



生物医用材料2

生物相容性及生物学评价

生物医用材料与生物体间的相互作用

生物反应

血液反应

- 血小板血栓（血小板黏附、聚集、变形）
- 凝血系统的激活
- 纤溶系统的激活
- 溶血反应
- 急性白血球减少
-

免疫反应

- 补体系统激活
- 抗原-抗体反应（体液性免疫）
- 免疫细胞的激活（细胞性免疫）
-

组织反应

- 炎症反应
- 细胞黏附
- 细胞增殖
- 形成伪内膜
- 细胞质转移
-

材料反应

- 物理性质的变化
- 化学性质的变化

生物医用材料与生物体间的相互作用及其后果

物理性质变化

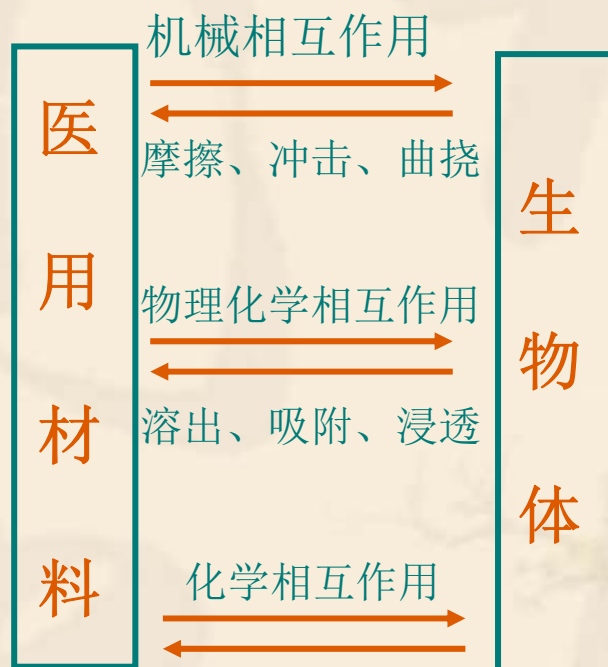
大小、形状、强度、弹性、疲劳强度、断裂强度、蠕变、磨耗、硬度、透明度、热传导、电导、熔点、软化点、比重。。。

化学性质变化

亲疏水性、酸碱性、物质吸附性、透过性、溶出性、化学反应性

。。。

材料在生物体作用下的老化作用



急性全身反应

变态反应、急性毒性反应、神经麻醉、发热、循环阻碍等

慢性全身反应

慢性毒性反应、致畸、抗原抗体反应、脏器功能障碍等

急性局部反应

血栓形成、急性炎症、坏死、异物排除等

慢性局部反应

致癌、钙化、慢性炎症、形成溃疡等

由材料的各种刺激引起的生物反应

生物医用材料与生物体间的相互作用

材料的结构层次

一次结构（化学结合、取代基效应）



二次结构（构象。。。）



高次结构（结晶性、取向性、交联结构、微相分离结构）



物体（形状、大小）

生物体的结构层次

分子（水、无机离子、蛋白质、核糖类、氨基酸、脂。。。）



细胞



组织



器官（系统）



个体

引起生物体反应的因素：

- 1、材料中残留的毒性低分子物质
- 2、聚合过程中残留的有毒性或有刺激性的单体
- 3、材料及其制品在灭菌过程中吸附了化学毒剂和高温引发的裂解产物
- 4、材料的降解产物
- 5、材料的酸碱度
- 6、材料的形状、大小、表面光滑度
- 7、材料的力学性能

引起生物医用材料变化的因素：

- 1、生理活动中骨骼、关节、肌肉的力学性动态运动
- 2、细胞生物电、磁场和电解、氧化作用
- 3、新陈代谢过程中生物化学和酶催化反应
- 4、细胞黏附吞噬作用
- 5、体液中各种酶、细胞因子、蛋白质、氨基酸、多肽、自由基对材料的生物降解作用

生物相容性概念

- ❖ 专业词典解释：不同生物体之间的相互接纳程度；
- ❖ 国际标准化组织（ISO）：生命体组织对无活性材料产生反应的一种性能，包括生物、物理、化学等；
- ❖ 目前较为认可的一种说法是：指材料在宿主的特定环境和部位，与宿主直接或间接接触时所产生相互反应的能力。是材料在生物体内处于静动态变化过程中，能耐受宿主各系统作用而保持相对稳定，不被排斥和破坏的生物学性质。

理想生物医用材料的应具备的条件

- ❖ 无毒性
- ❖ 无致敏性
- ❖ 无刺激性
- ❖ 无遗传毒性
- ❖ 无致癌性
- ❖ 对人体组织、血液、免疫系统不产生不良反应
- ❖ 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

生物相容性分类

生物相容性

血液相容性

抗血小板血栓形成

抗凝血性

抗溶血性

抗白细胞减少性

抗补体系统亢进性

抗血浆蛋白吸附性

抗细胞因子吸附性

细胞粘附性

无抑制细胞生长性

细胞激活性

抗细胞原生质转化性

组织相容性

抗炎症性

无抗原性

无诱变性

无致癌性

无致畸性

组织相容性

植入体

局部组织对异物的机体防御性对答反应
白细胞、淋巴细胞、吞噬细胞聚集，不同程度的急性炎症

有毒

局部炎症加剧

组织坏死

长期植入

材料被淋巴细胞、成纤维细胞、胶原纤维包裹，形成纤维性薄膜囊，使正常组织和材料隔开

组织相容性好

在半年、或更长时间包膜囊变薄，囊壁中的淋巴细胞消失，在显微镜下只见1-2层成纤维细胞形成的无炎症正常包膜囊

组织相容性不好

材料周围包囊壁增厚，淋巴细胞浸润，逐步出现肉芽肿或发生癌变

材料与炎症

❖ 非感染性炎症：

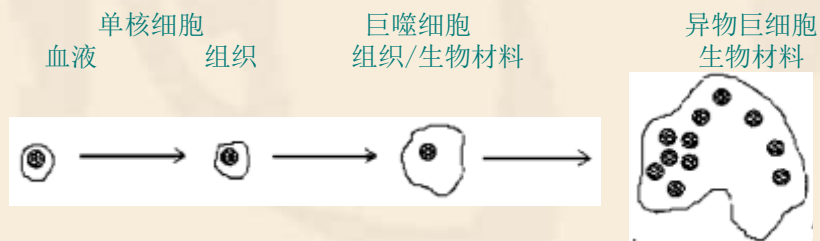
- 1、材料中微量小分子物质的渗出（轻微，一般1-2周消失）
- 2、毒性小分子物质的长期释放（慢性炎症，增生）

❖ 感染性炎症

- 1、术中组织损伤，给微生物侵入提供了机会
- 2、植入了被细菌污染的生物材料
- 3、植入材料能够抑制免疫反应，增加了组织的易感染性
- 4、植入材料能抑制或吸附补体C3a、C5a，使局部抑制炎症反应的能力减弱

异物反应

- ❖ 异物巨细胞：是由单核细胞和巨噬细胞在试图吞噬材料时融合所形成。

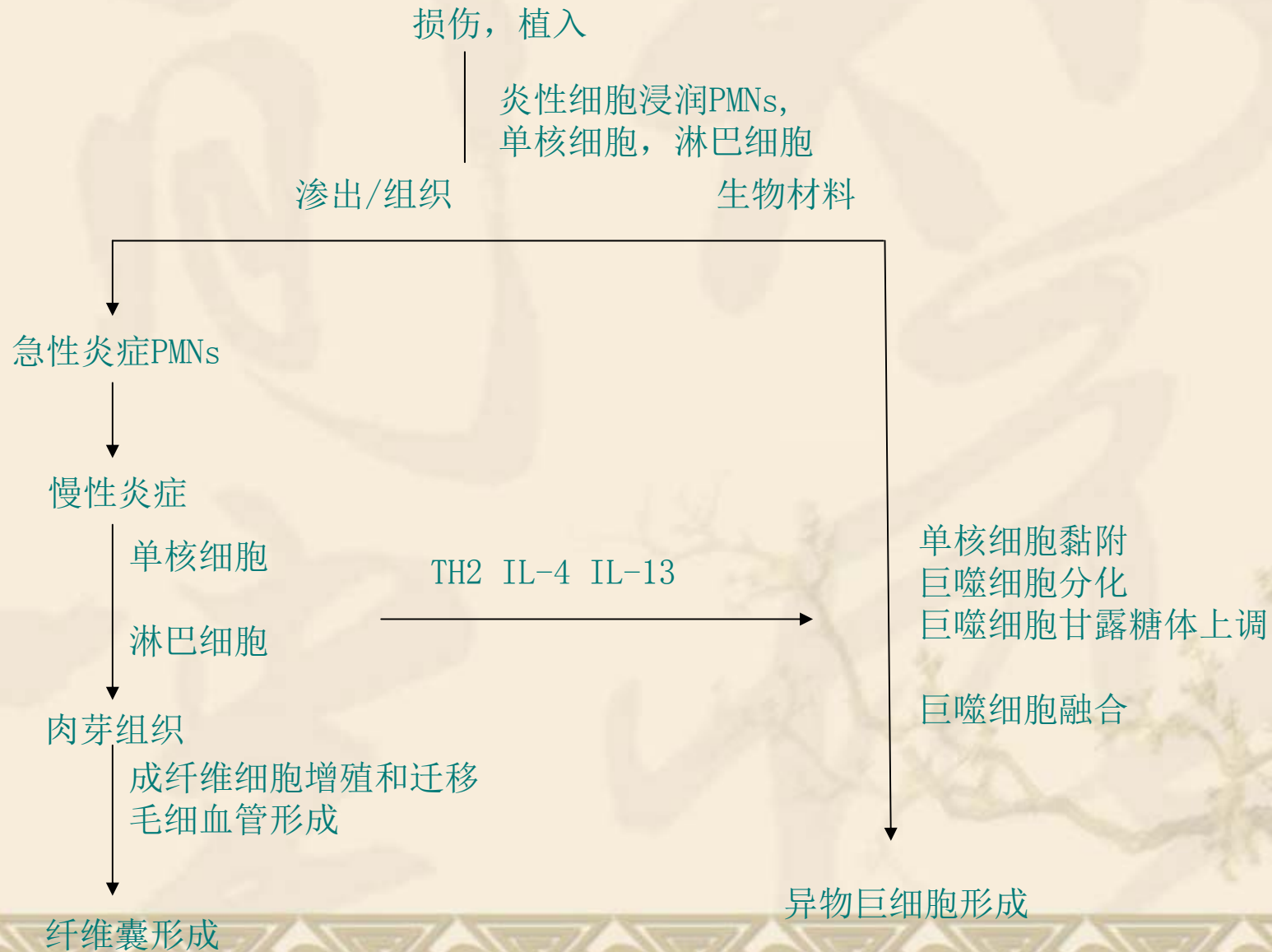


- ❖ 生物材料的异物反应是由异物巨细胞与肉芽组织的形成为特征。通常会在材料的表面形成**1-2**层由巨噬细胞所构成的膜。

炎症反应

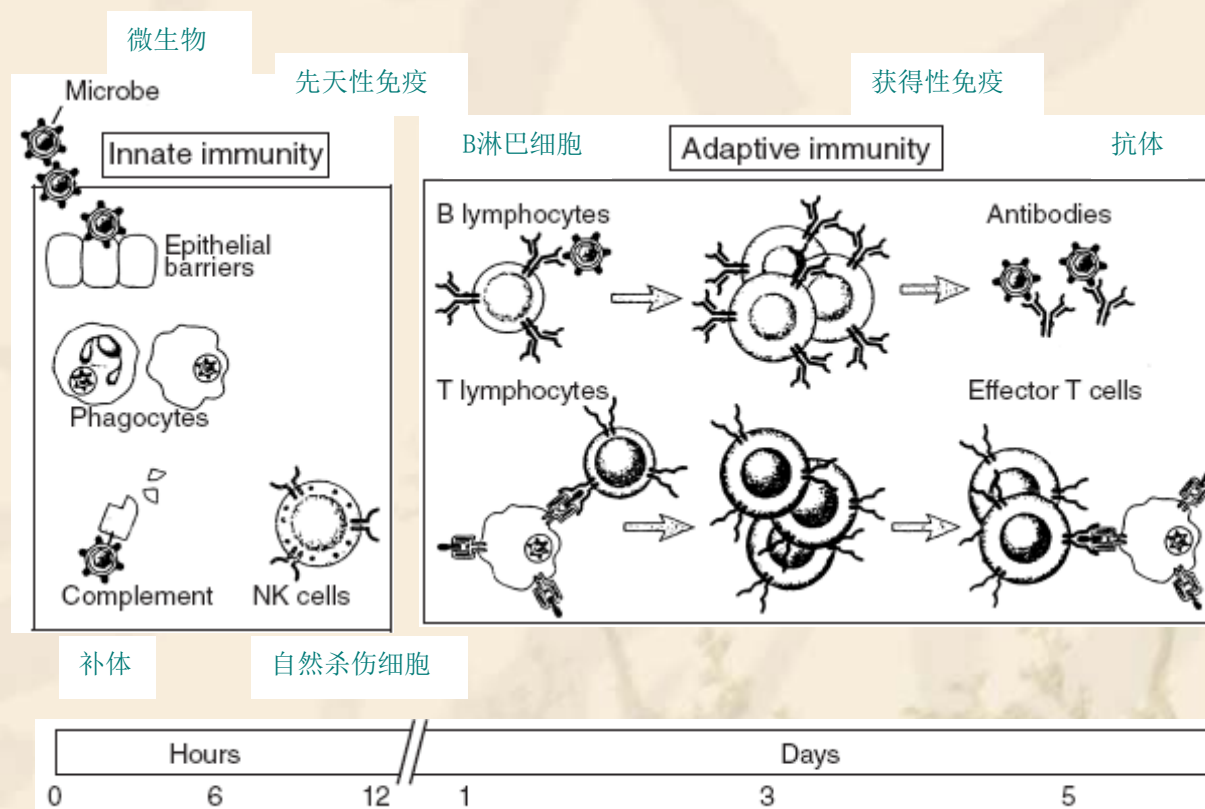
- ❖ 炎症反应（inflammatory reaction）：机体对材料所产生的一种以炎症细胞浸润为特征的反应，典型表现为局部的红、肿、热、痛等症状。
- ❖ 急性炎症：主要特征是体液渗出和白细胞（中性粒细胞）的游走。时间较短，主要作用是吞噬和降解。
- ❖ 慢性炎症：以巨噬细胞、单核细胞和淋巴细胞的出现，以及血管和结缔组织的增殖为特征。一般局限于植入部。
- ❖ 肉芽组织：以新生小血管和成纤维细胞的出现为特征。是炎症愈合的标志。

生物材料植入体引起机体炎症和愈合的顺序



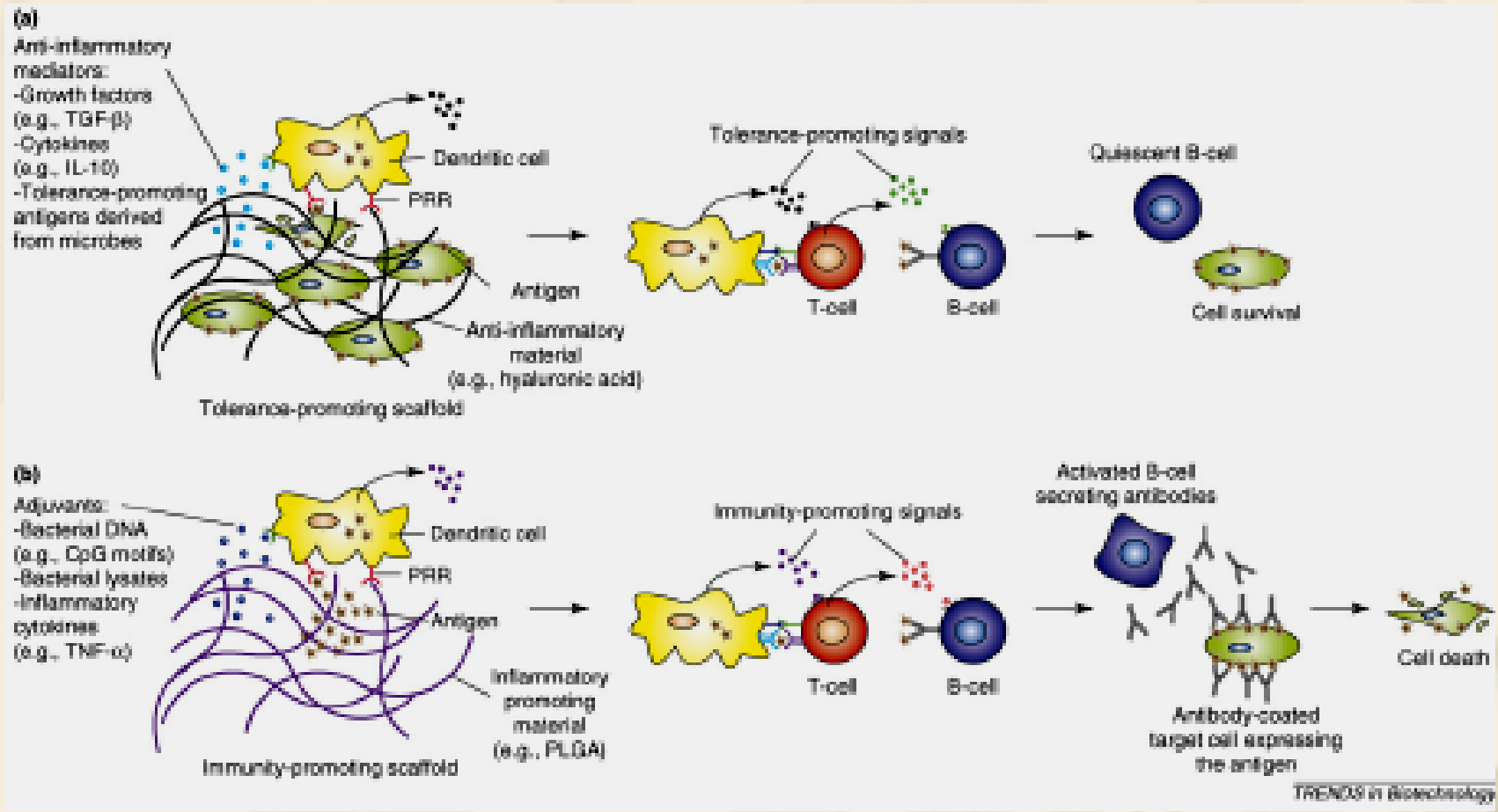
植入材料与免疫反应

- ❖ 先天性免疫
(原始、广谱)
- ❖ 获得性免疫
(特异性)



合成与组织源性生物材料的免疫反应

- ❖ 合成材料不会引起免疫排斥反应。
- ❖ 同种组织（如胶原），因为没有主要组织相容性抗原的存在，一般也不引起排斥反应。
- ❖ 异种组织有主要抗原的差异，可以引起特异性免疫排斥反应。
- ❖ 所有的材料都可能会因其异物反应的发生。



生物材料与肿瘤

- ❖ 植入物致瘤是材料应用面临的引人注目的问题，尽管致瘤现象很少见；
- ❖ 植入物致瘤还存在较多争议：如有研究表明用于整形外科常用的硅树脂对乳腺癌有抑制作用，但产生肺癌的几率却有轻度升高；
- ❖ 植入物导致肉瘤的比较多，引发癌症报道还仅限于上皮管道器官内腔的移植物；
- ❖ 植入物致瘤的潜伏期一般较长，**25%**的在**15**年后才会被发现，**50%**以上的要经历**25**年才能发现

材料致瘤的机理假说

- ❖ 组织发炎和急性异物反应过程中的细胞增生和组织浸润（此阶段可能出现特异性前成瘤细胞）；
- ❖ 植入物周围形成界限清楚的纤维组织包裹；
- ❖ 组织反应静止期（依附在异物上的巨噬细胞静止，失去吞噬活性），肿瘤前体细胞与异物表面直接接触；
- ❖ 肿瘤前体细胞最终成熟为癌变细胞；
- ❖ 肉瘤性增生

植入物诱发肿瘤的可能因素

- ❖ 引起肿瘤的原因与植入材料的外型有明显的相关性。粉末和海绵状材料几乎不诱发恶性肿瘤，纤维状材料也很少发生恶性肿瘤，只有片状材料容易诱发恶性肿瘤；
- ❖ 与植入物的埋置方法有关：连续放置的片状材料诱发肿瘤几率明显高于打孔放置的片状材料；
- ❖ 与植入材料表面的粗糙程度有关：光滑则潜伏期短，粗糙则长；
- ❖ 被致癌物污染的或老化后释放致癌物质的材料容易诱发肿瘤；
- ❖ 与植入物在体内所诱发的纤维包裹的厚度有关：植入1年时厚度超过0.25-0.3mm就有可能诱发恶性肿瘤；
- ❖ 与材料中残留释放的小分子种类有关，长期的刺激可诱发肿瘤

血液相容性

- ❖ 血液相容性是指材料与血液接触时，不引起凝血及血小板粘着聚集，没有破坏血液中有形成分的溶血现象。
- ❖ 生物材料表面与血液中的血小板、红细胞、白细胞、血浆蛋白、细胞因子等成分发生作用时，结果有血栓形成、溶血、蛋白黏附、补体系统中不同补体的增减以及细胞因子的抑制与激活等。这其中最重要的反应有两个方面：
 - 1、血小板黏附激活凝血系统，形成血栓；
 - 2、补体系统的异常激活，引起一系列的全身症状

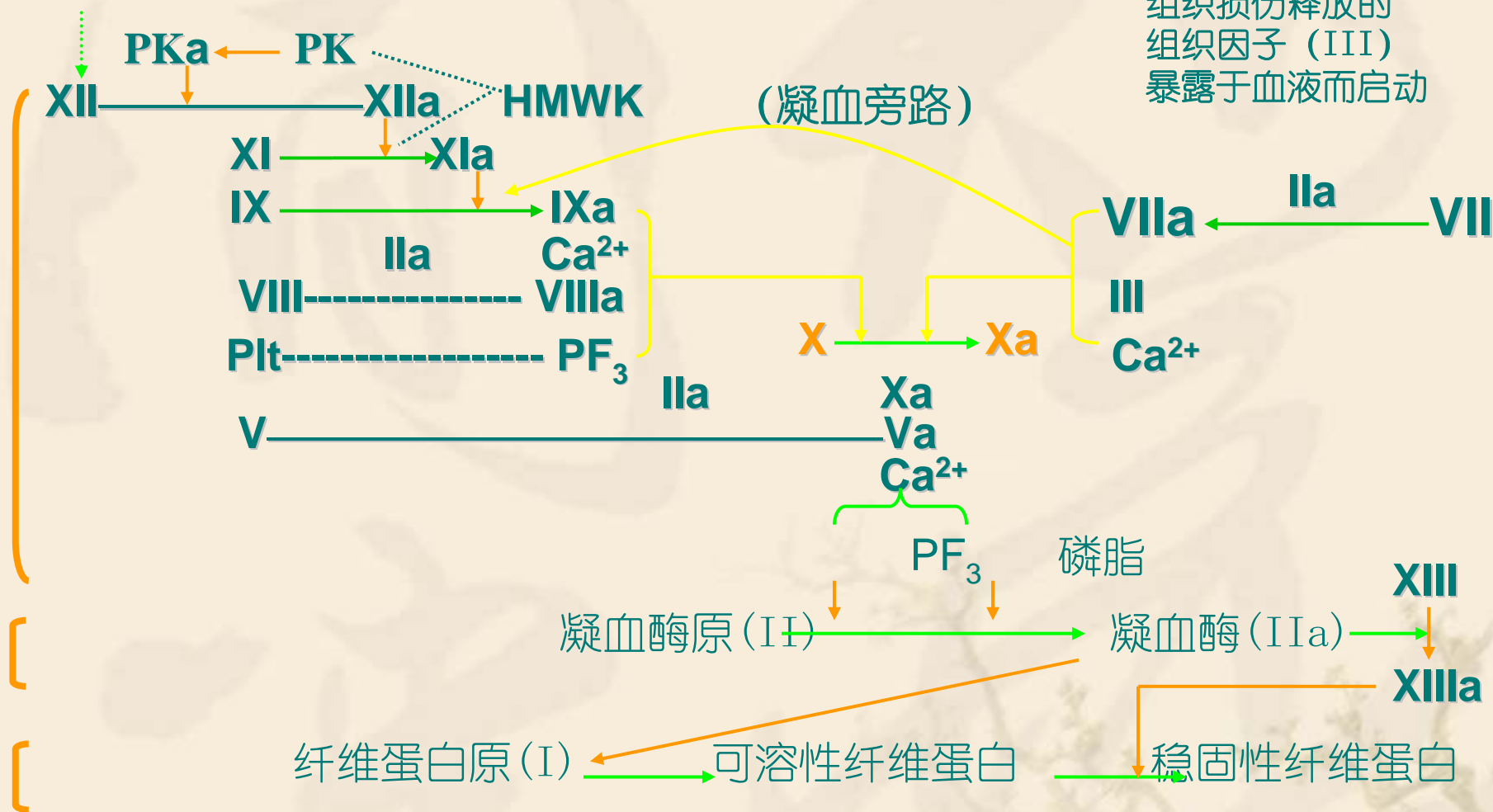
正常凝血过程（瀑布学说）

[内源性途径]

带负电荷的胶原纤维与凝血因子接触启动

[外源性途径]

组织损伤释放的组织因子 (III) 暴露于血液而启动



参加因子:

VIII、IX、XI、XII

V、X、II、I

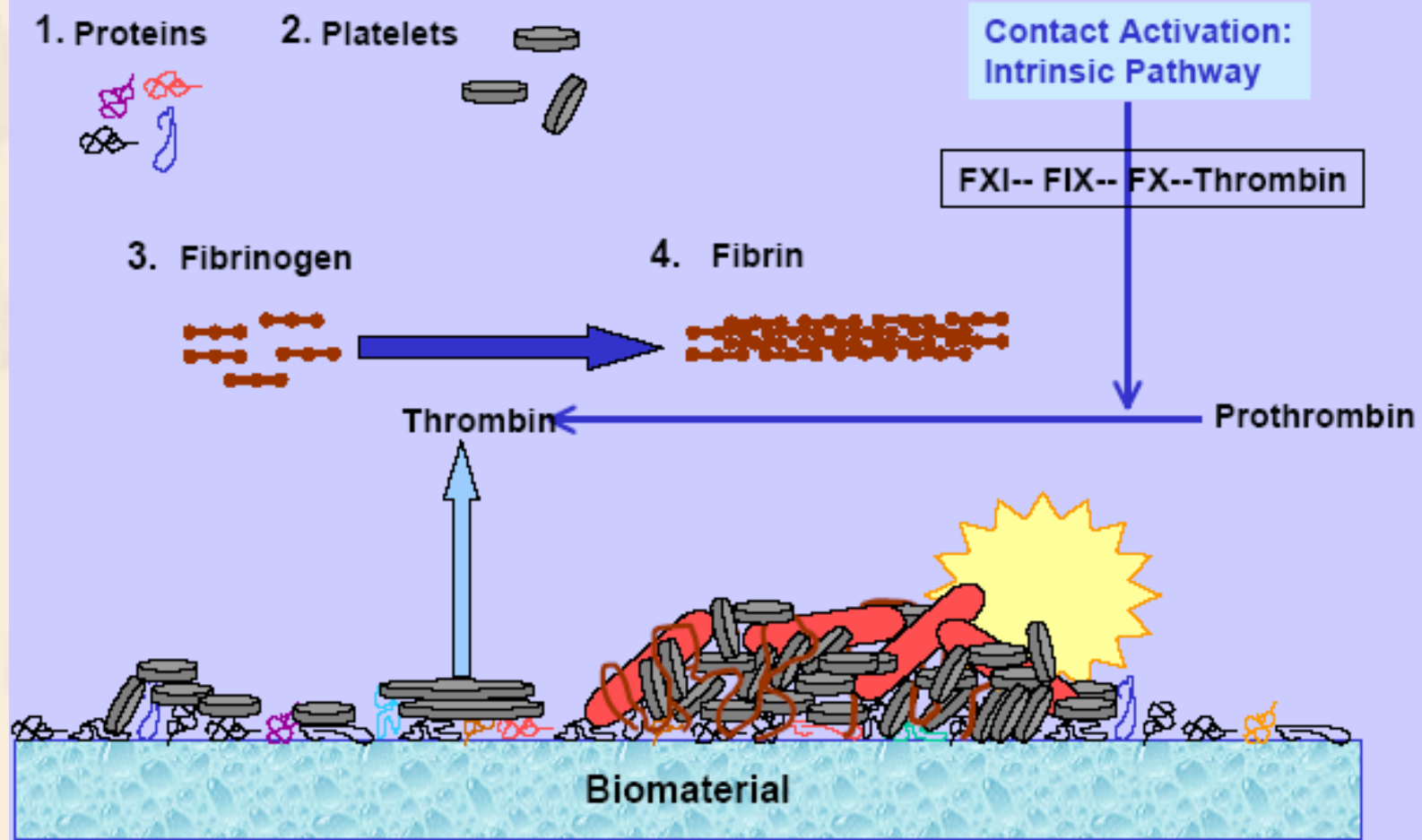
III、VII

Ca²⁺、PF₃、磷脂

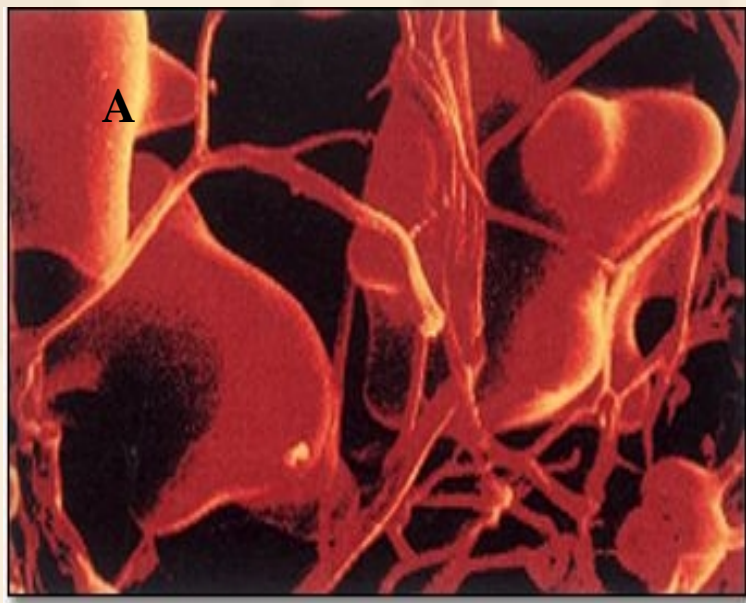
所需时间:

3~8min

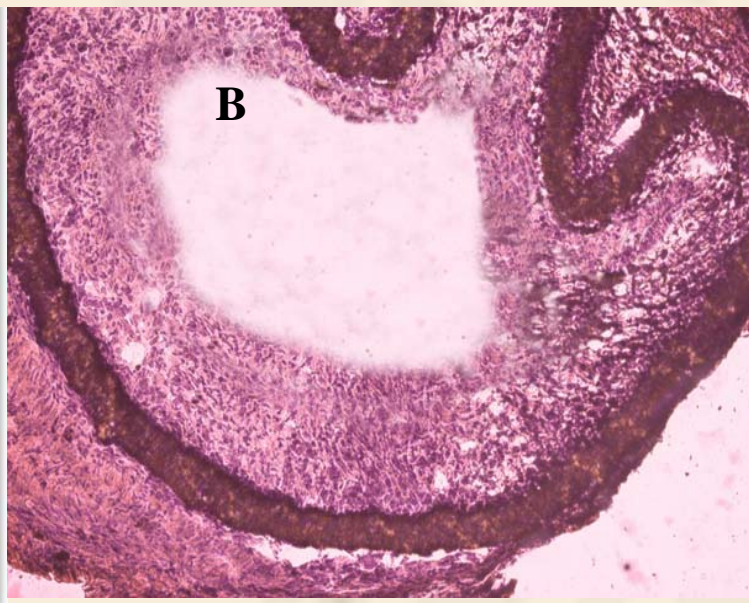
Blood-Material Interactions



材料表面与血液接触的数秒内首先血浆蛋白（白蛋白、球蛋白、纤维蛋白原）被吸附，接着血小板黏附、聚集并被激活，同时一系列凝血因子相继被激活，参与材料表面的血栓形成。



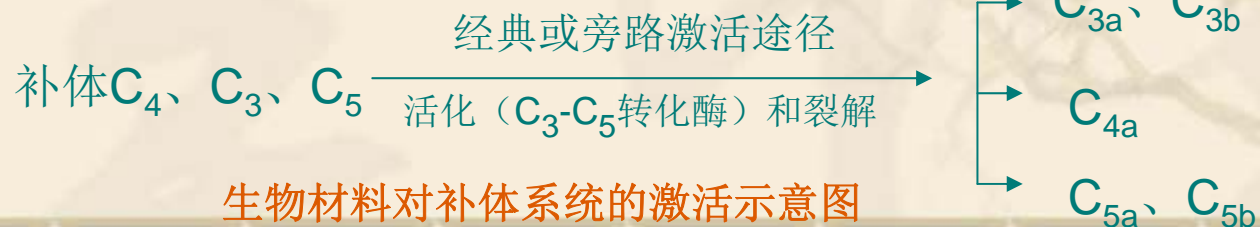
显微镜下观察到的凝血现象



材料植入体内后形成血栓的情况

生物材料与补体系统

- ❖ 补体是血液中的一群可以参与免疫反应的蛋白质，平时无活性，但可被抗体或某些因子激活而协助破坏细菌、中和毒素、清除抗原抗体复合物。
- ❖ 补体系统由20余种理化性状和免疫特性不同的血清蛋白组成，可按一定顺序呈连锁的酶促反应被激活。
- ❖ 经典激活途径：通过抗原抗体复合物激活补体系统，包括9种组分。
- ❖ 旁路激活途径：在无抗体的条件下，补体被某些细菌、真菌、动物细胞或病毒感染的细胞激活。
- ❖ 生物材料与血液接触激活补体主要是旁路途径。
- ❖ 研究发现材料表面带有胺基、羟基、氰基或酚基的聚合物等可以激活经典途径。



补体激活对身体产生的影响

- ❖ 过敏症状：患者首次透析是常出现头痛、恶心、呕吐症状，这与C3a、C5a补体（过敏毒素）有关；
- ❖ 血氧下降或低血压症状：补体活化，引起免疫功能亢进，白细胞大量渗出到肺毛细血管，影响了肺的换气功能，引起缺氧；肺循环的压力增高，使回到左心的血液减少，引起血压下降；
- ❖ 血栓的形成：补体引起血小板在材料表面的黏附，从而引起血栓；
- ❖ 慢性并发症如易感染，恶性肿瘤发病率增高，肺纤维化、动脉硬化等

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/415223024110011213>