

生物医用有色金属材料研究现状与未来发展

关绍康¹, 朱世杰¹, 郑玉峰², 王云兵³, 张兴栋³

(1. 郑州大学材料科学与工程学院, 郑州 450001; 2. 北京大学材料科学与工程学院, 北京 100871;
3. 国家生物医学材料工程技术研究中心, 成都 610064)

摘要: 生物医用有色金属材料发展迅速, 形成了适应不同体内环境、不同组织的医用有色金属材料及器件体系; 着眼未来开展领域研究规划, 提升新型医用有色金属材料及器件的临床应用水平, 兼具理论研究与实践应用价值。本文论述了生物医用有色金属材料在耐腐蚀性、耐磨性、疲劳强度及韧性、生物适配性等方面的关键性能要求, 系统梳理了永久性植入有色金属材料、生物可降解有色金属材料、多孔医用有色金属材料、医用有色金属表面改性等细分领域的研究进展、发展趋势与科学问题。在凝练各类生物医用有色金属材料未来研究方向的基础上, 提出了加强基础与关键核心技术研究、组建“产学研医监”协同创新体、建立相关标准及规范、培育高精尖人才体系等发展建议, 以期为新型材料发展布局与前沿技术研发提供先导性参考。

关键词: 生物医用有色金属材料; 永久性植入有色金属材料; 生物可降解有色金属材料; 多孔医用有色金属材料; 医用有色金属表面改性

中图分类号: TG146 文献标识码: A

Research Progress and Future Development of Nonferrous Biomedical Materials

Guan Shaokang¹, Zhu Shijie¹, Zheng Yufeng², Wang Yunbing³, Zhang Xingdong³

(1. School of Materials Science and Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 2. School of Materials Science and Engineering, Peking University, Beijing 100871, China; 3. National Engineering Research Center for Biomaterials, Chengdu 610064, China)

Abstract: Nonferrous biomedical materials have developed rapidly in recent years. A variety of new nonferrous biomedical materials and devices that adapt to different in vivo environments and tissues have been developed. It is of both theoretical and practical values to make research plans to improve the clinical application level of new nonferrous biomedical materials and devices. This study clarifies the key performance requirements of the nonferrous biomedical materials, regarding corrosion resistance, wear resistance, fatigue strength and toughness, and biocompatibility. The research progress, development trend, and scientific issues of nonferrous medical materials for permanent implants, biodegradable nonferrous medical materials, porous nonferrous medical materials, and surface modification of nonferrous medical materials are reviewed. After summarizing the future research directions of various nonferrous biomedical materials, this study proposes the following development suggestions: (1) strengthening basic research and the

收稿日期: 2022-11-12; 修回日期: 2023-01-03

通讯作者: 关绍康, 郑州大学材料科学与工程学院教授, 研究方向为生物医用金属材料及器件、材料表面改性技术;

E-mail: skguan@zzu.edu.cn

资助项目: 国家重点研发计划项目(2021YFC2400700, 2016YFC1102400); 中国工程院咨询项目“我国先进有色金属材料发展战略研究”(2022-XZ-20); 国家自然科学基金联合重点项目(U1804251)

本刊网址: www.engineering.org.cn/ch/journal/sscae

development of key core technologies, (2) establishing a collaborative innovation community that integrates industry, education, research, medicine, and supervision, (3) formulating relevant standards and evaluation norms, and (4) developing a highly skilled professional training system, thereby providing a guiding reference for developing the new material industry and relevant cutting-edge technologies.

Keywords: nonferrous biomedical materials; nonferrous materials for permanent implants; biodegradable nonferrous medical materials; porous nonferrous medical materials; surface modification of nonferrous medical materials

一、前言

生物医用材料是医学发展的物质基础，而生物医用有色金属材料的创新突破，推动了植入物假体、组织修复与再生、药物输送、治疗产品与可穿戴诊断的发展，为先进医疗技术应用提供了直接支撑^[1]。有色金属是铁、铬、锰3种金属以外的所有金属的统称，也包括以一种有色金属为基体、加入其他元素而构成的合金。生物医用有色金属材料主要包括永久性植入有色金属材料、生物可降解有色金属材料、多孔医用有色金属材料，具有高强度、耐疲劳、易加工成形、临床使用可靠等特点；临床使用及研究较多的种类有钛及钛基合金、钴基合金、形状记忆合金、贵金属、纯金属铌、锆基合金、镁基与锌基合金、钽等^[2]。

生物医用有色金属材料较多用于外科辅助器材、牙和骨等硬组织修复与替换、心血管与软组织修复、人工器官等，临床应用面临的主要问题有生理环境腐蚀造成金属离子溶出及向周围组织扩散、植入材料自身性质退变：前者可能导致毒副作用，后者常常导致植入物失效。因此，相关材料的研发重点在于优化生物力学适配性、增强医用植入材料的耐蚀性、提高生物相容性等，即要求材料具有良好的生物力学性能和抗生理环境腐蚀性、优异的生物相容性，使得不同化学成分及结构类型的医用有色金属器械能在人体不同部位的疾病治疗过程中得以适配应用。

生物医用材料是材料学、生物医学的交叉研究领域。相关制备技术与工艺的进步，提高了材料的强韧性、耐蚀性、耐磨性、生物安全性与相容性，赋予了材料的可生物降解、抗菌等特性，促进了新型生物医用有色金属材料的不断涌现以及相关表面改性技术升级，如生物可降解有色金属材料^[3,4]、低模量钛合金^[5]、含铜抗菌金属^[6]、生物活性涂层^[7,8]、药物涂层等。目前，我国在新型医用有色金属材料研究方面进入了国际先进行列，继续加强新型医用

有色金属材料研究、积极推动相关材料产业化、科学拓宽临床应用范围等工作，必要性和潜在价值突出^[2]。

本文按照永久性植入有色金属材料、生物可降解有色金属材料、多孔医用有色金属材料、生物医用有色金属表面改性的领域划分，梳理研究进展、辨识发展趋势、凝练科学问题，进而论述未来研究方向、提出产业发展建议，以期为生物医用有色金属材料领域的技术研发、产业培育提供基础参考。

二、永久性植入有色金属材料

(一) 国内外发展现状

永久性植入有色金属材料因其优异的综合力学性能、加工成形性能、稳定安全性，相较其他类型、同类应用的材料具有明显优势，目前以钛及其合金、钴基合金、形状记忆合金、钽金属、贵金属等为主要类型。永久性植入有色金属材料在生物医用领域中的应用呈快速发展态势，新型医用钛合金、抗菌钛合金、新型形状记忆合金等成为研究热点。

钛及其合金在人工关节、骨科植入体、口腔修复、颌面外科修复、血管支架等方面获得了广泛应用，较好实现了人体硬组织的结构支撑修复与替代^[9]。低弹性模量医用钛合金是未来的重要发展方向，有利于提升钛合金与骨组织的生物力学匹配性、改善植入器械与周围骨组织之间的应力传导、缓解应力屏蔽或集中导致的骨吸收现象；目前已有3种（Ti-13Nb-13Zr、Ti-12Mo-6Zr-2Fe、Ti-15Mo-3Nb）列入美国材料与试验协会的医用植入材料库，获得了初步的临床应用。

Ni-Ti形状记忆合金因其独特的形状记忆特性与超弹性、良好的生物相容性，在齿科、骨科、心血管介入等方面中得到广泛应用。但临床研究表明，Ni-Ti合金在人体中长期使用后，因腐蚀造成镍离子溶出，可引发致敏、细胞毒性甚至致癌性等

生物安全问题。因此,新型无镍形状记忆合金成为医用形状记忆合金的研究重点。以Ti-Nb、Ti-Zr、Ti-Ta为基础的二元合金体系^[10-15],可获得具有形状记忆效应、超弹性、优良生物安全性的新型医用无镍形状记忆合金。

抗菌医用有色金属材料具有优良的广谱杀菌功能,可抑制细菌生物膜的形成,应用前景广阔。近期发展的含铜抗菌钛合金(如Ti-Cu、Ti6Al4V-Cu、Ti-Zr-Cu)^[16-18],是在现有医用钛合金成分的基础上适量添加具有强烈抗菌功能的铜元素发展形成的^[6]。这类钛基合金不仅在生理环境中持续、微量地释放铜离子,起到强烈、广谱、持久的抗菌作用,而且因合金中析出Ti-Cu合金相而显著提高了材料的拉伸强度、硬度、疲劳强度;可显著降低钛合金植入物引发感染的风险,是降低临床上出现细菌感染的新思路、新途径^[9,19]。

(二) 发展趋势和科学问题

医用钛合金经历了传统钛合金、低模量钛合金、抗菌钛合金等发展阶段,基本突破了高强度、低模量、功能化等方面的难题。然而,此类永久性植入有色金属材料及植入器械在人体中的长期安全性、服役长效性、生物学响应等问题有待深入研究,相关问题也是推动新型医用钛合金临床应用的前置条件。对于永久性植入有色金属材料,还需解决的关键技术问题有:①新型钛合金的可逆强化变形机制及影响因素,植入器械的疲劳损伤机理及影响因素,弹性模量调控途径及其对生物学响应的作用机制,超细晶低模量、高强度钛合金的组织性能调控、生物相容性及产业化;②单晶生物医用钛合金,通过沿某一方向生长获得单晶金属材料,获得接近人体骨骼的弹性模量,使相应植入体具有弹性模量匹配度;③含铜抗菌钛合金的强韧化机制及影响因素、铜离子溶出机制及影响因素、生物安全性及对动物体内菌群分布的影响。

新型无镍钛基形状记忆合金相比Ni-Ti合金,记忆效应、超弹性仍然较低,有待进一步提高。形状记忆合金的形状记忆效应、超弹性效应、高阻尼性、弹热效应等,均显著依赖热弹性马氏体相变,而相变过程又会对材料造成损伤。对于新型形状记忆合金,还需解决的关键技术问题有:①新型合金中马氏体相变的复杂性和多样性,含应变马氏体的

稳定化、马氏体相变的可逆性、应力诱发马氏体相变与超弹性的复杂性及多样性;②新型合金在热处理或者热循环过程中会出现 ω 相(尺寸在2~10 nm),弥散分布在基体中且不易观察和确认,有关 ω 相对新型合金性能影响机制尚不清楚;③新型合金的功能特性与结构、热机械处理的关系。

三、生物可降解有色金属材料

(一) 国内外发展现状

生物可降解金属指可在人体内逐渐被体液或血液腐蚀降解的金属、合金、金属基复合材料^[20],降解形成的产物给机体带来恰当的宿主反应,在协助机体完成组织修复使命之后将全部溶解而不残留任何植入物。可降解金属成为医用有色金属材料的研究热点,独特的可生物降解性带来了与永久性植入金属材料截然不同的科学问题,也拓展了全新的应用空间,目前具有代表性的是镁基可降解金属、锌基可降解金属、铁基可降解金属^[21]。通过20多年的基础研究积累,可降解镁合金已从实验室研究阶段转换到了企业开展医疗器械创新产品研发阶段,但仍有新的科学问题不断涌现;锌基可降解金属的基础研究已具雏形^[22,23]。可降解镁合金和锌合金有望广泛用于临床中的硬组织修复^[24,25]或替代、血管支架^[26,27]等。多孔镁合金^[28]可为细胞提供三维生长空间,有利于养分、代谢物的交换运输,但拓扑结构对细胞增殖、新细胞生长等的影响需要进行更多的体外和体内研究^[29]。

2008年,美国设立“革命性医用金属材料”工程研究中心,着力推动以可降解镁合金为主的新型医用金属材料及植入器件研究。2007年起,欧盟通过第七框架计划,为可降解镁合金植入物研发提供连续支持。2013年,德国Syntellix AG公司开发的可降解镁合金压缩螺钉成为首个获得欧洲统一(CE)认证的可降解镁合金植入产品。在全降解血管支架方面,德国Biotronik公司在WE43镁合金基础上开发了一系列全降解血管支架,报道了血管支架的动物及临床实验结果;支架植入部位也从风险较小的下肢动脉发展到风险较高的冠状血管,已在多个国家开展临床试验。

我国自“十二五”时期起积极支持医用镁合金的基础科学研究与产品研发,已经在不同成分的医

用镁合金及器械研制、从体外到体内应用研究等方面开展了系统性工作。基于可降解金属的生物降解性、生物相容性双判据,对元素周期表中的所有金属元素是否适合作为可降解金属进行了筛选^[30];钙、钾、钠、镁、锌、铷、锶、锡、钡、锰、锂、铯、钼、钇、铉、铪、铌、钨等是适合可降解金属应用的元素,镁、锌适合作为基体元素,其他元素可作为合金化元素使用;还可采用人体中存在的非金属元素作为合金化元素,如氧、碳、氢、氮、磷、硫、氟、硅、硒。在生物可降解有色金属相关基础理论研究、临床转化应用方面取得的原创性工作有:①开发了“三性”(生物安全性、强韧性、降解可控性)合一的新型医用镁合金^[31],血管支架专用生物镁合金(Mg-Zn-Y-Nd、Mg-Nd-Zn-Zr)^[32,33];②发展了洁净化、均质化、细晶化的镁合金材料加工制备技术方法;③阐明了镁促进新骨形成的协同作用机制,揭示了外周感觉神经在骨代谢中的关键作用;④完成镁离子在骨愈合早期炎症阶段、后期重塑阶段的双相作用研究,加深对镁离子在骨愈合过程中功能多样性的理解;⑤提出了骨科植入物用锌合金的合金化设计原则,设计与医用不锈钢、纯钛力学性能相当的可降解锌合金体系^[34],开发了Zn-Mg系、Zn-Li系、Zn-Fe系、Zn-Mn系、Zn-Cu系可降解锌合金^[35-41]。

(二) 发展趋势和科学问题

随着生物可降解有色金属植入体内的力学适配、降解适配、组织适配等问题研究更为深入,更多的可降解医用有色金属新材料、新技术、新方法逐步涌现;可降解有色金属材料新合金体系设计、降解模式及老化、个性定制化、植入电子元器件器械等,成为研究热点。

可降解医用有色金属材料及降解调控朝着复合化、智能化、精准化、生命化、多功能化方向发展,旨在实现可降解金属材料降解与机体组织修复在时间、几何空间层面的精准适配^[21]。还需解决的关键技术问题如下。①运用机器学习方法快速预测材料性能,加速新型可降解镁基、锌基合金的设计开发过程^[42];人体内的复杂环境因素(如不同的细胞、体液成分、受力情况)会影响可降解金属的降解行为,掌握镁基和锌基合金的体内降解机理以及体内吸收代谢途径,预测可降解金属植入物在人体

内的降解和代谢情况,更好指导可降解金属植入物的设计。②研究可降解镁基和锌基合金的成分、变形工艺、热处理等多因素耦合条件下材料组织演变及相关机制,控制变形过程中的再结晶行为,提高合金组织的均匀稳定性,综合调控可降解金属的“三性”,同步提高生物可降解有色金属器件制造全流程的智能化水平。③可降解锌合金表现出低蠕变抗力、加工软化行为和老化现象,降解过程中材料力学性能发生变化;可降解镁基、锌基合金植入体内后降解产物(如固体残余物、金属离子、氢气)的药理学和毒理学作用机理;探索并明确可降解金属具有形状记忆效应的可能性;可降解金属、可降解无机非金属、可降解高分子材料的复合结构以及多级降解调控机制研究;面向特定人群的可降解有色金属材料的设计、制备及临床研究。④完善生物可降解有色金属材料的体外/体内测试标准、生物安全性评价规范,支持规模化的临床应用研究。

生物可降解有色金属材料的增材制造处于基础研究阶段。镁基和锌基合金在增材制造过程中存在金属蒸发现象(镁、锌的蒸发倾向较高),使得成品件和原粉材的成分出现较大偏离。目前尚无通过验证的商用可降解金属粉体材料,粉体材料的标准化、商品化短板制约了相关增材制造研究与应用^[43]。需要解决的关键技术问题有:开发增材制造专用粉体材料制备技术,获得增材制造用生物可降解有色金属粉体;利用增材制造技术制备具有个性化宏/微观结构的多孔可降解金属支架,研究材料成分、结构设计、制造方案对可降解金属多孔支架力学性能、降解行为、生物相容性的影响规律及作用机制;应用结构设计、表面处理等调控方式,改善多孔可降解金属植入物的降解速率,揭示力学、化学、生物学的交互作用机理。

基于可降解金属薄膜的新型光/电器件具备多元化诊断和治疗功能,是生物可降解有色金属材料的潜在应用方向。需要解决的关键技术问题有:研究可降解金属薄膜的可控降解原理及其光/电性能随金属降解的变化规律;建立可降解金属薄膜电路的多样制备工艺,掌握可降解高分子、半导体形成复合构型工艺对相关材料界面与器件性能的影响规律;发展基于可降解金属薄膜的生物传感器、刺激治疗器件、能源器件,探明材料微观结构、降解机制对性能的影响,掌握相关材料复合构型的协同降

解机制、与生物细胞及组织的作用机理。

四、多孔医用有色金属材料

(一) 国内外发展现状

多孔医用有色金属材料主要用于临床修复人体颅骨、颌骨、膝关节、髋关节等遭受病变或损伤的骨组织部位。相比钛，钽具有更优的生物相容性、化学稳定性、延展性以及促进骨细胞增殖、分化和成骨细胞粘附等作用。国产多孔钽骨填充支架材料已获批准上市，较多用作椎间融合器、髋关节臼杯、孟底板、胫骨平台、踝关节融合器等植入体^[44]。目前，以钛、钽材料制成的多孔金属植入体，其制备方法主要是粉末冶金、化学气相沉积，其他制备方法在生物学性能影响方面还需深入评价。

对于高纯、高球形度的钛粉和钽粉，雾化制备技术备受关注，支撑了增材制造医用金属的研究和应用；相应的宏/微观可控结构植入体可显著提高促成骨作用。得益于快速凝固得到的细晶组织和均匀成分，增材制造医用金属的生物学、力学性能优异，较多用于植入物、假体等生产并在骨科、颌面、牙科手术上获得应用^[45,46]。目前获批的增材制造金属植入体，材料以钛合金为主，用作踝关节截骨梁、髋臼假体、股骨胫、胫骨底板、骺骨、椎间融合器等。

提升多孔钛合金的性能，重点在于低的弹性模量、高的骨结合强度，因而孔结构控制至关重要；具有定向有序、梯度结构、拓扑结构等复杂孔隙分布的结构，在力学、生物学性能方面与人体骨组织更加兼容。多孔钛合金的疲劳行为与孔隙结构、表面粗糙度、内部缺陷密切相关；在相同的孔隙结构下，多孔钽相比多孔钛具有更好的塑性和抗疲劳能力。

(二) 发展趋势和科学问题

多孔医用有色金属材料的未来发展重点是多孔钛合金、钽金属。优化宏/微观结构设计、制备工艺更加为智能可控、力学相容与生物学功能提升并重等是多孔医用有色金属材料的发展趋势。还需解决的关键技术问题如下。① 成分设计复杂化。综合考虑材料结构、工艺性、力学性能、生物学特性，

通过合金化或复合化方式提升材料的力学相容性与生物相容性；快速凝固成分、结构与性能之间的关系规律，抗损伤医用金属植入材料的成分设计理论等是重点研究内容。② 孔结构设计自主化。设计并构建梯度孔结构、仿生孔结构、超点阵结构等新型孔结构，提升多孔钛合金、钽金属的力学相容性和组织相容性；孔结构设计拓扑优化与代数理论、孔结构对力学性能及促成骨功能的作用规律及机制等是重点研究内容。③ 制备工艺智能化。提升多孔钛合金、钽金属支架组织的精确控制，结构单元的力学稳定性，增材制造技术水平，研究多孔结构单元的力学稳定性与智能响应、材料组织精确控制及性能多样化新原理。④ 后处理工艺多元化。以消除缺陷、提高活性、增加功能、提高耐蚀性为目标，综合采用包括热（加工）处理在内的多种后处理手段，研究微结构、表面和界面特性对力学及生物学特性的精确调控原理。

五、生物医用有色金属表面改性

(一) 国内外发展现状

生物医用有色金属材料具有高强韧性，在骨骼-肌肉系统、牙体-牙龈系统、心血管系统等承力组织器官的损伤修复与功能重建方面应用前景良好；修复的组织包括骨、牙、关节等硬组织，内皮、上皮、肌腱、肌肉等软组织，但面临细菌感染、病灶残留、肿瘤细胞侵袭等问题。尽管医用有色金属材料能够提供力学支撑，但存在一些生物相容性问题，相应的生物功能较为缺乏。表面改性是进一步增强现有医用有色金属材料表面耐蚀性、生物相容性及功能性的重要方式，在各类医用金属植入器件方面获得广泛应用；不同种类生物医用有色金属材料的应用环境不同，所采用的涂层与制备方法也有区别。可降解医用镁合金表面制备涂层的方法多样^[47]，可实现医用镁合金器械的可控降解及功能化；在涂层中适量加入具有强烈抗菌功能的铜、银等元素，使器械在生理环境中持续、微量地释放铜离子、银离子，可起到显著的抗菌作用^[48]。表面改性可提升医用有色金属材料的组织再生、组织整合、抗菌、抗肿瘤、抗血管再狭窄等生物功能，与组织器官损伤修复、功能重建、服役效能直接关联。

医用有色金属材料植入人体后，其表面会即刻吸附血液蛋白，触发免疫细胞启动炎症反应，进而对组织特异性细胞（如骨组织的基质干细胞、皮肤/牙龈的上皮细胞、血管的内皮细胞、肌肉的卫星细胞）、成纤维祖细胞以及细菌行为产生作用。外源性“声/光/电/磁”等物理场以及材料表面性质（如拓扑结构、亲水性/表面能、弹性模量、电荷、化学组成）能够调控免疫细胞炎症反应、组织特异性细胞及细菌行为，进而对组织再生与整合、抗菌、抗血管再狭窄等产生不同程度的有利影响，也有可能产生纤维包裹、平滑肌增生等不利影响。

不同于生物陶瓷、高分子材料，有色金属表面生物功能化改性层的构建，不仅侧重改性层的生物功能，而且关注改性层与金属基体结合，表面改性器件的长期力学、结构完整性和耐磨性。而在现有的医用金属材料改性研究中，相关力学行为少有揭示，认知层次明显不足。在组织再生及整合研究方面，虽然揭示了改性层表面性质对单一组织特异性细胞的作用效应及细胞生物学机制，但在免疫细胞炎症反应及其对组织特异性细胞的作用、多种组织特异性细胞之间的相互作用及其分子生物学机制等方面缺乏深刻认识。在抗菌、抗肿瘤功能研究方面，复合在改性层中的抗生素、抗菌肽、抗菌离子/粒子虽然呈现强杀菌效应，但是导致细胞活力降低，不利于促进组织再生与整合。

近年来发现的“扰乱细菌电子传递链”杀菌、光控杀菌、超声/微波/电磁激发改性层组元杀菌等策略，展示了高效抗菌、一定程度上的促组织愈合潜力，但分子生物学机制尚待进一步揭示。抗肿瘤功能化改性处于起步探索阶段，如提出了改性层中复合抗肿瘤药物及离子/粒子。此外，在心脏/血管系统植入器械，特别是抑制血管支架处血栓形成与再狭窄研究方面，历经了药物洗脱心血管支架、全降解药物洗脱支架两个发展阶段，距离理想的治愈效果仍有距离。近期提出的基于炎症调控、平滑肌细胞与内皮细胞选择性调控的金属基心脑血管支架改性层构建策略，显示了良好潜力，但组成设计及分子生物学机制尚待揭示。

（二）发展趋势和科学问题

生物医用有色金属表面改性的发展趋势表现为：永久性植入金属（含多孔金属）表面制备结合

牢固、不损伤基体长期力学与结构完整性的改性层；在可降解金属表面制备结合牢固、降解速率与基体匹配的改性层，可赋予改性层炎症反应时序性精准的调控能力，良好的组织再生、组织整合、抗菌/抗肿瘤功能，还可选择性地促进内皮化、抑制平滑肌增生及晚期血栓形成；需要阐明改性金属表面对细胞、细菌、机体精准作用的细胞生物学和分子生物学机制，建立长寿命或降解匹配的金属表面改性层结构设计与制备原理。

还需解决的关键技术问题有：① 医用有色金属表面改性层的性质（如拓扑结构、亲水性/表面能、弹性模量、电荷、化学组成）、“声/光/电/磁”等物理场对免疫细胞炎症反应，组织特异性细胞行为及组织再生与整合，抗血管支架内再狭窄的精准调控效应及分子生物学机制；② “扰乱细菌电子传递链”杀菌、“声/光/电/磁”等物理场耦合改性层组元杀菌的分子生物学机制及其对组织再生与整合的精准影响机制；③ 医用有色金属表面抗肿瘤功能化改性的新方法，杀灭肿瘤细胞的材料因素精准作用原理；④ 长寿命或降解匹配的生物功能化改性层与金属基体之间的界面强化机理，具有长期力学、结构完整性及耐磨性的表面改性金属器件制备原理。

六、生物医用有色金属材料的未来研究方向

（一）永久性植入有色金属材料

永久性植入有色金属材料研制尚存诸多问题，需从合金成分设计、制备与加工、力学性能调控等角度开展深入研究：① 基于生物力学匹配的高强度低模量医用钛合金设计、表征及生物学性能，医用钛合金低弹性模量与抗疲劳损伤之间的矛盾关系及解决途径；② 新型医用钛合金中马氏体相变的复杂性、多样性内在机制，新型医用钛合金的相变与微观结构对功能特性影响规律、热机械处理对功能特性的影响、体内外生物学性能评价；③ 含铜抗菌钛合金高强韧设计、制备与性能研究，含铜抗菌钛合金的生物安全性及对体内菌群分布的影响，含铜抗菌钛合金在动物体内的抗感染作用及机制。

（二）生物可降解有色金属材料

针对可降解有色医用金属材料，在骨修复、口

腔修复、神经修复、血管组织修复、腔道修复、外科、生物电子器件等方向开展了临床应用前的评价研究及临床应用研究,未来可在多元成分、微观组织结构、介观孔隙结构及制备工艺、组织与性能多样化等方面开展深入研究:①运用机器学习方法开展新型可降解有色医用金属材料的成分优化设计与高通量计算,提高“需求-优化-制备-检测-应用”流程研发效率,快速筛选材料并进行性能预测;②高性能生物可降解有色金属型材加工方法及其性能调控技术,面向增材制造的生物可降解有色金属粉体制备技术;③生物可降解有色金属材料与机体之间的表面/界面理论分析,全降解周期内生物可降解有色金属材料的力学、降解、生物适配机制;④采用人工智能技术探索材料成分、工艺、组织、性能、体内服役环境的构效关系,解释生物可降解有色金属材料降解产物的药理学、毒理学作用机理;⑤形状记忆且生物可降解有色金属材料的制备与应用可行性;⑥基于生物可降解有色金属薄膜的新型光/电器件用材料。

(三) 多孔医用有色金属材料

多孔医用有色金属材料的特殊结构产生有利于细胞生长的微环境、促进骨组织向孔内生长,在硬组织修复方向应用前景良好。进入临床之前,还需针对材料孔隙结构、力学性能、生物相容特性、不同金属粉体及适用增材制造工艺等开展深入研究:①在多孔医用有色金属结构设计方法与科学基础方面,基于拓扑优化及不同临床需求的宏/微观复杂孔结构设计,仿生(拟态)天然骨组织结构的梯度孔结构设计,面向植入物长期体内服役稳定性的超点阵孔结构设计;②在增材制造医用有色金属材料成分设计与新技术方面,基于生物学、力学、快速凝固工艺需要的医用有色金属成分设计,增材制造医用有色金属材料的微观组织调控及性能优化、后处理技术,基于智能响应的增材制造新技术开发;③在多孔医用有色金属材料力学及服役行为方面,复杂多孔结构医用有色金属材料的力学响应、诱导成骨、骨组织修复行为,多孔医用有色金属长期植入过程中的结构与性能演化。

(四) 生物医用有色金属表面改性

以表面改性方式提高医用有色金属植入器件的

表面耐蚀性、生物相容性、生物功能性,才能满足植入器械的安全性与有效性,未来的细分研究方向有:①在医用有色金属表面免疫调控及组织再生与整合功能化改性方面,侧重改性层的物理刺激、化学刺激、生化刺激对免疫细胞、组织特异性细胞、成纤维祖细胞等的分子调控机制;②在医用有色金属表面抗菌功能化改性方面,侧重“扰乱细菌电子传递链”杀菌、改性组元耦合“声/光/电/磁”物理场杀菌的作用机制及其对组织再生/整合的影响关系;③医用有色金属心血管系统植入器械的表面多功能化设计与功能调控以及抑制血栓形成、促进内皮再生修复机制;④医用有色金属表面抗肿瘤功能化改性以及改性层构建新方法及原理;⑤医用有色金属表面兼具多种生物功能的改性新技术及原理,表面与细胞、不同细胞之间、细胞与细菌作用研究的新方法,有色金属医疗器件表面改性和器件加工的实用化技术。

七、我国生物医用有色金属材料发展建议

(一) 加强基础与关键核心技术研究

新型生物医用有色金属材料应用面临诸多挑战,建议针对生物医用有色金属材料领域亟待解决的科学问题、关键技术等,持续性、有重点地给予资源支持,尽快形成我国原创技术体系和突破“卡脖子”环节的特色技术体系,推动可降解有色金属创新产品的应用突破;重视并积极运用大数据技术,构建集设计、制备、性能检测、体内外评价一体化的可降解有色金属材料研发能力,整体性提升医用有色金属材料领域开发技术与临床应用水平。

(二) 组建“产学研医监”协同创新体

着眼国家战略需求,辨识生物医用有色金属材料发展链条的要素环节,提升科研成果与企业生产、临床应用的紧密联系。兼顾实验室级、临床应用两方面的高性能医用有色金属材料及器械开发,加强研制单位、医疗器械制造企业与重点医院、检验监管单位的协作与配合,形成“科学家+企业家+临床医生+监管单位”的有机联盟模式和制度。构建研发、生产、临床应用、科学监管有机结合的发展格局,推动新型医用有色金属材料研究成果的应用转化,支持缩短临床应用周期。

(三) 建立相关标准及规范

深化医用有色金属材料及器械产品的标准化研究,适时开展国家级、行业性标准的制定与修订。建立并完善新型医用有色金属材料与器械的体外评价和体内试验标准、降解产物成分分析及生物安全性评价规范,覆盖可降解医用金属材料综合类别并满足个性化产品的发展需求,使得基于体外试验预测体内试验结果更为精准,提高临床试验研究的有效性以加快临床应用进度。

(四) 培育高精尖人才体系

建议与国际前沿的高端医用有色金属材料研究方向接轨,以“走出去、引进来、服务需求、提高质量”为导向,落实人才引进及持续发展的保障措施,着力构建和培育医用有色金属材料及器械产业的高精尖人才体系。加大医工结合型青年创新团队的培养及扶持力度,培育适应企业生产需求、保留自主研究灵活性的人才团队。营造科研机构、企业、临床、器械监管等领域专家学者的交流氛围与沟通渠道,助力相关企业的卓越工程师人才梯队建设。

参考文献

[1] Tu H L, Zhao H B, Fan Y Y, et al. Recent developments in non-ferrous metals and related materials for biomedical applications in China: A review [J]. *Rare Metals*, 2022, 41(5): 1410–1433.

[2] 张文毓. 生物医用金属材料研究现状与应用进展 [J]. *金属世界*, 2020 (1): 21–27.
Zhang W Y. Research status and application progress of biomedical metal materials [J]. *Metal World*, 2020 (1): 21–27.

[3] 郑玉峰, 杨宏韬. 血管支架用可降解金属研究进展 [J]. *金属学报*, 2017, 53(10): 1127–1137.
Zheng Y F, Yang H T. Research progress in biodegradable metals for stent application [J]. *Acta Metallurgica Sinica*, 2017, 53(10): 1127–1137.

[4] 梁新杰, 杨俊英. 生物医用材料的研究现状与发展趋势 [J]. *新材料产业*, 2016 (2): 2–5.
Liang X J, Yang J Y. Research status and development tendency of biomedical materials [J]. *Advanced Materials Industry*, 2016 (2): 2–5.

[5] 李崇崇, 王健, 王春仁, 等. 低模量钛合金骨科植入物材料研究进展 [J]. *中国药事*, 2019, 33(11): 1310–1314.
Li C C, Wang J, Wang C R, et al. On research progress of low modulus titanium alloy orthopedic implant materials [J]. *Chinese Pharmaceutical Affairs*, 2019, 33(11): 1310–1314.

[6] Wang H, Song W, Liu M F, et al. Manufacture-friendly nanostructured metals stabilized by dual-phase honeycomb shell [J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 2034.

[7] Chowdhury M A, Hossain M D H, Hossain N, et al. Advances in coatings on Mg alloys and their anti-microbial activity for implant

applications [J]. *Arabian Journal of Chemistry*, 2022, 15(11): 104214.

[8] Sánchez-Bodón J, del Olmo J A, Alonso J M, et al. Bioactive coatings on titanium: A review on hydroxylation, self-assembled monolayers (SAMs) and surface modification strategies [J]. *Polymers*, 2022, 14(1): 165.

[9] 麻西群, 于振涛, 牛金龙, 等. 新型生物医用钛合金的设计及应用进展 [J]. *有色金属材料与工程*, 2018, 39(6): 26–31.
Ma X Q, Yu Z T, Niu J L, et al. Design and application progress of novel titanium alloys for biomedical application [J]. *Non-ferrous Materials and Engineering*, 2018, 39(6): 26–31.

[10] Jawed S F, Rabadia C D, Khan M A, et al. Effect of alloying elements on the compressive mechanical properties of biomedical titanium alloys: A systematic review [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(34): 29526–29542.

[11] Dobromyslov A V. Bainitic transformations in titanium alloys [J]. *Physics of Metals and Metallography*, 2021, 122: 237–265.

[12] Iijima Y, Nagase T, Matsugaki A, et al. Design and development of Ti-Zr-Hf-Nb-Ta-Mo high-entropy alloys for metallic biomaterials [J]. *Materials & Design*, 2021, 202: 109548.

[13] Nagase T, Iijima Y, Matsugaki A, et al. Design and fabrication of Ti-Zr-Hf-Cr-Mo and Ti-Zr-Hf-Co-Cr-Mo high-entropy alloys as metallic biomaterials [J]. *Materials Science & Engineering C*, 2020, 107: 110322.

[14] Bayode B L, Teffo M L, Tayler T, et al. Structural, mechanical and electrochemical properties of spark plasma sintered Ti-30Ta alloys [J]. *Materials Science and Engineering: B*, 2022, 283: 115826.

[15] Xu S H, Du M, Li J, et al. Bio-mimic Ti-Ta composite with hierarchical “brick-and-mortar” microstructure [J]. *Materialia*, 2019, 8: 100463.

[16] Mahmoudi P, Akbarpour M R, Laken H B, et al. Antibacterial Ti-Cu implants: A critical review on mechanisms of action [J]. *Materials Today Bio*, 2022, 17: 100447.

[17] Zhuang Y F, Ren L, Zhang S Y, et al. Antibacterial effect of a copper-containing titanium alloy against implant-associated infection induced by methicillin-resistant staphylococcus aureus [J]. *Acta Biomaterialia*, 2021, 119: 472–484.

[18] 于佳莹, 杨希祥, 战德松, 等. Ti-Zr-Cu 合金的抗菌性能和体外生物相容性 [J]. *材料研究学报*, 2021, 35(11): 873–880.
Yu J Y, Yang X X, Zhan D S, et al. Antibacterial property and in vitro biocompatibility of a Ti-Zr-Cu alloy [J]. *Chinese Journal of Materials Research*, 2021, 35(11): 873–880.

[19] 任玲, 杨春光, 杨柯. 抗菌医用金属材料的研究与发展 [J]. *中国医疗设备*, 2017, 32(1): 1–6.
Ren L, Yang C G, Yang K. Research and development of antibacterial medical metal material [J]. *China Medical Devices*, 2017, 32 (1): 21–27.

[20] Williams D. 二十一世纪生物材料定义 [M]. 赵晚露译. 北京: 科学出版社, 2021.
Williams D. Definition of biomaterials for the 21st century [M]. Translated by Zhao W L. Beijing: Science Press, 2021

[21] 郑玉峰. 可降解金属研究前沿进展 [EB/OL]. (2022-10-13)[2022-12-05]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1345.TB.20221013.0855.002.html>.
Zheng Y F. Research frontier progress on biodegradable metals [EB/OL]. (2022-10-13) [2022-12-05]. <https://kns.cnki.net/kcms/>

- detail/23.1345.TB.20221013.0855.002.html.
- [22] 王鲁宁, 孟瑶, 刘丽君, 等. 可降解锌基生物材料的研究进展 [J]. 金属学报, 2017, 53(10): 1317–1322.
Wang L N, Meng Y, Liu L J, et al. Research progress on biodegradable zinc-based biomaterials [J]. *Acta Metallurgica Sinica*, 2017, 53(10): 1317–1322.
- [23] 郑玉峰, 杨宏韬. 锌基可降解金属研究进展与展望 [J]. 天津理工大学学报, 2021, 37(1): 58–64.
Zheng Y F, Yang H T. Research progress and prospects of zinc-based biodegradable metals [J]. *Journal of Tianjin University of Technology*, 2021, 37(1): 58–64.
- [24] 袁广银, 牛佳林. 可降解医用镁合金在骨修复应用中的研究进展 [J]. 金属学报, 2017, 53(10): 1168–1180.
Yuan G Y, Niu J L. Research progress of biodegradable magnesium alloys for orthopedic applications [J]. *Acta Metallurgica Sinica*, 2017, 53(10): 1168–1180.
- [25] 东家慧, 谭丽丽, 杨柯. 可降解镁基金属骨缺损修复材料的研究探索 [J]. 金属学报, 2017, 53(10): 1197–1206.
Dong J H, Tan L L, Yang K. Research of biodegradable Mg-based metals as bone graft substitutes [J]. *Acta Metallurgica Sinica*, 2017, 53(10): 1197–1206.
- [26] 奚廷斐, 魏利娜, 刘婧, 等. 镁合金全降解血管支架研究进展 [J]. 金属学报, 2017, 53(10): 1153–1167.
Xi T F, Wei L N, Liu J, et al. Research progress in bioresorbable-magnesium scaffolds [J]. *Acta Metallurgica Sinica*, 2017, 53(10): 1153–1167.
- [27] 张小农, 左敏超, 张绍翔, 等. 医用可降解血管支架临床研究进展 [J]. 金属学报, 2017, 53(10): 1117–1126.
Zhang X N, Zuo M C, Zhang S X, et al. Advances in clinical research of biodegradable stents [J]. *Acta Metallurgica Sinica*, 2017, 53(10): 1117–1126.
- [28] Qin Y, Wen P, Guo H, et al. Additive manufacturing of biodegradable metals: Current research status and future perspectives [J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 98: 3–22.
- [29] Kaushik V, Nithish K B, Sakthi S, et al. Magnesium role in additive manufacturing of biomedical implants: Challenges and opportunities [J]. *Additive Manufacturing*, 2022, 55: 102802.
- [30] Liu Y, Zheng Y F, Chen X H, et al. Fundamental theory of biodegradable metals-definition, criteria, and design [J]. *Advanced Functional Materials*, 2019, 29(18): 1805402.
- [31] 关绍康, 朱世杰, 王利国, 等. 科技成果: 镁锌基合金的降解调控机制及生物功能化 [R]. 郑州: 郑州大学, 2020.
Guan S K, Zhu S J, Wang L G, et al. Science and technology achievement: Degradation mechanism and biofunctionalization of Mg-Zn based alloys [R]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2020.
- [32] 关绍康, 王俊, 王利国, 等. 一种新型可生物降解血管支架用 Mg-Zn-Y-Nd 镁合金及其制备方法: CN201110043303.8 [P]. 2011-10-15.
Guan S K, Wang J, Wang L G, et al. A novel biodegradable Mg-Zn-Y-Nd magnesium alloy for vascular stent and a preparation method: CN201110043303.8 [P]. 2011-10-15.
- [33] Zhang J, Li H Y, Wang W, et al. The degradation and transport mechanism of a Mg-Nd-Zn-Zr stent in rabbit common carotid artery: A 20-month study [J]. *Acta Biomaterialia*, 2018, 69: 372–384.
- [34] Li G N, Yang H T, Zheng Y F, et al. Challenges in the use of zinc and its alloys as biodegradable metals: Perspective from biomechanical compatibility [J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 97: 23–45.
- [35] 夏亚茹, 何学斌, 吕萍, 等. 生物可降解锌合金的最新研究进展 [J]. 中国铸造装备与技术, 2022, 57(3): 5–12.
Xia Y R, He X B, Lyu P, et al. The latest research progress of biodegradable zinc alloys [J]. *China Foundry Machinery & Technology*, 2022, 57(3): 5–12.
- [36] Li H F, Shi Z Z, Wan L N. Opportunities and challenges of biodegradable Zn-based alloys [J]. *Journal of Materials Science & Technology*, 2020, 46: 136–138.
- [37] Yang H T, Jia B, Zhang Z C, et al. Alloying design of biodegradable zinc as promising bone implants for load-bearing applications [J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 401.
- [38] Shi Z Z, Gao X X, Chen H T, et al. Enhancement in mechanical and corrosion resistance properties of a biodegradable Zn-Fe alloy through second phase refinement [J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2020, 116: 111197.
- [39] Su Y C, Fu J Y, Lee W, et al. Improved mechanical, degradation and biological performances of Zn-Fe alloys as bioresorbable implants [J]. *Bioactive Materials*, 2022, 17: 334–343.
- [40] Sun J, Zhang X, Shi Z Z, et al. Development of a high-strength Zn-Mn-Mg alloy for ligament reconstruction fixation [J]. *Acta Biomaterialia*, 2021, 119: 485–498.
- [41] Zhou C, Feng X Y, Shi Z Z, et al. Research on elastic recoil and restoration of vessel pulsatility of Zn-Cu biodegradable coronary stents [J]. *Biomedical Engineering-Biomedizinische Technik*, 2020, 65: 219–227.
- [42] 谢建新, 宿彦京, 薛德祯, 等. 机器学习在材料研发中的应用 [J]. 金属学报, 2021, 57(11): 1343–1361.
Xie J X, Su Y J, Xue D Z, et al. Machine learning for materials research and development [J]. *Acta Metallurgica Sinica*, 2021, 57(11): 1343–1361.
- [43] 郑玉峰, 夏丹丹, 谌雨农, 等. 增材制造可降解金属医用植入物 [J]. 金属学报, 2021, 57(11): 1499–1520.
Zheng Y F, Xia D D, Shen Y N, et al. Additively manufactured biodegradable metal implants [J]. *Acta Metallurgica Sinica*, 2021, 57(11): 1499–1520.
- [44] 赵德伟, 李军雷. 多孔 Ta 的制备及其作为骨植入材料的应用进展 [J]. 金属学报, 2017, 53(10): 1303–1310.
Zhao D W, Li J L. Fabrication of the porous tantalum and its current status used as orthopedics implants materials [J]. *Acta Metallurgica Sinica*, 2017, 53(10): 1303–1310.
- [45] Germaini M M, Belhabib B, Guessasma S, et al. Additive manufacturing of biomaterials for bone tissue engineering: A critical review of the state of the art and new concepts [J]. *Progress in Materials Science*, 2022, 130: 100963.
- [46] Davis R, Singh A, Jackson M J, et al. A comprehensive review on metallic implant biomaterials and their subtractive manufacturing [J]. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 2022, 120: 1473–1530.
- [47] Zhang D D, Peng F, Liu X Y. Protection of magnesium alloys: From physical barrier coating to smart self-healing coating [J]. *Journal of Alloys and Compounds*, 2021, 853: 157010.
- [48] Ma Y D, Yan J, Yan T T, et al. Biological properties of Cu-bearing and Ag-bearing titanium-based alloys and their surface modifications: A review of antibacterial aspect [J]. *Frontiers in Materials*, 2022, 9: 999794.