

生物医学材料产业发展现状及前景分析

Present State on Industrial Development of Biomedicine Materials and Its Prospects

王海之 金 怡 钱 旻

(华东师范大学 上海 200062)

材料科学与物理学、化学、生物学及临床科学越来越紧密地结合,并突破旧有科学的狭小范围,诞生了另一个新兴的产业——生物医学材料产业。生物医学材料已经成为生物医学工程的4大支柱产业之一,它为医学、药理学及生物学等学科的发展提供了丰富的物质基础。作为材料学的一个重

要分支,它对于促进人类文明的发展必将作出更大的贡献。

生物医学材料指的是一类具有特殊性能、特种功能,用于人工器官、外科修复、理疗康复、诊断、治疗疾患,而对人体组织不会产生不良影响的材料。现在各种合成和天然高分子材料、金属和合金材

五、进化与机器人学 ——我们怎样面向未来?

在这种技术“脚本”中,我们对未来的期待究竟是什么?是否就像马文·明斯基(Marvin Minsky)所猜测的,我们人将随着神经技术和生物技术的植入及假肢的发展而演变成为机器人?或者,人类将成为一个具有联系其神经系统、物质流通、血液循环的超级有机体?在这种基于技术发展的预测以及在科幻小说中流露出的过度幻想的情结背后,通过技术语言的隐喻暗含了人们难以抑制的恐惧感以及假宗教式的对救世主的期待。

我们的目标肯定是要更加完善地促进技术和进化的发展,但在某种想当然的意义上不加约束地发展。我们决不能把自然之序视为毫无限制的模板。就人的尺度而言,自然界在进化着,但同样也伴随着巨大的损失(从植物与动物种类直至人类胚胎),并非每一尝试都是卓有成效的,令人震惊而又无奈的癌症肿瘤、严重的遗传和神经缺陷就是例子。因此,如果我们研究和发展人工智能、生物技术和互联网技术,以便能够在希波格拉底的医学传统上促进并有益于我们人类的发展,那么,我们就需要一种由自然、科学和技术均不能完全提供的新的价值定向。

显然,诸方面的关键性协作是必要的,以使虚拟的网络世界不会在某种想当然意义上的发展过程中得以实现。除了专业性协作,可网络化能力及跨学科思想具有重要的意义。这种思想在企业的研

究过程中以及在企业内愈来愈程序化的工作中体现得更为具体。比如作为一个信息学学者,应该也必须去揣摩、学习和领悟媒体教育学家、企业家或者法学家的思维方式,以便能够设计和提供适于市场规范而又被顾客所接受的产品。网络化思想使得团队协作成为可能;语言式交流协作则必须渗透于信息—知识界。就网络中不同的语言而言,其必须满足文化间的交流与协作。也就是说,我们必须考虑社会及文化间的协作,确立并担负起我们的责任。

在哲学传统上,笔者曾经谈过把价值定向作为个性完善的基础。在哲学中这种价值定向与知识的结合被称之为真理(Sophia),实际上它也是各种教育和培养的最高目标。如果这种结合是不成功的,即使我们具有强有力的知识和能力,即使我们已创立了高技术及确定了未来方向,最终我们仍将成为真正的进化失败者。

参考文献

- [1] K. Mainzer, *Tinking in Complexity. The Complex Dynamics of Matter, Mind and Mankind*. Springer, 1997, 第3版. 可参阅曾国屏中文译本, 北京, 1999
- [2] K. Mainzer, *Computer——Neue Fluegel des Geistes?* De Gruyter. 1995
- [3] K. Mainzer, *Gehirn, Computer, Komplexitaet*. Springer, 1997
- [4] K. Mainzer, *Computernetze und virtuelle Realitaet*, Springer, 1999
- [5] K. Mainzer, “Ubiquitous Computing——Perspektiven fuer Wirtschaft und Gesellschaft”, 《Wirtschaftsinformatik》, 2000.5. P466 – 567

(责任编辑 王宏章)

料、陶瓷和碳素材料以及各种复合材料,其制成品已经被广泛地应用于临床和科研。

一、生物医学材料的分类

一般而言,临床医学对生物医学材料有以下基本的要求:无毒性,不致癌,不致畸,不引起人体细胞的突变和组织细胞的反应;与人体组织相容性好,不引起中毒、溶血凝血、发热和过敏等现象;化学性质稳定,抗体液、血液及酶的作用;具有与天然组织相适应的物理机械特性;针对不同的使用目的具有特定的功能。

根据物质属性,生物医学材料大致可以分为以下几种。

1. 生物医学金属材料 (Biomedical Metallic Materials) 医用金属材料是作为生物医学材料的金属或合金,具有很高的机械强度和抗疲劳特性,是临床应用最广泛的承力植入材料,主要有钴合金 (Co - Cr - Ni)、钛合金 (Ti - 6Al - 4V) 和不锈钢的人工关节和人工骨。镍钛形状记忆合金具有形状记忆的智能特性,能够用于矫形外科、心血管外科。

2. 生物医学高分子材料 (Biomedical Polymer) 生物医学高分子材料有天然的和合成的两种,发展得最快的是合成高分子医用材料。通过分子设计,可以获得很多具有良好物理机械性和生物相容性的生物材料。其中软性材料常用来作为人体软组织如血管、食道和指关节等的代用品;合成的硬材料可以用来作人工硬脑膜、笼架球形的人工心脏瓣膜的球形阀等;液态的合成材料如室温硫化硅橡胶可以用来作注入式组织修补材料。

3. 生物医学无机非金属材料或生物陶瓷 (Biomedical Ceramics) 生物陶瓷这类医用材料化学性质稳定,具有良好的生物相容性。生物陶瓷主要包括两类。(1) 惰性生物陶瓷 (如氧化铝、医用碳素材料等)。这类材料具有较高的强度,耐磨性能良好,分子中的键力较强。(2) 生物活性陶瓷 (如羟基磷灰石和生物活性玻璃等),这类材料具有能在生理环境中逐步降解和吸收,或与生物机体形成稳定的化学键结合的特性,因而具有极为广阔的发展前景。

4. 生物医学复合材料 (Biomedical Composites) 生物医学复合材料是由两种或两种以上不同材料复合而成的生物医学材料,主要用于修复或替换人体组织、器官或增进其功能以及人工器官的制造。其中钴合金和聚乙烯组织的假体常用作关节材料;碳-钛合成材料是临床应用良好的人工股骨头;高分子材料与生物高分子 (如酶、抗原、抗体和激素等) 结合可以作为生物传感器。

5. 生物医学衍生材料 (Biomedical Derived Mate-

rials) 生物衍生材料是经过特殊处理的天然生物组织形成的生物医学材料,经过处理的生物衍生材料是无生物活力的材料,但是由于具有类似天然组织的构型和功能,在人体组织的修复和替换中具有重要作用,主要用作皮肤掩膜、血液透析膜、人工心脏瓣膜等。

二、生物医学材料的前沿分析

迄今为止,被详细研究过的生物材料已有 1 000 多种,医学临床上广泛使用的也有几十种,涉及到材料学的各个领域。目前生物医学材料研究的重点是在保证安全性的前提下寻找组织相容性更好、耐腐蚀、持久性更好的多用途生物医学材料。

1. 提高生物医学材料的组织相容性 组织相容性是指材料与活体组织之间相互容纳的程度,组织的生物学反应除了全身性的毒性外,更多的是材料周围组织的局部反应,如炎症、纤维性包囊、免疫、诱变甚至癌变等。当材料作为一种异物或抗原与机体接触时,会引起机体产生一系列防御反应,包括体液和细胞反应及补体活化,临床表现为过敏性反应特征。这就提示了人们对生物材料致免疫特性研究的必要性。

生物材料表面的分子组成和结构强烈影响它所吸附的蛋白的组成和结构,所以其细微变化对材料生物活性的改变是相当巨大的。通过用修饰的方法对材料的表面进行有效的控制,即对表面进行分子设计,可以使表面蛋白吸附层的蛋白变为单一蛋白;还可以通过控制粘附蛋白,对细胞与生物材料的粘附增殖及分化等一系列反应进行预测和监控,使反应由随机到有序,由非特异性到特异性。目前,对材料表面进行分子生物学设计的主要方法是将一些有生理功能的物质如蛋白质、多肽、酶和细胞生长因子等固定在材料表面,充当邻近细胞、基质或可溶性因子的配基或受体,使表面形成一个能与生物活体相适应的过渡层。传统的生物材料经表面分子设计后,增加了界面相容性,使异物反应减至最小,有效地改变了与组织、细胞结合的能力。

2. 医学材料的生物功能化和生物智能化 高分子生物材料功能化和智能化的主要途径,是通过生物大分子或其组合体细胞等在材料表面的固定化。利用细胞学和分子生物学方法可将蛋白质、细胞生长因子、酶及多肽等固定在现有材料的表面,并通过表面修饰构建新一代的分子生物材料,来引发我们所需的特异生物反应,抑制非特异性反应。

Kothari 等将玻璃粘连蛋白 (vitronectin, VN) 固定到钛表面,并利用 Western blotting 检测多克隆抗体数量,发现固定 VN 的骨结合界面上有相对多的蛋白存在。由于整合素 (Integrin) 的 $\alpha\beta_3$ 受体 (为经

典 VN 受体)与成骨细胞间的相互识别,为成骨细胞的积聚和其后对骨基质的粘附起到促进作用。由于 RGD 独特的生物学特性, RGD 早已被固定在聚对苯二甲酸乙二酯、聚四氟乙烯、聚丙烯酰胺、聚氨酯等合成不可降解高分子材料表面上。现在又在试验如何固定在生物可降解材料上,如聚乳酸、透明质酸等,同时 RGD 与球蛋白等生理活性物质结合,也有很好的促细胞粘附能力。

目前,可以通过肝素、尿激酶等的表面固定化提高材料的抗凝血性;通过 Fibronectin 和 Insulin 等的固定化增加细胞在材料表面的粘附力和生长速度;通过酶的固定化赋予材料以生物催化的功能以及通过抗体、抗原的表面固定化使材料具有亲和层析的功能等。这些相当多的成功例子说明,鉴于生物大分子种类的庞大,这一发展方向的潜力是巨大的。

3. 金属材料在生物医用材料中的应用 金属生物医学材料的应用已有较长历史,随着科学技术的发展和外科医疗水平的提高,先后开发了不锈钢、钴合金、工业纯钛及钛合金等一系列金属生物医学材料。金属生物材料必须满足生物、化学和机械力学等各项性能的要求。

钛和钛合金的弹性模量最低,与人骨最为接近,有利于降低或消除植入物与人骨界面的应力屏蔽,避免假体松动,降低表面锈蚀。另外钛金属强度高、无毒、生物相容性好和抗腐蚀、抗疲劳,因而成为矫形外科、骨骼置换和关节修复等外科手术中最引人注目的金属材料。

Ti-6Al-4V 合金是最引人注目的金属植入材料,但是存在耐磨性差和有毒元素扩散的缺陷。故此,人们开始将目光转向生物适应性优良的 Zr、Nb、Ta、Pd、Sn 等合金化元素,以取代钛合金中有生物毒性的 Al、V 等。如, Ti-15Zr-4Nb-2Ta 和 Ti-12Mo-6Zr-2Fe 等合金的生物亲和性显著提高,耐蚀及机械性能也有较大改善; Ti-Ni 和 CuZnAl 等形状记忆合金由于具有形状记忆和超弹性双重功能,在脊椎校正、断骨固定等方面有特殊的应用。

4. 生物医用材料的治疗特性增强 生物医学材料的发展不仅局限于作为人体相应器官的假体和代用品,利用多种学科的交叉研制具有治疗特性的生物医学材料也是未来的重要方向。研究表明,肿瘤部位的神经和血管都不发达,其血流量仅为正常组织的 1%~15%。选择性杀死癌细胞的温热疗法没有副作用但是效率不高,而在肿瘤部位注入或植入陶瓷材料热种子,在交变磁场作用下通过磁滞加热可使癌细胞死亡,其定位准确、安全可靠。但是通常铁磁材料不具备生物活性,加热后要用外科手术的方法植入或除去,而铁磁微晶玻璃可以将磁滞与良好的生物相容性结合,即使长期留在人体内也

无不良影响。由 $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-CaO-SiO}_2$ 三元系统即可制得铁磁微晶玻璃,同时满足强磁性和良好的生物活性要求。

5. 具有多种特殊功能生物材料的研制和应用

生物医学材料被广泛地应用于临床医学的其他方面,如膜式人工肺中使用的透氧气和二氧化碳的材料;用于植入体内降解缓蚀性材料和经过皮肤吸收的液晶缓蚀膜材料;用于口腔医学临床的金属和陶瓷与用碳纤维增强的复合材料。

三、生物医学材料产业发展的现状

生物材料产业是一个迅猛发展的高新技术产业。1992~1995 年全年增长率为 7%~12%,超过全球经济的一般发展水平。在亚洲地区发展较快,增长率达到 22%。根据 OCED 预计,到 2010 年这个产业的市场销售额将达到 4 000 亿美元,可以达到药物市场的销售额。

表 1 世界及各地区生物材料市场现状

国家和地区	全球	美国	欧洲	日本	加拿大	澳大利亚	亚洲及拉丁美洲	中国
销售额(亿美元)	1 200	510	307	211	27	17	8	20
百分比(%)	100	42	26	18	2	1		1.6

随着材料工业的发展和人工器官的广泛应用,生物材料这门新兴交叉学科已经成为新技术革命的一个重要组成部分。经济发达国家已形成了新型的生物材料工业体系,由过去生产通用商品材料的工厂转为由专业工厂来生产。生物材料产品数目众多,仅就高分子材料而言,世界范围内在医学上的应用已达 90 多个品种、1 800 余种制品,而且每年创新的材料数量正以 10%~15% 的速度增长。

目前,比较有代表性的生物材料产品包括:用于人工器官及代用品制造的膨体聚四氟乙烯、低温各向同性碳、表面修饰与交联的血红蛋白、碳化硅脂和超高分子量聚乙烯等;用于人工关节及骨替代的高分子量高密度聚乙烯、氧化锆陶瓷、甲基丙烯酸甲酯与苯乙烯共聚物等;用于人工膜替换的甲基丙烯酸酯类共聚水凝胶、硅橡胶聚甲基丙烯酸酯等;用于应用粘合剂的亚甲基丙二酸酯、GRF 胶、蛋白胶等。

从发展的区域来看,经济发达国家明显加大了投入,并在各自的不同领域获得了一定竞争优势,其产业化过程已度过幼年期。比较大的跨国公司已在我国设立了分公司,对我国企业构成了较大的竞争压力。

四、对我国生物材料产业发展的政策建议

我国生物材料的应用和开发研究起步较晚。随着政府的重视和投入的不断增长,取得一批较高水

(下转第 24 页)

合理、学科内容重复设置的情况下,真正具有较大跨度的学科交叉项目还是不易得到资助,而本来在不同学科都能获得资助的研究课题却成了自然科学基金资助交叉项目的“主旋律”。为此,我们科技界、科技管理部门不仅要在意识上高度重视,更要从政策、管理上提出有效的促进多领域研究的办法;应加快学科结构的调整,使学科分布更加合理,大力鼓励科技研究者开展多领域研究,提倡多学科交叉研究;要人为地为科技研究者创造良好的多领域研究条件和环境,激励他们开阔视野、拓宽新的研究领域,积极开展多领域研究,以推动现代科技的蓬勃发展。

2. 物理学家 V. L. Ginzburg 在 1990 年《Physics Today》第五期中写到:“当今不少年青的物理工作者,甚至是极有天才的那些人,经常只有狭窄的知识面,他们对某些复杂的领域(如量子场论)了如指掌,甚至连精微细节也十分熟悉;但是,如果你问他们超导电性或铁电性的本质是什么,那么你多半是得不到回答的。”其实,这一现象在我国的各种学科领域里都存在,势必给现代科学技术的整体发展和创新人才的成长带来潜在的危机。因为 20 世纪以来,科学发展就已呈现出学科高度综合、交叉的发展趋势,毫无疑问这一趋势仍将不断加强。为此,许多发达国家都十分重视多领域、多学科的教育和研究。美国曾对 1 300 多位科学家进行 5 年时间的跟踪调查,发现有成就的科学家很少是仅仅精通一门专业的“专才”,而是以博才取胜的。所以,美国的大学和研究生教育中,极力提倡开展多领域教育,使不少高科技人才都持有多学科、多专业的文凭。比利时科教界认为,大学应培养能看到最不同学科领域间的相互关系的人,而这种人又应是兼通文化科学和自然科学的内行。法国科学界认为,要培养不受学科的历史界限束缚的人。因此,我们的教育应尽快打破过去传统的狭窄的专业教育模式,给教育以宽松的政策,鼓励发展多学科、多领域的交叉教

(上接第 12 页)

育,为培养和造就“复合型”的高素质创新人才,营造一个良好的多领域、多学科的教育环境。

3. 在科学技术水平和成果的评价方面,我国仍然存在着严重狭隘的专业学科思想,专业、领域界限划分得非常清楚。比如,在各专业评价条件中明确要求,只有在本专业领域里取得的科技成果才能有效,而其他专业领域里的成果无效或只作参考。再如,在“评定教授职务必备条件”中就规定:“任现职以来,在省级以上刊物发表本专业学术论文 8 篇以上,其中有 4 篇在国内中文核心期刊上发表……”此规定中过于强调本专业性成果,势必会影响到科研者开展跨学科、多领域研究的积极性,是极不利于科学的发展和多领域研究开展的。因此,我们应树立现代多学科、多领域研究的评价观念,建立系统的、科学的多领域研究成果的评价标准,以激励科研工作者积极开展多领域研究。此外,传统观念中那种重视专家(指在某一特定领域或学科子类中进行研究的科技研究者)轻视“杂家”(指那些在多领域开展研究的科技工作者)的思想也是不可取的。今后,我们应一方面拓宽“专家”的内涵和外延,另一方面应把“杂家”视为“复合型”专家,为开展多领域研究创造一个良好的氛围。

主要参考文献

- [1] 周光召. 历史的启迪和重大科学发现产生的条件. 科技导报, 2000(1)
- [2] 杨永福等. 科技发展中的学科交叉研究史例探析. 自然辩证法研究, 1999(4)
- [3] 宁振峰. 当代科学技术活动的若干特征. 科技导报, 1998(5)
- [4] 赵鹏等. 多领域研究是当代科学活动的重要特征. 人大复印资料, 科学技术哲学, 2000(9)
- [5] 王恒等. 诺贝尔科学奖百年百人(1.2.3 册). 中国城市出版社, 2000
- [6] 贝弗里奇. 发现的种子. 科学出版社, 1987
- [7] 睦平. 关于基础科学与基础科学人才培养的思考. 中国科技论坛, 2001(3) (责任编辑 王宏章)

育,为培养和造就“复合型”的高素质创新人才,营造一个良好的多领域、多学科的教育环境。

3. 重点突破,“有所为、有所不为” 我国生物技术研究也应有重点地选择突破方向,形成创新技术;同时参与技术研究的国际合作,实现技术优势互补,提高产品的竞争力。应追踪现代生物技术的前沿,对已有技术成果进行清理,选择具有应用前景的生物技术成果进行整合,以形成竞争优势。

4. 加强政府的政策引导和扶植 政府应加大对基础研究的投入力度,并使有限的科研基金起到催化剂的作用,引导生物技术研究的发展;加快技术交易市场的建立和完善,为科技成果的转让提供条件;对于生物高新技术企业给予融资便利和税收优惠,为优秀的技术成果转化提供资助。(责任编辑 肖庆山)