

前 言

党的二十大报告明确提出“推进健康中国建设”“把保障人民健康放在优先发展的战略位置”，并强调“加快实现高水平科技自立自强”“推动创新链产业链资金链人才链深度融合”。生物医用材料作为现代医疗技术的重要物质基础，在人工器官、精准药物递送、组织修复等领域发挥着不可替代的作用，其创新发展既是落实“面向人民生命健康”国家战略的必然要求，也是实现高端医疗装备国产化替代的关键突破口。在此背景下，《生物医用材料工程》教材的编写旨在系统梳理学科知识体系，为培养复合型创新人才、服务产业高质量发展提供理论支撑。

参加本书编写的教师依托省级医工交叉科技创新团队，基于多年从事“生物医用材料”“生物材料”“外科学”等课程的教学经验，综合了国内现有书籍的有益内容，吸收了国内外最新研究成果，进一步完善了全书知识内容与体系架构。全书共分为5章：绪论、用于肢体承重的生物医用材料、用于药物治疗的生物医用材料、用于抗菌消炎的生物医用材料、可降解吸收的生物医用材料。本书学科交叉性突出，融合材料科学、生物学、临床医学等多学科视角，不仅构建了“需求牵引—材料创新—临床验证”的知识框架，还在此基础上深入分析了国产医用材料的关键技术瓶颈与高质量发展路径，前沿特色突出。

本书由汤玉斐、吴子祥、陈磊、吴聪、赵康共同编写。其中第1章由赵康编写，第2章由吴子祥和汤玉斐编写，第3章由陈磊编写，第4章由吴聪编写，第5章由汤玉斐编写。本书由汤玉斐统稿，陈磊校对。

本书编写过程中参考了相关文献资料和网络资源，在此向原作者表示衷心的感谢。由于编者水平有限，加之材料工程领域研究发展与技术进步日新月异，书中不妥之处在所难免，恳请读者和专家批评指正。

编 者

2025年3月

目 录

第1章 绪论	1
1.1 生物医用材料定义	1
1.2 生物相容性	2
1.3 生物医用材料的发展历程	2
1.3.1 第一代生物医用材料	3
1.3.2 第二代生物医用材料	3
1.3.3 第三代生物医用材料	3
1.3.4 再生医学	4
1.4 我国生物医用材料产业的发展现状	4
1.4.1 科学研究实力不断提升	4
1.4.2 产业市场规模持续扩大	4
1.4.3 科学研究经费不断投入	5
1.4.4 国家利好政策有力推动	5
1.5 生物医用材料的发展趋势	8
1.5.1 组织诱导性生物医用材料	9
1.5.2 组织工程化制品	10
1.5.3 材料表面改性	10
1.5.4 生物衍生材料和生物人工器官	11
1.5.5 纳米生物医用材料、植入器械和软纳米技术	12
1.5.6 与信息 and 电子学技术相结合的有源植入或部分植入器械	13
1.5.7 计算机辅助仿生设计与快速成型的生物制造	14
参考文献	15
第2章 用于肢体承重的生物医用材料	17
2.1 人骨及其力学性能	17
2.1.1 人骨的成分和结构	17
2.1.2 人骨的分类	19
2.1.3 人骨的力学性能	19
2.1.4 仿生人骨材料及研究进展	20

2.1.5 仿生人骨存在的问题	21
2.2 生物医用金属材料	22
2.2.1 医用纯钛及钛合金	22
2.2.2 医用钴基合金	29
2.2.3 医用镁合金	35
2.2.4 产品及临床应用案例	42
2.3 生物医用陶瓷材料	44
2.3.1 羟基磷灰石	45
2.3.2 磷酸钙类陶瓷	54
2.3.3 生物压电陶瓷	59
2.3.4 生物活性玻璃	65
2.3.5 产品及临床应用案例	70
2.4 生物医用高分子材料	73
2.4.1 丙烯酸类骨水泥	73
2.4.2 医用水凝胶	84
2.4.3 医用橡胶	95
参考文献	102
第3章 用于药物治疗的生物医用材料	105
3.1 药物控释的原理及影响因素	105
3.2 pH 响应药物控释型生物材料	106
3.2.1 pH 响应微胶囊	106
3.2.2 pH 响应聚合物纳米颗粒	107
3.2.3 pH 响应水凝胶	108
3.2.4 pH 响应介孔材料	110
3.2.5 pH 响应骨水泥	112
3.2.6 产品及临床应用案例	113
3.3 温度响应药物控释型生物材料	115
3.3.1 温度响应聚合物	115
3.3.2 温度响应水凝胶	118
3.3.3 产品及临床应用案例	119
3.4 磁响应药物控释型生物材料	121
3.4.1 Fe_3O_4 磁响应药物控释型生物材料	121
3.4.2 无机改性 Fe_3O_4 磁响应药物控释型生物材料	123

3.4.3	有机改性 Fe_3O_4 磁响应药物控释型生物材料	123
3.4.4	磁性骨水泥	124
3.4.5	临床应用案例	125
3.5	化学响应药物控释型生物材料	127
3.5.1	葡萄糖响应型水凝胶	127
3.5.2	酶响应型水凝胶	130
3.5.3	产品及临床应用案例	132
3.6	多重响应药物控释型生物材料	137
3.6.1	pH/温度响应药物控释型生物材料	138
3.6.2	pH/磁响应药物控释型生物材料	139
3.6.3	磁/温度响应药物控释型生物材料	140
3.6.4	产品及临床应用案例	141
3.7	降解药物控释型生物材料	142
3.7.1	载药明胶	143
3.7.2	载药壳聚糖	143
3.7.3	载药海藻酸钠	144
3.7.4	载药丙烯酸复合骨水泥	144
3.7.5	载药无机类骨水泥	145
3.7.6	产品及临床应用案例	146
3.8	靶向药物控释型生物材料	147
3.8.1	细胞穿膜肽	148
3.8.2	细胞穿膜肽修饰的脂质体	150
3.8.3	多肽自组装靶向药物释放系统	151
3.8.4	电荷反转靶向药物传递系统	151
3.8.5	产品及临床应用案例	152
	参考文献	156
第4章	用于抗菌消炎的生物医用材料	160
4.1	抗菌机理	160
4.1.1	无机抗菌机理	160
4.1.2	有机抗菌机理	161
4.2	抗菌医用陶瓷材料	163
4.2.1	纳米氧化锌	163
4.2.2	纳米 TiO_2	165

4.2.3	纳米二氧化硅	168
4.2.4	产品及医用应用案例	168
4.3	抗菌医用高分子材料	169
4.3.1	壳聚糖及其衍生物	169
4.3.2	单宁酸	172
4.3.3	姜黄素	173
4.3.4	茶多酚	174
4.3.5	多肽与酶	175
4.3.6	产品及临床应用案例	177
4.4	抗菌医用金属材料	178
4.4.1	镁基金属	178
4.4.2	银基金属	179
4.4.3	铜基金属	181
4.4.4	锌基金属	181
4.4.5	产品及临床应用案例	183
	参考文献	185
第 5 章	可降解吸收的生物医用材料	186
5.1	天然可降解医用材料	186
5.1.1	蛋白质	187
5.1.2	多糖	190
5.1.3	聚酯类	192
5.1.4	产品及临床应用案例	195
5.2	人工可降解医用材料	196
5.2.1	脂肪族聚酯	196
5.2.2	聚乙二醇	199
5.2.3	磷灰石类陶瓷	199
5.2.4	镁、锌及其合金	201
5.2.5	产品及临床应用案例	203
	参考文献	205

| 第 1 章 |

绪 论

◆ 1.1 生物医用材料定义

生物医用材料是用来对生物体进行诊断、治疗、修复,或替换其他病损组织、器官,或增进其功能的材料。它是研究人工器官和医疗器械的基础,已成为当代材料学科的重要分支,尤其是随着生物技术的蓬勃发展,生物医用材料已成为各国科学家竞相研究和开发的热点。

生物医用材料能够提供组织细胞生长所需的支撑介质与环境,协调内环境活性因子与细胞间的相互作用,促进细胞黏附,潜在影响细胞分化和增殖,改变细胞表面因子受体表达。理想的生物医用材料应具有以下特点:

- (1) 优良的生物相容性,无毒、无致畸性;
- (2) 良好的生物可降解性和匹配的降解率:在组织形成过程中逐步分解,不影响新形成组织的结构和功能,降解速率同步于组织再生速率;
- (3) 良好的表面活性:促进细胞黏附,利于细胞生长、增殖和分泌基质;
- (4) 具有可塑性和一定的机械强度;
- (5) 免疫原性低,不引起炎症反应;
- (6) 具有可消毒性。

生物医用材料按用途可分为:骨、牙、关节、肌腱等骨骼-肌肉系统修复材料,皮肤、食道、呼吸道、膀胱等软组织材料,人工心脏瓣膜、血管、心血管内插管等心血管系统材料,血液净化膜和分离膜、气体选择性透过膜、角膜接触镜等医用膜材料,组织黏合剂和缝线材料,药物释放载体材料,临床诊断及生物传感器材料,齿科材料,等等。生物医用材料按材料在生理环境中的生物化学反应水平可分为惰性生物医用材料、活性生物医用材料、可降解和吸收的生物医用材料。

◆ 1.2 生物相容性

生物相容性是指生物材料在机体特定部位产生各种复杂的生物、物理、化学的反应,即某些材料或者药物与人体接触或者植入体内是否能够“兼容”、会不会对人体产生伤害。需要做生物相容性测试的产品一般是医疗器械和医疗药物。生物相容性测试也称医疗器械生物学评价,是指对医疗器械产品进行安全性和有效性评价,它是产品进入临床试验前的关键环节,同时也是产品上市后市场销售情况的关键所在。

生物相容性测试内容主要包括细胞毒性、致敏性、刺激性、全身毒性(急性毒性)、亚慢性毒性(亚急性毒性)、遗传毒性、植入毒性、慢性毒性、致癌性、生殖和发育毒性、生物降解性等。目前,生物相容性测试所参照的标准是 ISO 10993 和 GB/T 16886,两种标准的内容基本一致,都对具体的生物学评价过程进行了规定,在进行生物相容性试验之前需要鉴别材料成分,并进行化学表征测试。体外诊断产品不与人体直接接触,故 ISO 10993 和 GB/T 16886 标准不适用于此类产品。

目前实验室中最常见的生物相容性测试为细胞毒性测试,其主要包括 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐 MTT 比色法(ISO 10993-5)、琼脂法(ISO 10993-5/USP 87)、滤膜法(ISO 10993-5)、直接接触法和洗脱法(ISO 10993-5/USP 87)。还有一些测试方法按照不同生物学评价指标对细胞毒性检测进行评价,如细胞形态学方法、细胞膜效应乳酸脱氢酶(LDH)释放法、细胞代谢活性、细胞增殖率测试方法等。此外,有细胞周期、细胞凋亡和细胞增殖相关蛋白检测等方法也可用于评价细胞毒性。

生物相容性测试遵循的两大原则是生物安全性原则和生物功能性原则。生物安全性原则的目的在于消除生物材料对人体器官的破坏性,如细胞毒性和致癌性。生物材料对于宿主是异物,在体内必定会产生某种应答或出现排异现象,因此要对生物材料进行生物安全性评价,确保材料被宿主接受,不产生有害作用。生物功能性原则是指在特殊应用中“能够激发宿主恰当地应答”的能力,不仅要评价生物材料的毒副作用进行评价,还要进一步评价材料对生物功能的影响。

◆ 1.3 生物医用材料的发展历程

在古代,一些天然的材料如棉麻纤维、马鬃等,被用来作为缝合线缝合伤口;古代中国和古埃及的墓葬中也发现有假牙、假鼻、假耳等。进入 20 世纪,随着合成化学,特别是高分子材料科学的发展,生物医用材料的研究也进入“快车道”。

近年来,随着生命科学的发展和大健康时代的到来,生物医用材料领域正迎来多元化繁荣发展的新阶段。目前,生物医用材料已经成为材料学科中发展最快、最具前景的方向之一,生物医用材料产业也已成为低能耗、高附加值新兴产业的代表。

1.3.1 第一代生物医用材料

20 世纪 60~80 年代,在对工业化材料进行生物相容性研究的基础上开发了第一代生物医用材料及产品,如体内固定用骨钉和骨板、人工关节、人工心脏瓣膜、人工血管、人工晶体和人工肾等。自 80 年代以来,以医疗、保健及提高生活质量等为目的的生物医用材料研究取得了快速发展,研发出 40 余种材料用于植入器械(假体)的生产,其中已经有超过 30 种被应用于临床。上述生物医用材料具有生物惰性,即尽量将受体对植入器械的异物反应降到最低。第一代生物医用材料制备的各种器械至今仍在临床大量使用,全世界年销售额可达 500 多亿美元。

1.3.2 第二代生物医用材料

20 世纪 80~90 年代,生物医用材料领域的研究重点逐渐由生物惰性转向生物活性,开发了第二代生物医用材料及产品。这种具有活性的材料能够在生理条件下发生可控的反应,并作用于人体。除具有活性外,第二代生物医用材料还具有可控的降解性。随着机体组织的逐渐生长,植入的材料不断被降解并最终完全被新生组织所取代,在植入位置和宿主组织间将不再有明显的界面区分。以可吸收缝合线为例,它由聚乳酸和聚乙醇酸合成的生物降解材料制成,最终能够水解成二氧化碳和水。到 1984 年,采用可降解材料制备的内固定骨板、螺钉及缓控释给药系统,已在整形外科与药物递送领域得到初步发展与应用。

随着人口老龄化加剧,生物惰性、生物活性及可降解植入物在临床的成功应用具有非常重要的意义。然而,第一代和第二代生物医用材料发展空间有限,因为任何用于修复和恢复机体的生物医用材料均只能作为暂时性的替代品。活的组织可以对生理负荷的改变或生物化学刺激产生应答,而合成的材料则不具备这种功能,也正是合成材料的这一缺陷,限制了人工器官的使用寿命,促使在以后的研究中将工作重心转移到基于生物学方法进行组织修复和再生。

1.3.3 第三代生物医用材料

20 世纪 90 年代后期,人们开始研究能够在分子水平刺激细胞产生特殊应答

反应的第三代生物医用材料。这类生物医用材料将生物活性材料与可降解材料这两个独立的概念结合起来,在可降解材料上进行分子修饰,引起细胞整合素的相互作用,诱导细胞增殖、分化,以及细胞外基质的合成与组装,从而启动机体的再生系统,也属于再生医学的范畴。

1.3.4 再生医学

再生医学是自 20 世纪 80 年代后期逐步兴起并发展起来的。从广义上讲,再生医学是利用人类的自然治愈能力,使其受到巨大创伤的机体组织或器官获得自己再生能力的医学。目前,再生医学主要包括以下四大模块:干细胞与克隆技术、组织工程、组织器官代用品(即生物医用材料产品)、异种器官移植。该领域已经成为一个多学科交叉且迅速发展的领域。

基于细胞分子水平的第三代生物医用材料将在产生最小损伤的前提下,为原位组织再生和修复提供科学支撑。第三代生物医用材料有可能在机体衰老之前,通过生物方法激活某些基因,从而起到保持健康、延缓衰老的作用,其相关研究正在兴起,例如,组织工程支架材料、原位组织再生材料、可降解材料结合神经生长因子可增强神经的定向修复。

◆ 1.4 我国生物医用材料产业的发展现状

1.4.1 科学研究实力不断提升

国家在政策与科研投入上对生物材料科学的发展给予了大力支持,生物材料基础研究实力大幅增强,中国学者在生物材料领域的论文发表量可以直观体现这一变化。统计 Web of Science 的相关数据可知,2015~2025 年,中国学者在生物材料领域发表的论文量逐年增加,2025 年的论文量是 2015 年的 3.1 倍,在全球论文中的占比从 2015 年的 24.74% 增至 2021 年的 40.50%。2015~2025 年全球生物材料领域内论文发文量共计约 265 000 篇(其中包括综述论文),其中,中国学者总发文量为约 96 500 篇,位居生物材料领域内论文发文量全球第一,所占比例高达 36.4%。2015~2025 年,在生物材料领域顶级期刊 *Biomaterials* 上中国学者发文量 4845 篇,占该刊发文量的 24.67%,发文量全球第一。

1.4.2 产业市场规模持续扩大

2017~2025 年,全球生物材料产业市场规模由 837.6 亿美元增长至约 2500 亿美元,年均复合增长率为 15%,正逐步成为支撑世界经济的重要产业之一。我国生物材料产业市场规模由 2017 年的 204.3 亿美元增长至 2025 年的约 750 亿美

元,年均复合增长率为17.66%,高于全球增长率,在全球产业市场中的比重也逐年提升;基本形成以京津冀(环渤海)、长三角、粤港澳大湾区为主的生物材料产业集群布局,在骨科、心血管等领域优势明显,已出现一批走向国际市场的领军企业,如乐普(北京)医疗器械股份有限公司(简称乐普医疗)、威高集团有限公司(威高集团)、微创医疗科学有限公司(微创集团)、先健科技(深圳)有限公司(先健科技)等。

1.4.3 科学研究经费不断投入

为推动我国生物材料科学与产业的快速发展,《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年)》把生物医用材料列入“重点领域及其优先主题”;“十一五”期间国家投入4亿元用于生物材料研究;“十二五”期间增至5.1亿元。《“十三五”国家科技创新规划》明确提出要在新材料技术领域发展纳米生物医用材料,在先进高效生物技术领域发展生物医用材料。《中国制造2025》明确指出,要大力推动“生物医药及高性能医疗器械”重点领域的突破性发展。

“十四五”时期,在我国经济高质量发展及新冠疫情大背景下,高端生物医用材料成为重点发展方向,《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要》指出,全社会研发经费投入年均增长7%以上,力争实际投入强度高于“十三五”时期,产业基础高级化、产业链现代化水平明显提高,同时提升制造业的核心竞争力,包括高端新材料与高端医疗装备和创新药。2020年,国家自然科学基金委研究筹划自然科学基金中长期和“十四五”发展战略,批准启动五个重大研究计划,其中“组织器官再生修复的信息解码及有序调控”获批经费2.00亿元。2021年,科技部发布“十四五”国家重点研发计划“诊疗装备与生物医用材料”重点专项,首批拟立项14项;截至2025年7月,该专项已累计完成五轮指南发布与立项,共立项46项,中央财政拨款15.6亿元,其中2025年度新立项14项,当年预算4.3亿元,重点投向可降解血管支架材料、3D打印个性化植入物、纳米药物控释系统等方向。

1.4.4 国家利好政策有力推动

目前,国际生物医用材料及其制品占医疗器械产品市场份额的40%~50%。生物医用材料行业是关系到人类生命健康的新兴产业,年贸易额以25%的复合增长率高速增长,已成为世界经济重要的支柱性产业之一。国家利好政策推动了我国生物材料及医疗器械产业创新发展。2014年,国家食品药品监督管理总局发布了《创新医疗器械特别审批程序(试行)》,设置创新医疗器械特别审批通道,加速了医疗器械研发创新、新技术推广应用及产业高质量发展;2018年,《创新医疗器械特别审查程序》正式施行,该程序深入推进了审评审批制度改革,鼓励

医疗器械创新。截至 2025 年 6 月底，国产医疗器械创新审查通过率已提升至约 28%，进口产品通过率保持在 35%左右。

随着我国经济社会的快速发展，尤其是科学技术的进步，我国医疗器械行业迎来了黄金发展期，已成为全球第二大医疗器械市场。根据中国医药物资协会的统计，医疗器械行业的市场规模由 2007 年的 535 亿元增长至 2025 年的约 1.2 万亿元，年复合增长率约 18.84%，显著高于全球平均增长水平。

目前，我国已取得了一批具有自主知识产权的技术项目，并逐步形成了生物医用材料的研发机构和团队。涉及生物医用材料的学会及协会组织有中国生物材料学会、中国生物医学工程学会生物材料分会、中国生物医学工程人工器官大会和中国生物化学与分子生物学会等。国家已经建立十余家与生物医用材料相关的各类国家重点实验室及研究中心（表 1-1）。中国科学院系统的金属研究所、上海硅酸盐研究所、化学研究所、大连化学物理研究所、长春应用化学研究所和成都化学研究所都有专门从事生物医用材料研发的团队和学术带头人，同时在北京、天津、上海、广州、武汉、成都、西安也已逐步形成了基于各地区主要大学和研究机构的生物医用材料研发团队及学术带头人。已取得具有自主知识产权的技术项目有：羟基磷灰石涂层技术、聚乳酸及可吸收骨固定和修复材料、胶原和羟基磷灰石复合骨修复材料、自固化磷酸钙材料、介入支架材料、纳米类骨磷灰石晶体与聚酰胺仿生复合生物活性材料、氧化锆和氮化铁涂层技术、免疫隔离微囊材料、壳聚糖防粘连材料、海藻酸钠血管栓塞材料。

表 1-1 国内主要研究机构及重点研究方向

机构名称	重点研究方向
北京生物膜与膜生物工程国家重点实验室	人工膜（脂质体）作为药物载体研究、表面/界面上生物大分子的结构变化及膜生物材料研究、生物芯片与细胞膜及药物筛选
生物芯片北京国家工程研究中心	微流体芯片、主动式微阵列芯片、芯片实验室、可植入式生物芯片、生物信息及医药信息管理软件、纳米材料、生物自动化及生物芯片相关设备
华东理工大学教育部医用生物材料工程研究中心	人工骨
南开大学生物活性材料教育部重点实验室	血液净化材料、新型监测诊断材料、组织工程材料
山东省生物传感器重点实验室	生物传感器新型测定方法、相关分析仪器和生物技术中生物量控制系统的研究开发
武汉大学生物医用高分子材料教育部重点实验室	生物可降解高分子、基因转译高分子载体、生物活性高分子、器官靶向性磁共振成像造影剂、固定化酶及其应用、高分子水凝胶
武汉理工大学生物医用材料与工程研究中心	生物活性和生物降解人工骨、生物可吸收高分子材料和生物医用复合材料制品
重庆大学生物流变科学与技术教育部重点实验室	心血管生物力学工程、细胞/组织工程及生物材料、生物医学仪器和装置等

续表

机构名称	重点研究方向
四川大学国家生物医学材料工程 技术研究中心	生物医学材料、医用植入体、组织工程及先进制造工艺技术
口腔生物医学工程教育部重点 实验室	口腔种植材料、口腔粘接材料、口腔生物仿生材料、口腔预防保健材料、高 技术无机材料
西北有色金属研究院生物材料 研究所	生物材料研制：钛合金、无机陶瓷材料、钛基复合材料；医用钛合金材料及 其植入件和医疗器械加工制造；生物材料表面改性及生物化学评价
空军军医大学全军骨科研究所/ 西安理工大学陕西省腐蚀与 防护重点实验室	骨螺钉、吸水膨胀骨水泥、钛合金器械表面生物压电涂层、肢体创伤防护材 料及装备
厦门大学生物医学工程研究中心	合成可降解材料、天然高分子材料、组织工程和控（缓）释药物体系
中国科学院深圳先进技术研究院	生物医用微纳系统、可穿戴/植入式生物传感器、柔性电子皮肤、神经接口 芯片、微纳药物递送系统
清华大学	生物芯片与微系统、纳米药物递送、生物 3D 打印、组织工程支架、人工器 官与再生医学
中国科学院大连化学物理研究所	微流控芯片、生物芯片实验室、单细胞分析芯片、蛋白质组学芯片、微纳生 物传感器

由于医用金属及合金材料在耐腐蚀、性能、加工方面的缺陷，近年来其使用量已下降 15%，而陶瓷、复合材料和天然材料的使用量不断上升。一些主要介入或植入体内生物材料和人工器官的使用量与需求量，受医疗技术普及和广大农村地区生活水平所限，差距较大。但随着我国经济的发展，对介入或植入体内的生物材料和人工器官需求不断增加（表 1-2），迫使科研人员在消化国外先进技术的基础上有一定创新，扩大国内产品的市场占有率。常用生物医用材料制品由于其技术含量较低，容易被人们忽视，但其市场约占整个医疗器械市场的 1/4，占整个生物医用材料和人工器官市场的 1/2。

表 1-2 国内体内植入生物医用材料制品的市场需求

生物医用材料制品	病例数/万例	年需求量/万个	年实用量/万个	国产品牌占有率/%
人工心脏瓣膜	250	25	1.5	30
起搏器	600	40	2	5
骨修复材料	300	200	20	60
人工关节	1500	300	3	60
人工晶体	2000	400	40	40
血管支架	2000	100	2	10
人工血管	150	200	30	20
肾透析器	100	100	10	40

近年来我国对人工关节的科研投入不断加大,取得了不少研究成果,使我国的人工关节水平不断提高,接近国际先进水平。国内人工关节生产企业有十来家,其产品约占国内市场的 60% [其中北京百慕航材科技股份有限公司和普鲁斯外科植入物(北京)有限公司产量最大,约占国内市场的 50%]。羟基磷灰石(HA)作为常用的、不承重的小块骨缺损修复材料,国内已有多家企业生产。北京市意华健科贸有限责任公司开发了珊瑚羟基磷灰石骨修复材料,并已进入市场销售和临床使用。我国每年置换人工心脏瓣膜约 1.5 万例,其中进口占 70%~80%。植入人工晶体治疗白内障手术已在国内相当普及,目前相关手术每年累计达 40 万~50 万例。国内在北京、上海、珠海、郑州、厦门、苏州、安徽有 7 个生产企业可生产一件式和三件式人工晶体硬镜,约占市场的 50%。组织工程皮肤研究已取得显著成绩,中国人民解放军空军军医大学、上海交通大学医学院、中国人民解放军陆军军医大学等单位的产品正在完成临床前研究,即将进入临床研究审批程序。在介入治疗材料方面,国内已有微创医疗科学有限公司、维科医疗器械(苏州)有限公司、安泰易疗(北京)电子商务有限公司、乐普(北京)医疗器械股份有限公司、先健科技(深圳)有限公司等多家公司的冠脉支架在临床应用,并且也都在研究药物涂层支架,降低再狭窄率。导管则以进口为主,少数企业可以进行进口部件组装。

◆ 1.5 生物医用材料的发展趋势

虽然生物医用材料领域的前沿研究已取得重大进展,但是由于技术及其他原因,传统材料至少仍将是未来 20~30 年内生物医学工程产业的基础和临床应用的重要材料。传统生物医学材料生物学性能的改进和提高,也是当代生物医用材料发展的一个重点。生物医用材料植入体内与机体的反应首先发生于植入材料的表面/界面,即材料表面/界面对体内蛋白质/细胞的吸附/黏附。传统材料在体内的主要问题是对蛋白质/细胞的随机吸附/黏附,包括蜕变蛋白的吸附,从而导致炎症、异物反应、植入失效。控制材料表面/界面对蛋白质的吸附、进而影响细胞行为,是控制和引导其生物学反应、避免异物反应的关键。因此,深入研究生物材料的表面/界面,发展表面改性技术及表面改性植入器械,是现阶段改进和提高传统材料的主要途径,也是发展新一代生物医用材料的基础。

可以预测,在未来 20~30 年内,生物医用材料和植入器械科学及产业将发生革命性变化,一个为再生医学提供可诱导组织或器官再生或重建的生物医用材料和植入器械新产业将成为生物医用材料产业的主体,表面改性的常规材料和植入器械将作为其重要的补充。保守估计,2030 年左右,生物医用材料和植入器械可能导致世界高新技术生物材料市场增长至 5 万余亿美元,与此相应,带动相关产

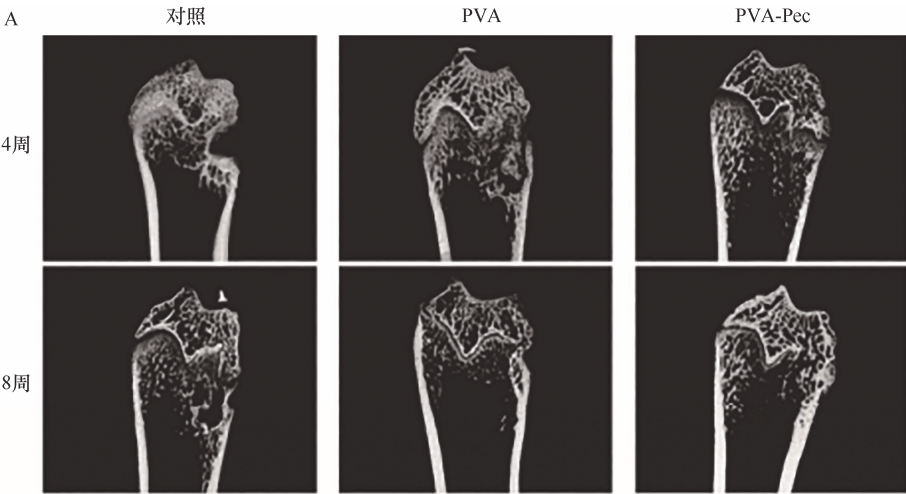
业新增间接经济效益可达万余亿美元。

在生物医用材料产业现状、规模、竞争优势及其发展趋势引导下，当代生物医用材料重点发展的产品和核心技术包括以下方面。

1.5.1 组织诱导性生物医用材料

所谓组织诱导性生物材料，是指可通过材料自身优化设计（而不是外加生长因子或活体细胞）刺激细胞沿特定组织细胞系分化，形成特定组织的材料。这是在中国科学家原创性理论基础上发展出的新一代生物医用材料。目前诱导骨形成的人工骨已在中国取证上市，美国等正在新建企业投入生产。该领域进一步的发展集中于软骨、皮肤、肌腱、神经等非骨组织诱导性材料的设计及其制备工艺，预计 5~10 年内将陆续上市。

Hu 等（2022）用聚乙烯醇（PVA）和果胶合成了一系列用于骨组织工程的坚韧复合水凝胶。水凝胶通过改善碱性磷酸酶（ALP）活性和钙生物矿化，以及上调成骨细胞基因的表达，显著促进体外成骨。复合水凝胶还加速了股骨缺损后移植到体内骨的愈合过程。研究还表明，果胶及其 Ca^{2+} 交联网络通过调节 Ca^{2+} /CaMKII 和 BMP-SMAD1/5 信号转导在诱导成骨过程中起着关键作用。显微计算机体层成像（CT）结果表明（图 1-1），聚乙烯醇（PVA）或聚乙烯醇-果胶（PVA-Pec）水凝胶的植入实现了可见的新骨形成。尽管 PVA 水凝胶仍存在缺陷，但仍有大量新形成的组织成功桥接了 PVA 水凝胶的缺陷。PVA-Pec 水凝胶的 8 周植入显示出更好的结果，缺陷区域与宿主骨很好地结合。该水凝胶非常有希望成为骨组织再生的候选材料。



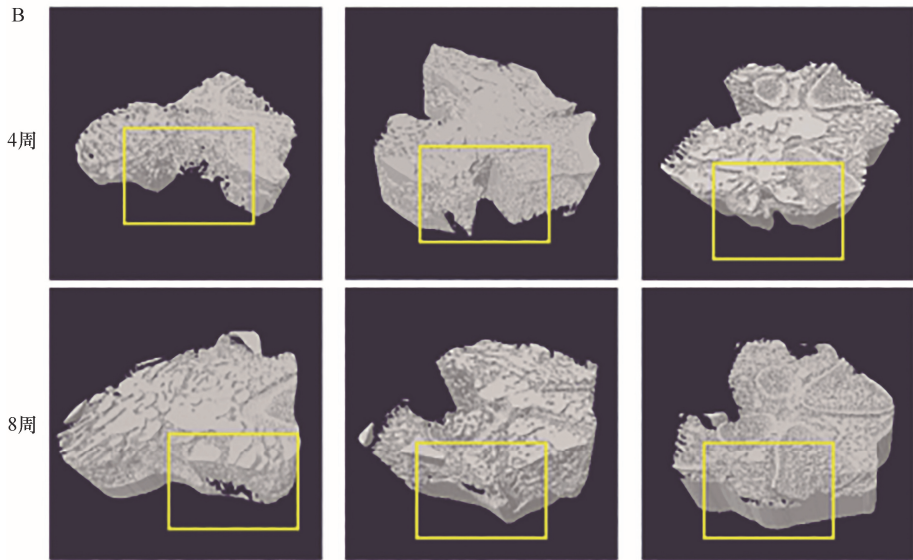


图 1-1 水凝胶植入缺陷的显微 CT 分析

治疗后第 4 周、第 8 周矢状切面 (A) 和轴向切面 (B) 代表性显微计算机断层成像

1.5.2 组织工程化制品

美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准组织工程化皮肤及软骨等 7 个产品上市, 中国国家食品药品监督管理局 (SFDA) 也批准了组织工程皮肤上市。由此可见, 该领域的产业已开始形成, 当前最有希望取得突破性进展的是骨、软骨肌腱、角膜、神经等组织工程化制品, 以及组织工程化人工肝和肾。该领域发展的关键核心技术包括: 优选支架材料并优化其制备工艺; 干细胞与成体细胞的提取和体外传代、增殖、模拟生物环境的体外细胞培养; 生长因子提取技术; 生物衍生材料免疫原性消除和防钙化技术。

FDA 批准的 Mallinckrodt 再生组织移植体 StrataGraft, 用于需要进行皮肤移植手术的成人热烧伤患者。StrataGraft 由角质形成细胞和真皮成纤维细胞组成, 两种人类皮肤细胞共同生长形成了双层结构 (细胞化支架), 旨在提供活细胞以支持机体自身的愈合能力。将该产品在局部使用后, 随着时间的推移, 患者自身的皮肤细胞会逐渐取代因烧伤而丢失的皮肤细胞。在临床试验中, 安全性结果的综合分析表明, StrataGraft 治疗的总体安全性与自体移植治疗相似。StrataGraft 可以为烧伤的治疗提供一种安全的替代方案, 减少自体移植的需要和患者发病率, 提高烧伤患者的长期生活质量。

1.5.3 材料表面改性

材料表面改性包括: 增进骨牙等植入器械表面生物活性的表面生物活化技术;