

Research status of biomedical degradable magnesium alloy materials

Zedong Wan Yu Jin*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Biomedical degradable magnesium alloy materials have shown great development potential and possibility in the field of medical implant materials due to their good biocompatibility, similar biomechanical properties to human bone tissue and degradability. However, the rapid melting rate of magnesium alloy and the generation of hydrogen resulting in local emphysema are still the main challenges in its clinical application. At present, researchers at home and abroad reduce the degradation rate and improve the mechanical properties of magnesium alloys by alloying and surface modification. In this paper, the characteristics of biomedical magnesium alloy materials, the current progress of related research, and the main problems and challenges are reviewed.

Keywords

Biomedical metal materials; Degradable alloy material; Magnesium-based implants; magnesium alloy

生物医用可降解镁合金材料研究现状

万泽东 金宇*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

生物医用可降解镁合金材料, 由于其具有较好的生物相容性、人体骨组织相似的生物力学性能和可降解性, 使其在医疗植入材料领域表现出巨大的发展潜力和可能性。然而, 镁合金的解速率过快和产生氢气造成局部气肿等问题仍是其临床应用的主要挑战。目前国内外研究者通过对镁合金进行合金化和表面改性, 降低镁合金的降解速率和提高其力学性能。本文就生物医用镁合金材料的特性以及目前相关研究的进展和面临的主要问题和挑战进行综述。

关键词

生物医用金属材料; 可降解合金材料; 镁基植入物; 镁合金

1 引言

生物医用材料是指一种天然的或者人工制造的可以对生物体进行诊断、治疗、修复作用的相关材料, 它们一般通过直接与人体内部接触并发生作用, 如人体血液、组织和细胞等。生物医用材料根据其组成的材质的不同可被分为医用金属材料、生物陶瓷材料、生物医用高分子材料, 生物衍生材料及生物医用复合材料^[1]。其中医用金属材料作为生物医学材料的一部分, 其应用可以追溯到19世纪, 相比于其他医用材料, 医用金属材料因其具有较高的机械强度、高抗疲劳强度, 以及优异的加工性能等优点, 使其在人体重建外科中发挥了重要作用。随着医疗服务的需要以及医疗技术与生物医学材料科学的发展, 可降解医用金属材料逐渐成为目前

国内外研究的热点项目, 其中生物医用可降解镁合金材料因其较好的生物相容性以及与人骨组织相似的生物力学特性而备受关注。本文旨在综述生物医用可降解镁合金材料的最新研究现状, 探讨其性能、应用及面临的挑战。

2 镁合金的基本特性

2.1 生物相容性

作为生物医用材料, 其生物相容性是首先要进行考虑的因素。据研究表面成年人体内镁的总含量约为20~38克, 其中约60%~65%存在于骨骼和牙齿中, 剩余的镁则主要分布在人体各软组织中, 约占总体镁含量的27%~40%, 其参与体内多种代谢反应, 在骨细胞的活性、增殖和分化等方面起着重要作用^[2]。镁合金在服役期间可在体内逐渐降解直至被完全吸收, 巧妙地实现其作为临时替代物的临床需求。同时, 降解释放的镁离子不仅能参与体内多种代谢反应, 还对骨细胞的活性、增殖和分化起着关键作用。早在20世纪初就有学者尝试将镁合金应用到临床中, 且并未观察到镁合金在体内的明显毒副作用^[3], 在近年的国内外许多研究表明,

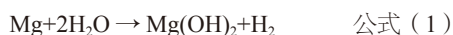
【作者简介】万泽东(1997-), 男, 中国重庆人, 在读硕士, 从事骨科学研究。

【通讯作者】金宇(1966-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事骨科相关临床工作及研究。

目前多种新型的镁合金材料在生物体内也未见明显生物毒性。北京有色金属研究院张振^[4]等研究的一种采用高压扭转结合低温退火处理的 ZXJ310 镁合金,其在生物相容性表现优异,且具备抗菌性能和促进骨再生的潜力。储茂然等^[5]对 Mg-3Sn-0.5Mn 进行了黏膜刺激性、急性全身毒性及抗菌性能,其中结果显示在毒性试验中实验鼠未表现出任何毒性反应,且具有良好的抗菌性能,可初步满足作为医用材料的基本要求。Yi-Chia Wu^[6]等使用新型 ZK60 Mg 合金设计了 Mg 皮肤订书钉,并将其应用在新西兰兔中,研究结果表明其具有较好的生物安全性,没有发现生物毒性。

2.2 可降解性

镁是一种化学性质活泼的金属,其标准电位为 $-2.37V$,表面氧化膜疏松且多孔,极易受到腐蚀。在人的内环境中,存在有大量侵蚀性的离子,如氯离子、碳酸氢根和硫酸根等都会对镁存在侵蚀作用,尤其是氯离子其腐蚀性更强,有研究表明当环境中的氯离子浓度超过 30mmol/L 时,就会诱发镁合金出现点蚀的现象^[7]。其最主要的体内降解反应公式如公式(1)及公式(2)所示^[8]。



从公式中我们可以看出镁在生物内环境受到腐蚀会产生氢气,这也是在临床实验和动物实验中出现局部气肿的原因,也是制约其发展的重要因素之一。通过体内的复杂化学反应镁金属最后可形成可溶的无毒氧化物,其无害地经尿液排出^[9]。

2.3 生物力学特性

作为一种优秀的生物医学材料,与其替代组织的生物力学特性越接近更有利于其替代组织的修复。镁的密度为 $1.74\sim 2\text{g/cm}^3$,相比于钛合金($4.4\sim 4.5\text{g/cm}^3$)、不锈钢和合成羟基磷灰石来说更低,与人体骨组织的密度最为接近。此外,相比于传统的钛合金材料及不锈钢材料,镁的弹性模量更低约为 45GPa ,这使其与人骨弹性模量($3\sim 20\text{GPa}$)接近^[9],可有效降低因“应力遮挡”效应,而带来的局部骨质疏松和再骨折风险。

3 镁合金的合金化和表面改性研究进展

虽然镁合金拥有良好的生物相容性及力学性能,但由于镁合金在生物体液环境中的快速降解,对医用镁合金材料的发展带来了极大的挑战。其降解过快导致产生的氢气的速率过快,组织无法快速吸收气体导致在组织中形成气腔,引起周围组织的压迫影响正常组织功能以及植入材料和骨骼的相互作用。此外,镁合金存在降解速率过快可能导致其力学衰减较快,植入体有效力学支撑时间与受损组织修复时间不匹配,无法满足植入材料长期支撑或固定的需求等问题。为了提高镁合金的耐腐蚀性、控制降解速率并改善其力学性能,目前国内外研究人员采用的最常见的方法是通过合金化和表面改性两种方案,目前两种方案均取得一定进展。

3.1 合金化

合金化是通过在镁金属材料的基础上加入其他金属元

素来提高镁金属的抗腐蚀性以及生物力学性能的一种有效方式。目前常用的合金化元素除了钙、锌、锰、锆等人体内存在的金属元素外还有镉、铋以及钷、钆等稀土元素。这些元素的加入除了可以提高镁合金的力学相关性能,还可以调控其降解速率,并给予植入物促进骨的生长及组织修复等特殊功能。目前主流的 Mg 基合金有 Mg-Ca 基、Mg-Zn 基、Mg-Sr 基等合金体系。近年来不同系列的合金研究都取得了不错的进展。BogdanIstrate 等^[10]1, 1.5, 2.0, and 3.0 wt.% 研制的 Mg-0.5Ca-1.5Zn 经过体外和体内研究结果表明其具有较高的生物安全性和良好的成骨特性。ViktorLabmayr 等^[11]将 Mg-Zn-Ca (ZX00) 合金螺钉植入绵羊内踝骨折模型中,结果显示螺钉在 25 个月后期体积降解为原来的三分之一,平均 2.5 年后植入物在 X 光片上无法检测到,表明完全吸收,整个过程中未发现不良反应。DiTie 等^[12]将 Mg-Sr-Ag 合金制作的生物降解金属输尿管支架置入猪的泌尿道中,其组织学评价和生物指标分析表明,降解过程未引起泌尿系统组织损伤、炎症和病变。NadiaAboutalebianaraki 等^[13]在 Mg 中掺入了 Sc 和 Sr 元素开发的一种新型 Mg-Sc-Sr 合金,也展现出了较好的生物相容性且其材料在抗腐蚀方面也具有不错的表现。

3.2 表面改性

表面改性指的是通过在镁合金表面涂覆一层或多层材料来改变其表面性质从而提高合金的抗腐蚀性、增强其生物相容性,以及赋予材料如促进组织修复等功能的有效方法。常用的表面改性技术包括化学转化膜、阳极氧化、微弧氧化、激光熔覆和离子注入等。这些技术通过在镁合金表面形成一层致密的保护膜,极大提高了镁合金材料的耐腐蚀性,优化了其降解的速率。此外,表面改性还可以改善镁合金与生物组织的相容性,促进骨细胞的粘附和增殖。PeiduoTong 等^[14]开发的 PLLA/NP@S-HA 涂层在与目前临床 PLLA@雷帕霉素涂层相比显示出更好的促进内皮细胞生长的功能。这些结果为镁基可降解心血管支架的表面改性提供了有前途且可行的策略。SuhyungPark 等^[15]基于体外细胞反应,将 mSiNPs 掺入 PLLA 涂层中显著改善了内皮细胞对 Mg 底物的反应,显示出比纯 PLLA 更好的初始细胞表面覆盖、迁移和增殖速率。这些结果表明,PLLA/mSiNP 纳米复合涂层与纯 PLLA 涂层相比显著延迟了 Mg 基材的腐蚀,并表现出良好的内皮细胞反应。

4 镁合金植入物在生物医用领域的应用进展

镁合金因其独特的性能在生物医用领域具有广泛的应用前景。目前,镁合金已被用于制作心血管支架、骨钉等植入医疗器械。

镁合金心血管支架具有优异的生物相容性和可降解性,能够在体内逐渐降解并被完全吸收,避免了传统金属支架可能带来的长期并发症。目前 Biotronik 公司生产的 DREAMS 2G 支架都已取得欧洲 CE 认证。其他的一些临床研究也表明镁合金支架在临床中有较大的发展潜力。Zartner 等^[16]将

AMS 支架（可生物吸收的镁支架）置入了一名在无意中结扎左肺动脉后经解绑后左肺灌注不存在的早产儿的肺动脉中。在整个 4 个月的随访期中，支架的机械和降解特性被证明足以确保先前闭塞的左肺动脉再灌注，且未见明显不良反应。RonWaksman 等^[17]将 AMS 置入 63 名冠状动脉疾病患者的冠状动脉中，在 AMS 置入后和置入 4 个月时进行 IVUS（血管造影和血管内超声），8 例在 4 个月时不需要重复血运重建的患者接受了 12 至 28 个月的晚期血管造影和 IVUS 随访。研究表明 AMS 支架在置入时扩张良好，在置入 4 个月后检测存在再狭窄现象，其再狭窄的主要因素有：外弹性膜体积减小（42%）、支架外新内膜（13%）和支架内新内膜（45%）。从 4 个月到晚期随访，配对 IVUS 分析显示支架完全退化，其血管内超声成像支持 AMS 在 4 个月时降解的安全性。

镁合金骨钉因其与人体骨组织相似的生物力学特性和较高的生物相容性，能够为受损骨骼提供有效的支撑和固定。同时，镁合金的降解产物对促进骨细胞的增殖和分化有着促进作用，可以加速骨组织生长，缩短骨折愈合时间。此外，镁合金骨钉还可以避免传统金属植入物可能带来的二次手术风险。目前韩国 U&i 公司生产的 K-MET 螺钉获得了韩国 KFDA 认证，德国 Syntellix 公司所生产的 MAGNEZIX 空心加压螺钉已取得欧洲 CE 认证。

5 总结与展望

尽管镁合金材料在生物医用领域具有广阔的应用前景，但其过快的降解速率和生成氢气造成气腔等问题，仍是其临床应用所要面临的重大挑战。如何有效控制镁合金的降解速率和产生氢气的速度，使其与受损组织的修复时间相匹配，是当前研究的热点和难点。此外镁合金材料的开发应具有针对性，根据不同组织部位修复所需要的不同的生理环境条件以及组织修复时间等开发出与之相对应的材料以满足不同部位植入物的需求。目前为了增加镁合金的力学性能，国内外研究者们将多种金属元素与镁进行合金化，但其添加的金属成分是否会对生物安全性造成影响还需要长期的追踪研究来验证。作者相信随着材料科学、生物医学和临床医学的不断发展，镁合金在耐腐蚀性、控制降解速率和力学性能改善方面一定会取得较大进展。镁合金材料也将在生物医用领域的应用将更加广泛，为疾病治疗带来更多选择，同时能为患者减轻痛苦。

参考文献

- [1] 董亮, 何星. 生物医用材料的研究进展及发展前景[J]. 世界复合医学, 2015, 1(4): 340-342.
- [2] MACÍAS RUIZ M D C, CUENCA BERMEJO L, VERONESE N, 等. Magnesium in Kidney Function and Disease-Implications for Aging and Sex-A Narrative Review[J]. Nutrients, 2023, 15(7): 1710.
- [3] MP S, AM P, J H, et al. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review[J/OL]. Biomaterials, 2006, 27(9)[2025-01-18].
- [4] 张家振. 骨植入用高压扭转ZXJ310镁合金组织优化及生物医学特性研究[D/OL]. 北京有色金属研究总院, 2024[2025-01-16].
- [5] 储茂然, 刘娟, 修朝博, 等. 新型镁合金黏膜刺激性、急性全身毒性及抗菌性能研究[J]. 口腔医学, 2023, 43(10): 878-882.
- [6] YC W, MW H, WT W, et al. A novel biodegradable magnesium skin staple: A safety and functional evaluation[J/OL]. Asian journal of Surgery, 2024, 47(7)[2025-01-16].
- [7] T O. Magnesium and bone strength[J/OL]. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 2001, 17(7-8)[2025-01-18].
- [8] 信运昌. 医用镁合金在生理环境中降解机理及其表面改性研究[D/OL]. 清华大学, 2011[2025-01-16].
- [9] 尹林, 黄华, 袁广银, 等. 可降解镁合金临床应用的最新研究进展[J]. 中国材料进展, 2019, 38(2): 126-137.
- [10] ISTRATE B, COJOCARU F-D, HENEA M-E, et al. In Vitro and In Vivo Analysis of the Mg-Ca-Zn Biodegradable Alloys[J]. Journal of Functional Biomaterials, 2024, 15(6): 166.
- [11] V L, O S, NG S, et al. Mg-Zn-Ca Alloy (ZX00) Screws Are Resorbed at a Mean of 2.5 Years After Medial Malleolar Fracture Fixation: Follow-up of a First-in-humans Application and Insights From a Sheep Model[J/OL]. Clinical orthopaedics and related Research, 2024, 482(1)[2024-12-29].
- [12] TIE D, HORT N, CHEN M, et al. In vivo urinary compatibility of Mg-Sr-Ag alloy in swine model[J]. Bioactive Materials, 2022, 7: 254-262.
- [13] ABOUTALEBIANARAKI N, ZEBLISKY P, SARKER M D, et al. An osteogenic magnesium alloy with improved corrosion resistance, antibacterial, and mechanical properties for orthopedic applications[J]. Journal of Biomedical Materials Research. Part A, 2023, 111(4): 556-574.
- [14] TONG P, CHEN L, SUN X, et al. Surface modification of biodegradable magnesium alloy with poly (L-lactic acid) and sulfonated hyaluronic acid nanoparticles for cardiovascular application[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 237: 124191.
- [15] S P, H L, HE K, et al. Bifunctional poly (l-lactic acid)/hydrophobic silica nanocomposite layer coated on magnesium stents for enhancing corrosion resistance and endothelial cell responses[J/OL]. Materials science & engineering. C, Materials for biological Applications, 2021, 127[2024-12-29].
- [16] ZARTNER P, CESNJEVAR R, SINGER H, et al. First successful implantation of a biodegradable metal stent into the left pulmonary artery of a preterm baby[J]. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2005, 66(4): 590-594.
- [17] WAKSMAN R, ERBEL R, DI MARIO C, et al. Early- and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries[J]. JACC. Cardiovascular Interventions, 2009, 2(4): 312-320.