

眼球假体材料^①

阮建明 黄伯云

(中南工业大学粉末冶金研究所, 长沙 410083)

摘 要 提出了眼球假体的选材原则, 探讨了新型眼球假体的基本设计和制取方法。采用粉末冶金技术制备了适宜于生物软组织(神经、血管、肌肉)攀附和生长的多孔眼球假体, 研究了该假体材料的生物特性, 并开展了临床应用。

关键词 生物材料 眼球假体 生物性能

用作人工器官的假体一般来自于医用生物材料或移植材料。由于假体材料的生化特性与人体组织的生化特性不可能完全一致, 两种物质之间总是存在差异, 这些差异往往在实践中表现出各种各样的临床问题, 如毒性反应、腐蚀反应、致细胞畸变等。人体免疫系统也总是视假体材料为外来物加以排斥, 以维护正常组织的安全。因此, 生物假体材料的研究和临床应用是一项内容十分独特、要求非常严格的科学研究和科学实践, 具有跨学科性质。本文作者以眼球假体为研究对象, 设计和制备了能对人体组织完全接受的假体材料, 考证了材料的生物特性, 并成功地应用于临床。

1 材料与方法

本项研究所用粉末原料 TCP[Ca₃(PO₄)₂] 和 Spinel(MgAl₂O₄)采用溶胶凝胶法制取。由该法所得胶体粉未经湿磨分散之后, 于 800℃ 空气中煅烧 2~4 h, 得到结晶完整的浅蓝色 TCP 粉末和白色 Spinel 粉末。两种粉末按质量分数 TCP 55%与 Spinel 45%的比例混合之后, 加入成型剂和造孔剂, 由粉末冶金方法、经等静压(CIP)和 1300~1500℃高温烧结等过程制备 TCP-Spinel 多孔生物材料眼球假体。为了保证材料的高纯性质, 所用化学试剂均系

分析纯, 操作过程在陶瓷和玻璃器皿中完成。经由测量烧结体尺寸和重量计算烧结体的孔隙度, 用 SEM 技术观察孔隙形状特征, 用 TG-DTA 技术和 X 射线高温物相分析确定粉末原料和烧结体的相结构和相转变, 以掌握材料物质结构, 探讨粉末特性、制备工艺条件、造孔剂种类及百分含量对烧结体孔隙度和孔隙结构的影响。烧结假体材料的生物特性研究包括如下内容: 毒性实验, 考核材料对动物器官和组织是否存在毒性反应; 热源试验, 考核材料是否存在引起高热或低热的致热源; 细胞毒性试验, 考核材料对细胞有无抑制反应; 肌肉植入, 考核材料是否被生物组织排斥, 反应组织相容性良好与否; 皮内植入, 考核材料在皮内的生物作用效果, 观察植入处皮下有无炎症现象; Ames 试验, 考核材料是否存在致细胞突变的癌变现象。临床应用是将合适的多孔 TCP-Spinel 眼球假体植入眼球摘除术后的病患者眼窝中, 作软组织修复术后, 留院观察植入区病理反应; 正常后, 定期随诊、复诊、作眼底分析, 观察软组织的攀附情况和神经、血管的生长情况。

2 研究结果

图 1 和图 2 是用溶胶凝胶法制得的 TCP

① 国家自然科学基金资助项目、湖南医科大学协助完成 收稿日期: 1994-10-22; 修回日期: 1995-02-22

和 Spinel 粉末胶体在 0~1 000 ℃ 区间的 TG-DTA 图谱。在这两条差热分析曲线上, 713 ℃ 和 435 ℃ 处分别有两个吸热峰, 意味着粉体的相结构在这两处发生了变化。X 射线物相分析表明, 当溶胶溶液的 pH 值较低时, 得到的粉末胶体系 HA 结构随着温度提高在 713 ℃ 附近发生相变, 由白色 HA[Ca₅(PO₄)₆(OH)] 转变成蓝色 TCP, 这一相变温度比早期相图^[1]中介绍的转变温度降低了约 600 ℃。高温物相分析表明: 在 435 ℃ 以下, Spinel 胶体粉末为非晶态物质, 在 435 ℃ 左右由非晶物质转变成密排六方的尖晶石物质。X 射线物相分析还表明, 经 1 300~1 500 ℃ 高温烧结后, 在上述温度发生相转变后的 TCP 和 Spinel 不再发生相变, TCP 与 Spinel 之间亦无新相发现。这暗示着烧结后的材料仍能保持各组元的属性。

图 3 中实验曲线体现的是不同造孔剂种类和不同添加量对 TCP-Spinel 烧结体孔隙度的影响。从图中的数据可以看出, 如果从造孔的角度来考虑, 碳酸铵的造孔效果比较好。在显微镜下可以观察到, 孔隙在烧结体中相互联通, 分布均匀。但由于碳酸氨的造孔方式系化学发泡造孔, 碳酸氨极易溶解于许多溶液而只能采用干混方法加入。因为当 TCP-Spinel 粉末比重上的差别而导致局部分布不匀时, 高温下碳酸铵快速的发泡作用, 使碳酸铵高含量区域的烧结体过分膨胀, 其结果使该区域中的粉末联结力减弱, 致使烧结体强度很低, 极易碎裂。双氧水是一种很好的造孔剂, 用双氧水作造孔剂制取的烧结体中孔隙尺寸分布范围宽, 从 50 μm 到 3 000 μm 之间改变。从生物学角度来衡量, 这是非常适宜的。但是, 在操作过程中, 双氧水对玻璃和陶瓷器具具有强烈的腐蚀作用, 有可能脏化 TCP-Spinel 粉末。另外, 为了得到高孔隙度的烧结体需添加较多的双氧水, 使 TCP-Spinel 粉末成胶态, 不宜制成呈球形的眼球假体。添加硬脂酸作造孔剂时, 系物理方式造孔, 所得孔隙规则、孔隙尺寸范围较宽, 直径在 50~1 000 μm 之间。这是一种适合于各种软组织攀附和向孔隙内生长的孔隙结

构。图 4 是这种烧结体的 SEM 孔隙形貌分析照片, 只要添加量控制适当, 多孔体强度适

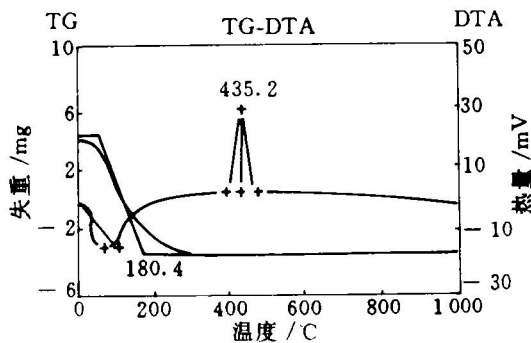


图 1 Spinel 粉末 TG-DTA 曲线

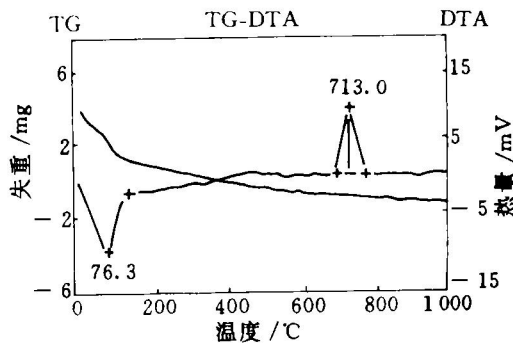


图 2 TCP 粉末 TG-DTA 曲线

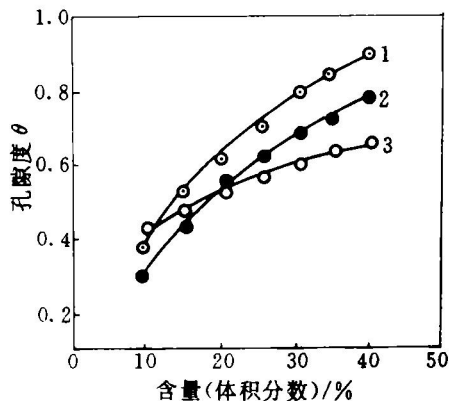


图 3 造孔剂种类及含量对 TCP-Spinel 烧结体孔隙度的影响
1—碳酸氢氨造孔; 2—双氧水造孔;
3—硬脂酸造孔

中，孔隙相当发达。

表 1 系 TCP-Spinel 烧结材料的生物特性研究结果。各项生物学试验结果证明，TCP-Spinel(材料具有良好的生物相容性，安全无毒，无致热源和无致变作用，对肌肉和皮肤无刺激作用，有良好的组织相容性。

3 讨论

3.1 眼球假体材质设计

作者认为，作为生物材料材质设计的原则之一，材料应具有优良的生物相容性。在这个前提之下，来研究人体这一特殊的体系，结

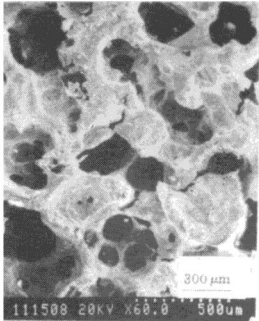


图 4 TCP-Spinel 材料扫描电镜
孔隙分析照片

表 1 TCP-Spinel 材料生物特性研究结果		
试验内容	试验方法	试验结果
毒性试验	大白鼠内脏 HE 染色切片观察	无细胞坏死，无炎症现象
热原试验	白化兔试验	检查呈阴性(无致热原)
细胞毒性	鸡胚纤维母系	24 h 后，试验细胞贴在 TCP-Spinel 材料上生长
	细胞毒性观察	
肌肉植入	动物植入 30 d 切片观察分析	材料-组织间无排异，良好组织相容性
	动物皮内植入 24、48、72 h	无水肿、无溃烂现象，效应与生理盐水相当
Ames 试验	按 U.S.A. Ames 试验标准	细胞无致突(癌)变性

果证实它只接受两种生物性质的材料：

- (1) 生物性能与人体生物性能完全相同或非常接近的生物活性材料；
- (2) 生化性能充分惰性，不参与人体内任何反应或反应程度微小的生物惰性材料。

除了人体本身器官，自然界中完全与人体生物特性相同的材料是不存在的。即使同样是人体器官，由于个人的特殊性差异，在进行移植时也在不同程度上存在异体排斥的普遍现象。因此，以生物相容性为必要条件，上述第二类材料似乎更为可取。但是生物惰性材料没有生物功能，没有生物效应，极大地限制了材料的使用。如目前临床上普遍使用的玻璃眼球假体，不能与生物组织发生反应，不能随同组织一起运动，一看就可识别出是只假眼，起不到人们所期望的作用和效果。那么究竟选择何种物质作为眼球假体材料呢？综合起来既要考虑材料有一定的生物功能，使之很快为人体接受，又要兼顾材料的生物相容性，保证材料的生化性能稳定。在材质选择时，应优先考虑人体中丰度值较高的元素。表 2 中列出了体液中和体骨硬组织中丰度值较高的元素，其中 Ca、P、Na、Si、Mg 等系重要的元素。进一步分析人骨的相结构，主要由 HA 相和 TCP 相组成。生物研究已证实该两种材料具有良好的生物活性，TCP 的生物效应优于 HA，但力学性能则比 HA 差^[2, 11]。由于眼球假体承载力很小，力学性能并不重要。从生物效应的角度出发，本研究选择 TCP 作为基相。然而，作者在过去的工作中曾发现 TCP(包括 HA)有被人体体液降解的趋势。为了抑制 TCP 的降解趋势，还引入 Spinel 尖晶石，构成 TCP-Spinel 复合材料。Spinel 化学性质稳定，生物惰性强，不与组织发生激烈反应^[5]，比重与 TCP 接近。同时，Spinel 力学性能较高，具有良好的持久强度。Spinel 中的 Mg、Al、O 等系人体中比较重要的元素。作者和 McGee 的工作发现 TCP-Spinel 材质体系具有很好的生物相容性^[6, 7]，能与人体骨发生骨性结合，材料中的 Mg、Al 等元素均不以单质形式被分化和吸收。Spinel

能够有效地抑制 TCP 降解。

3.2 眼球假体结构设计

表 2 人体体液中 and 骨硬组织中化学元素的丰度					
生物体	Ca	P	Cl	Na	Si
人体体液	XXX	XX	XXX	XXX	XX
骨硬组织	XXX	XXX	X	X	XX
生物体	O	Mg	Fe	Al	H
人体体液	XXX	X	XXX	X	X
骨硬组织	XXX	X	X	X	XX

注：“X”越多表示丰度值越高。

作者与临床医学专家共同认为，作为眼球假体，在满足了生物相容性必要条件的同时，还应当考虑到眼球假体的物理性能、几何形状和微观结构是否适合人体眼球周围的特定环境、构成人体各种组织能否顺利接受该眼球假体的充分条件。因此，眼球假体还存在结构设计方面的特殊要求。分析人体眼球表面，特别是眼底部分布有十分丰富的神经和血管组织，由表及里贯穿整个眼球，如图 5 所示^[8]。这些

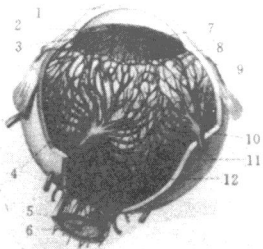


图 5 眼球动脉供应及静脉回流分布图
1—角膜；2—巩膜静脉窦；3—瞳孔；
4—睫后长动脉；5—视网膜中央动脉；
6—视网膜中央静脉；7—虹膜动脉小环；
8—虹膜动脉大环；9—睫前动脉；
10—涡静脉；11—巩膜；12—睫后短动脉

神经和血管直径范围在 50~1 000 μm，根据这种情况，在眼球假体结构设计时，应注意到设计有适宜于各种软组织攀附和长入的孔隙，而且还要求这些孔隙具有互通性。这样，从宏观或微观的结构上以其合适的孔隙尺寸和孔隙形

状便于软组织在假体上发展和在较短时间内引导软组织向假体内部生长。若实现这一预期的目的，眼球假体即可随同眼肌和神经一起动作，提高假体的真实性，实现人们配置假眼的愿望。另外，这种设计的另一层意义是，基于生物工程发展，为在分子水平上于眼球假体中进行生物分子设计、培植人工角膜和人工眼结晶体提供理想的背景条件。

形状如图 6 所示的、由表及里具有连通孔隙结构和合适孔隙尺寸的眼球假体已进行了 12 例成功的临床应用。假体种植术后 6 个月复

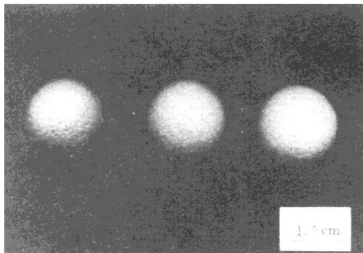


图 6 临床用多孔 TCP-Spinel 眼球假体

诊分析发现，血管、神经、眼肌等软组织都已伸入假体的孔隙中，并且假体能随着眼肌运动而动作。这些临床应用的结果和本文前面所提供的生物性能研究结果证实，该眼球假体材料材质设计和形状设计具有合理性。

参考文献

1 Levin M Z. Phase Diagrams for Ceramists. Columbus, Ohio, The American Ceramic Society, 1925.

2 刘超香. 材料科学与工程, 1990, 8(4): 216—222.

3 阮建明. 中南矿冶学院学报, 1992, 23(1): 60—65.

4 Ruan Jianmin. J CSIMN, 1993, 24(4): 509—514.

5 McGee T D, Wood J L. J Bioned Mater Res, 1974, 5, 137—145.

6 Ruan Jianmin. J Function Materials, 1993, 24(6): 561—565.

7 McGee T D. J Biomaterial, 1991, 45(2): 215—223.

8 郭光文, 王 序. 人体解剖彩色图谱. 北京: 人民卫生出版社, 1992. (编辑 李 军)