$ . 助烧剂采用自制  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Na}_2\text{O-B}_2\text{O}_3$  系生物玻璃粉 (BG), 制备工艺为: 按配方将原料充分混合后, 在  $1300^\circ\text{C}$  熔制 2h 后取出水淬, 然后于玛瑙球磨机上球磨 3h, 过 300 目筛备用. 按设计的成分配比将粉末装入聚乙烯瓶中球磨混合 12h, 然后于  $1200^\circ\text{C}$ , 氩气气氛中热压烧结, 烧结压力为 20MPa. 成分设计见表 1.

将热压烧结所得材料加工成  $\phi 3\text{mm} \times 4\text{mm}$  的圆柱状植入体. 表面经 400# 砂纸打磨及常规消毒.

表 1 复合材料成分设计

Table 1 Composition design of the composites

Composite	Ti/vol%	HA/vol%	BG/vol%
3T	30	60	10
5T	50	40	10
7T	70	20	10

### 2.2 实验动物及手术过程

实验动物采用成年健康大白兔, 体重 1.5~2.0kg, 雌雄不限.

手术前, 对实验室进行紫外线消毒 30min. 采用常规手术方法将种植体植入大白兔股骨中段, 尽量使种植材料与周围骨组织之间处于紧配合状态, 图 1 为种植模式示意图. 术后动物自由活动, 不用任何外固定.

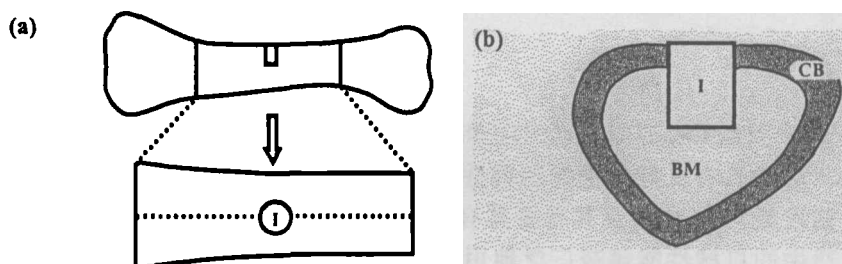


图 1 植入方式示意图

Fig. 1 Schematic representation of implanting mode

### 2.3 大体观察和扫描电镜观察

观察动物术后饮食、活动、伤口愈合等情况. 在术后 1 月、3 月及 6 月各处死动物一批, 将包含种植体的一段股骨用 2% 甲醛 + 3% 戊二醛固定, 系列乙醇逐级脱水, 环氧树脂包埋, 固化. 用 Leica sp1600 硬组织切片机将种植体 - 骨界面暴露出来, 用 0.2M 磷酸盐缓冲液 (PBS) 反复冲洗后在干燥器中缓慢干燥. 然后在 Philips XL30 ESEM 型环境扫描电镜上观察种植体 - 骨界面结合情况.

## 3 实验结果

### 3.1 大体观察

所有动物术后存活良好, 伤口无红肿、化脓, 无材料露出, 伤口均正常愈合, 术后当天即可进食. 植入 1 个月后 X 线观察发现材料固位好、无移位, 材料与周围骨组织均结合良

好, 种植体周围皮质骨增生明显。

### 3.2 种植体-骨组织界面的 SEM 观察

图 2 为种植 1 个月后各种复合材料与活体骨之间界面的 SEM 照片。可以看出, 3T 复合材料周围紧贴材料一侧有很薄一层新骨形成, 但种植体与周围骨组织之间存在很大的空隙。5T 和 7T 复合材料与骨界面上均有大量的新骨出现, 界面上还可看到大量胶原纤维沉积于材料表面, 新形成的骨组织钙化程度较低。从以上几种复合材料的成骨规律来看, 新骨大都紧贴材料一侧生长, 可见新骨形成优先发生于材料表面。纯 Ti 种植体与骨组织之间有一层纤维组织形成。除纯 Ti 外, 各种复合材料表面都有轻微溶解, 并可见骨组织长入材料表面的孔洞中。

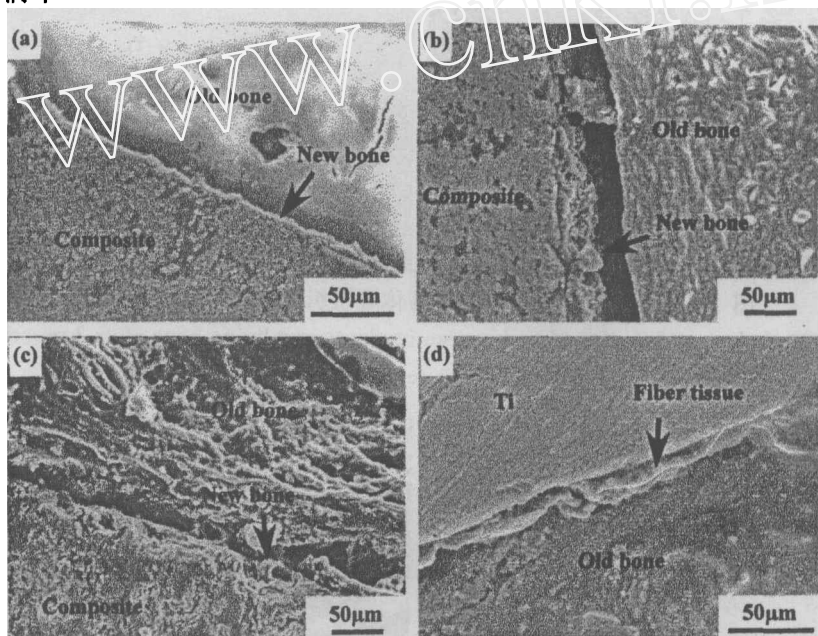


图 2 种植 1 个月后种植体与活体骨组织之间的界面 SEM 形貌

Fig. 2 SEM morphologies of the interface between implants and living bone after 1-month implantation

(a) 3T; (b) 5T; (c) 7T; (d) Pure Ti

图 3 为种植 3 个月后各种复合材料与活体骨之间界面的 SEM 照片。从图 3 可以看出, 3T 复合材料与骨组织之间新骨明显增加, 新形成的骨组织钙化程度较低。5T 和 7T 复合材料与骨组织之间的新生骨数量亦明显增多, 而且新生骨逐渐成熟化。复合材料表面的溶解明显加剧。纯 Ti 与周围骨组织之间的纤维膜逐渐消失, 并出现少量的新生骨组织, 但界面上仍存在很大的空隙。

种植 6 个月后, 三种复合材料都与骨组织形成了紧密结合。在较低倍数下对复合材料与周围组织的全貌观察发现, 几种复合材料都与皮质骨结合紧密, 在与松质骨和骨髓接触的部分, 有一层成熟的新生皮质骨出现。图 4 为植入 6 个月后各种复合材料与活体骨之间界面的 SEM 照片。从图中可以看出, 几种复合材料与周围骨组织均结合紧密, 界面模糊, 新骨钙化程度明显提高, 与周围宿主骨之间已没有明显界面, 而且可见新骨已长入材料表面由于溶解而形成的孔洞中。而种植 6 个月后, 纯 Ti 与骨组织之间的空隙已消失, 但这仅仅是一种简单的接触性骨生长, 两者之间界面清晰, 并未发生化学结合。

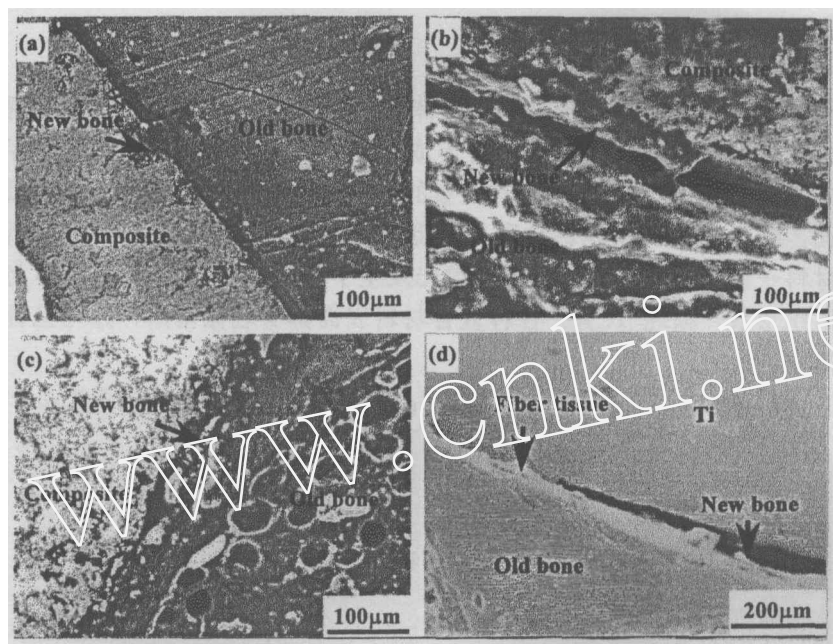


图 3 种植 3 个月后种植体与活体骨组织之间的界面 SEM 形貌

Fig. 3 SEM morphologies of the interface between implants and living bone after 3-month implantation

(a) 3T; (b) 5T; (c) 7T; (d) Pure Ti

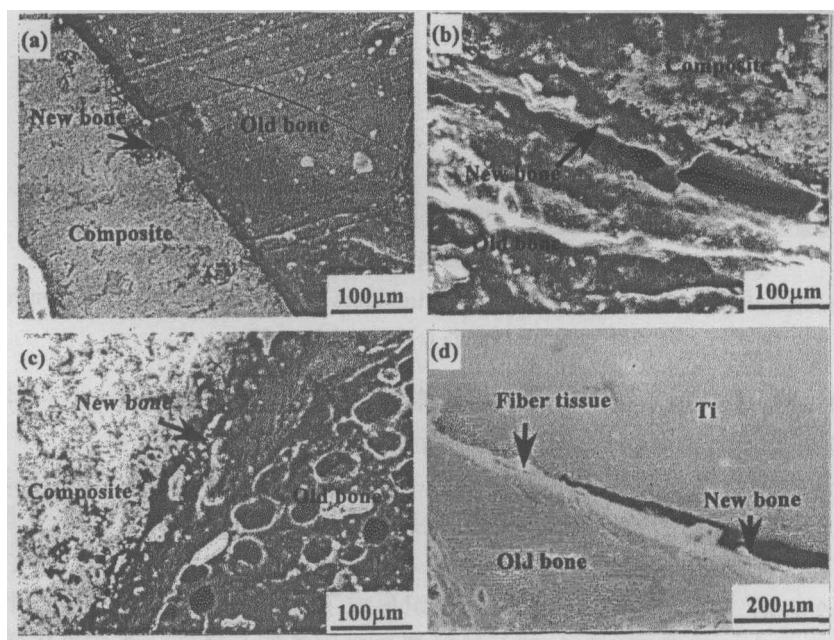


图 4 种植 6 个月后种植体与活体骨组织之间的界面 SEM 形貌

Fig. 4 SEM morphologies of the interface between implants and living bone after 6-month implantation

(a) 3T; (b) 5T; (c) 7T; (d) Pure Ti

## 4 讨论

从上面的实验结果可以看出, 植入初期, 纯 Ti 与骨组织之间存在一层纤维包囊, 而随着植入时间的延长, 这层纤维包囊逐渐消失, 并逐渐有新骨形成, 由此可见纯 Ti 与骨组织之间是一种典型的骨接触界面, 这种结合只是一种机械嵌联. 有关纯 Ti 与骨之间的结合界面的研究结果并不尽相同. Branemark<sup>[7]</sup> 在 60 年代末最先发现钛种植体与骨组织之间可形成直接接触, 提出了骨整合 (Osseointegration) 的概念, 从而使得钛及其合金作为生物材料受到了特别的青睐. 但在有些学者<sup>[8]</sup> 的研究中却发现, 种植很长时间后钛与骨组织之间仍有一层纤维层. 造成观察结果不一致的影响因素是多方面的. 对于本实验中纯 Ti 在植入初期周围形成一层纤维膜可从以下几方面进行解释: 1. 尽管手术过程中尽量使种植体与周围骨组织处于紧配合状态, 但由于是手工钻孔, 所得受植孔与种植体之间的空隙肯定大于螺旋状种植体与骨组织之间的空隙; 2. 虽然采用生理盐水冷却, 但在钻孔过程中产生的高温仍对受植孔周围的成骨细胞造成了一定程度的损伤; 3. 种植体的形状 (或者说表面粗糙度) 也会在一定程度上影响种植结果. 三种复合材料与骨组织间都有大量的新骨形成, 与周围骨组织形成了化学骨性结合. 只有生物活性材料才能与周围骨组织形成这种类型的结合界面, 说明这几种 Ti/HA 复合材料都具有良好的生物活性. 植入初期, 3T 材料与周围骨组织之间新生骨组织很少, 植入 6 个月后 3T 材料与周围骨组织间已形成紧密的生物化学结合界面, 即骨结合界面, 与其它几种复合材料并无明显差别. 说明这几种 Ti/HA 复合材料生物活性大小不同, 3T 材料的生物活性低于其他两种 Ti/HA 复合材料, 因此其骨愈合过程较为缓慢. Ti/HA 系复合材料的生物活性优于纯钛, 这主要归因于前者中含有  $\text{TiO}_2$  相和 CaO 相, 关于这两相对 Ti/HA 复合材料生物性能的影响已在文献 [5] 中作了详细分析.

## 5 结论

1. 纯 Ti 种植体周围在种植初期有一层纤维组织形成, 纤维膜随着种植时间的延长逐渐消失, 并伴随有新骨形成, 植入 6 个月后, 纯 Ti 种植体与周围骨组织之间形成典型的骨接触界面; 植入早期, 3T 复合材料周围有很薄一层新骨形成, 种植体与周围骨组织之间存在很大的空隙, 新骨钙化程度较低, 而 5T 和 7T 两种复合材料周围则有大量的新骨形成, 植入 6 个月后三种复合材料种植体均与周围骨组织之间形成了牢固的骨性结合界面.

2. 5T 和 7T 两种复合材料的生物活性大于 3T 复合材料, 而三种 Ti/HA 复合材料的生物活性均大于纯 Ti.

## 参考文献

- [1] Osborn J, Newesely H. *Biomaterials*, 1980, 1: 108-111.
- [2] Akao H, Aoki H, Kato K. *J Mater Sci.*, 1981, 16: 809-812.
- [3] Noort R. *J Mater Sci*, 1987, 22: 3801-3811.
- [4] Tengvall P, Lundström I. *Clin Mater*, 1992, 9: 115-134.
- [5] Ning C Q, Zhou Y. *Biomaterials*, 2002, 23: 2909-2915.
- [6] 宁聪琴, 周 玉, 贾德昌 (NING Cong-Qin, et al). 硅酸盐学报 (Journal of the Chinese Ceramic Society), 2000, 28 (5): 483-486.

- [7] Branmark P, Breine U, Lindstrom J. *Plast. Reconstr. Surg.* 1969, 3: 81.  
[8] Nishiguchi S, Nakamura T, Kobayashi M, et al. *Biomaterials.* 1999, 20: 491-500.

### *In vivo* Bioactivity of Ti/HA Biocomposites Fabricated by Powder Metallurgy Methods

NING Cong-Qin<sup>1</sup>, ZHOU Yu<sup>2</sup>, HUANG Cong-Chun<sup>3</sup>, GU Ya-Jun<sup>3</sup>, LI De-Chao<sup>3</sup>, DAI Ke-Rong<sup>1</sup>

(1. Department of Orthopaedics, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200011, China; 2. School of Materials Science and Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China; 3. School of Stomatology, Jiamusi University, Jiamusi 154000, China)

**Abstract:** Ti/HA biocomposites were successfully fabricated by the powder metallurgy method. The *in vivo* bioactivities of the biocomposites were investigated. At an early stage of implantation, a fibrous film forms around the pure titanium implant. And with the increase of implantation time, the fibre tissue disappears gradually, accompanying the formation of new bone. After 6-month implantation, a typical bone-contact interface forms between the pure titanium implant and the surrounding bone. A very thin film of new bone is observed around the composite with 30% titanium and a big gap exists between the composite and the surrounding bone at an early stage of implantation, whereas, large quantity of new bone forms around the composites with 50% and 70% titanium. These three composites all form tight bone-bonding interface with the surrounding bone after 6-month implantation. So it can be concluded that these Ti/HA composites all exhibit excellent bioactivity. The osteogenic rate of the composite with 30% titanium is distinctly lower than that of the other two Ti/HA composites. The three Ti/HA composites all have better bioactivity than pure titanium.

**Key words** powder metallurgy method; Ti/HA biocomposites; *in vivo* bioactivity