

可降解医用镁合金耐腐蚀性能研究进展

宋玉玮, 乔 阳

(济南大学 机械工程学院, 山东 济南 250022)

摘 要: 本文针对可降解吸收的医用镁合金的耐腐蚀性较差、在临床上的应用受到了很大的限制的问题, 介绍了 3 种典型医用镁合金耐腐蚀性能的变化和近几年有关可降解医用镁合金的腐蚀研究进展, 总结了研究可降解医用镁合金耐腐蚀性能的实验方法和结果。结论是未来医用镁合金既要充分发挥其可降解吸收的优点, 又要把控好在人体服役期间的降解速度。

关键词: 医用镁合金; 耐腐蚀性; 可降解性

中图分类号: R318.08

文献标识码: A

文章编号: 1002-185X(2021)04-1482-10

伴随着社会的进步和人民物质生活水平的提高, 各种交通工具不断增加, 其中私家车的增加, 给现代快速的生活节奏带来了极大的便利。但同时也导致了交通事故的频繁发生, 因交通事故造成的骨折问题也逐渐增加, 所以对可植入医疗器械的需求逐渐增大。现在医学上应用的可植入金属材料有钴基合金、钛基合金、不锈钢、形状记忆合金、贵金属、纯金属铌、锆、钛、钽等^[1]。钴基合金、钛基合金、不锈钢这几类惰性材料, 由于其强度高、韧性好、较高的稳定性以及成本相对较低等优点在临床上已经得到广泛应用。但是这种传统的可植入生物医用金属材料仍存在许多问题: (1) 被用于患者的不同部位, 在患者恢复后需要二次取出, 对患者身体造成二次伤害, 增加了患者的医疗成本; (2) 植入人体后, 由于人体的生理环境复杂, 植入的金属材料会被腐蚀, 然后释放出金属离子, 这些金属离子会对人体产生不良反应, 例如诱发炎症等, 所以这些金属材料的生物相容性和抗腐蚀性差; (3) 在植入人体后患者的负重感强, 不利于骨骼的恢复, 在人体服役期间会产生应力屏蔽。聚合物材料(例如聚-L-乳酸)虽然生物相容性较好, 但是其较低的力学性能限制了其在某些临床当中的应用。

随着材料制备技术和冶金行业的发展, 可植入材料种类不断增加, 可降解医用镁合金作为新型生物医用镁合金一出现就引起医学界广泛关注。相比于传统的可植入生物医用金属, 可降解医用镁合金具有以下优点: (1) 生物降解、抗炎、抗肿瘤、抗菌、成骨诱导性^[2-7]; (2) 综合力学性能比聚合物材料优良, 弹性

模量为 45 GPa 相比于其他的医用金属材料更接近人骨的弹性模量, 所以可以明显降低在人体服役期间给患者带来的不适感; (3) 人体本身就含有大量的镁元素, 所以将生物医用镁合金作为植入材料植入人体时, 不会对人体产生不良反应, 所以它的生物相容性更好; (4) 可体内降解无需再次手术取出, 减轻患者负担, 避免二次伤害; (5) 镁元素可刺激细胞增长, 支持组织再生等。基于以上优点镁及其合金作为新兴生物医用金属材料, 引起了众多研究者的兴趣。

Zhang 等^[8]对可降解金属(biodegradable metals, BM)进行了如下定义: BM 是会在体内逐渐降解的金属, 释放的腐蚀产物(例如镁离子)会给生物体带来恰当的宿主反应, 然后在协助组织完成愈合任务的过程中逐渐溶解, 最后组织愈合且没有植入物残留。

可生物降解金属可以分为纯金属、金属合金和金属基复合材料, 此外, 根据原子结构, 可生物降解金属也可分为单晶, 多晶和非晶合金。考虑到镁合金在人体的降解特性, 还要控制合金元素的含量以免对生物体产生生理病理和毒性影响, 所以可降解金属的应用底线是对人体无毒。近年来研究人员对镁基合金进行了广泛的研究, 并且将 Li, Ca, Sr, Mn, Zn 和 Sn 添加到 Mg 中以形成各种合金应用到医疗领域。Huse 在 1878 年就开始了对镁的临床研究, 他成功地利用了纯镁丝结扎法来扎住 3 名患者的血管^[9]。1900 年, 医师 Erwin Payer 在动物关节中使用镁板和镁片恢复或保持关节运动, 根据材料的厚度, 将镁片植入狗和兔子的膝关节, 18 d 或几周后材料完全腐蚀掉^[10]。现在

收稿日期: 2020-05-26

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2019QEE032); 山东省高等学校青创科技支持计划(2019KJB021)

作者简介: 宋玉玮, 女, 1994 年生, 硕士生, 济南大学机械工程学院, 山东 济南 250022, E-mail: 1980933865@qq.com

镁植入物形状主要包括管, 板, 片和编织线, 在心血管和其他普通外科手术中的缝合和血管神经连接器等方面也展开应用, 如图 1 为可生物降解镁植入物的某些实际或潜在应用。针对目前常用的纯镁塑性低的问题, 为提高变形塑性, 拓展应用领域, 在镁中添加其他元素是改善医用镁合金力学性能和耐腐蚀性的常用且有效的方法。在过去的 10 年中, BM 的几个关键问题已得到广泛研究, 包括合金元素的选择, 微结构和力学性能的调整, 生物降解机制及其影响因素, 降解速率和离子释放行为的控制以及体外和体内 BM 的体内生物相容性^[2]。本文对可体内降解的医用镁合金展

开综述, 阐述了 Mg-Ca 基合金、Mg-Zn 基合金、Mg-RE 基合金这 3 种典型医用镁合金的耐腐蚀性能和目前医用镁合金腐蚀试验的研究进展, 为未来可降解医用镁合金制备和强化处理提供一定的参考依据。

1 医用镁合金的耐腐蚀性能研究

镁及其合金的强度和塑性较低, 在人体内降解速率过快。而对于医用镁合金需要植入人体, 人体环境中又有大量的氯离子, 在这种高浓度氯离子的环境下要尽量控制医用镁合金的降解速度, 避免患者在康复前镁合金植入物失效, 所以提高医用镁合金的耐腐蚀性能尤为重要。研究者从生物医学的角度出发, 把植入材料在人体的腐蚀降解行为理解为对人体不会产生负面影响的生物降解 (biodegradation) 或吸收 (absorption) 行为^[11]。

在镁中添加其他元素可以改变镁合金的微观结构, 比如晶粒大小, 化合物的种类、结构等, 进而影响了镁合金的耐腐蚀性能^[12]。可以细化镁合金组织的元素有: Ca、RE、Mn、Sr、Y、Zr; 可以提高镁合金韧性的元素有: Al、Li、Mn、Sr、Zr; 提高镁合金耐腐蚀性能的元素主要有: Al、In、Mn、Zn、Zr、Y^[12]。从生物相容性的角度出发可适量应用于人体的合金元素有: Ca、Mn、Zn、Si、Zr、Bi、Sr、Sb、Y、RE、Sn、Li 等^[13]。以下主要介绍对 Mg-Ca 基合金、Mg-Zn 基合金、Mg-RE 基合金这 3 种合金的腐蚀研究。

1.1 Mg-Ca 基合金

Ca 是人体骨骼中的主要金属元素之一, 可以改善骨骼的愈合过程。Ca 元素的加入可以大大增强镁合金在高温情况下抵抗氧化性气氛腐蚀作用的能力 (抗氧化性), 在 Mg 中添加平衡分配系数小于 1 的 Ca, 可细化镁合金晶粒组织改善内部结构从而抑制降解^[12], 但是钙含量如果继续增加, 镁钙合金的降解速度也会加快。在 Mg-Ca 合金中, 产生的 Mg_2Ca 相可以改善镁合金的微观组织结构, 使镁合金强度提高^[14], 但 Mg_2Ca 相会加快镁合金的微电偶腐蚀, 降低镁合金的耐腐蚀性能^[15]。所以镁钙合金中钙的含量要合理控制, 适量的钙可以提高镁钙合金的综合性能, 例如, 强度、延伸率、耐腐蚀性能^[16]。Mg-Ca 合金在骨折内固定中一般作为骨螺钉来使用。因为 Mg-Ca 合金的力学性能较低, 一般用在承重不大的位置。

Erdmann 等^[17]研究了兔后腿 Mg0.8Ca 合金螺钉的生物力学行为和腐蚀降解行为。在不同的植入时间之后, 进行了单轴拔出测试。手术后 2 周, Mg0.8Ca 和 S316L (不锈钢) 的拉拔力之间没有显著差异。术后 6 周, Mg0.8Ca 的拉力略有下降。相反, S316L 的拔出

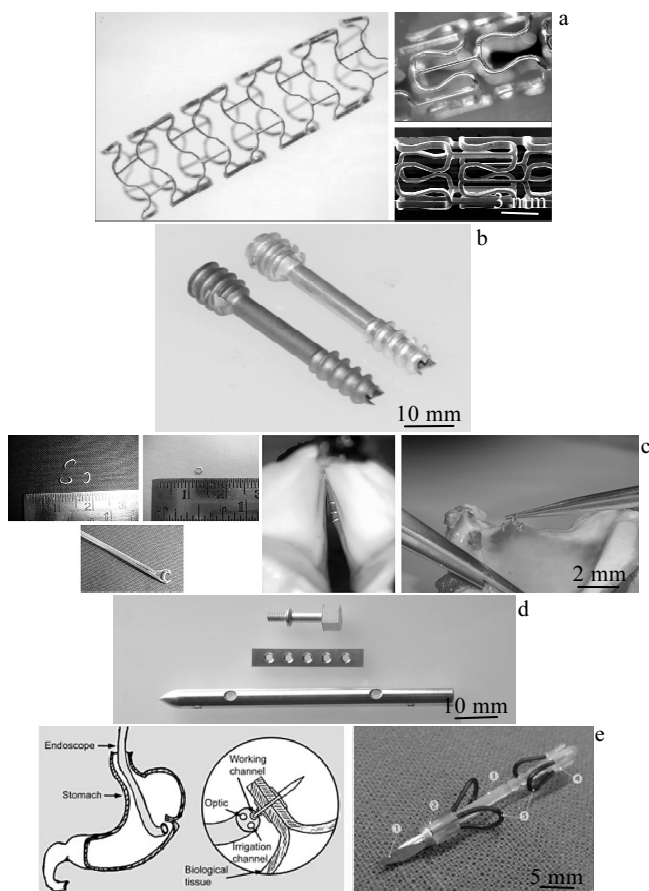


图 1 可生物降解镁植入物的实际或潜在应用: 心血管支架 (BIOTRONIK, 德国柏林, 临床试验中); 磁性螺钉 (在欧洲获得 CE 标记); 喉部显微手术微夹 (纯镁); 可生物降解骨科植入物; 伤口缝合装置 (WZ21)

Fig.1 Real/possible applications of biodegradable magnesium implants: (a) cardiovascular stents (BIOTRONIK, Berlin, Germany, under clinical trial)^[3], (b) MAGNEZIX screw (received CE mark in Europe)^[4], (c) microclip for laryngeal microsurgery (pure magnesium)^[5], (d) biodegradable orthopedic implants^[6], and (e) wound closing devices (WZ21)^[7]

力随时间而增加。他们还观察到,与血管和体液紧密接触的螺钉部分比位于皮质骨的螺钉部分发生更大的降解。随着 Mg0.8Ca 合金的降解,观察到骨形成和周围组织的整合。说明镁钙合金在组织中的腐蚀降解的产物有助于骨的增长愈合,促进细胞分化,加快损伤机体组织愈合速率。

Hazibullah 等^[18]研究了 Mg0.8Ca 螺钉在被腐蚀时力学性能的变化,制作了螺钉受拉力模型(图 2)。结果表明,由于该螺钉逐渐降解,向上的力也追渐变小(图 3),即螺钉的力学性能降低,所以医用镁合金在服役期间的力学性能与耐腐蚀性能联系密切。

邢蕊等^[19]在镁锌合金中加入不同含量的钙,发现抗腐蚀性能最好的合金分别是 Mg-4Zn-0.5Ca 和 Mg-4Zn-1.0Ca。如果钙的含量继续增多,新增的 Mg₂Ca 相会与镁形成电位差,使镁合金的降解速率加快。Seong 等人^[20]发现,镁钙合金中即使将 Mg₂Ca 颗粒细化,还是会导致其延展性变差,这是因为 Mg 和 Mg₂Ca 之间的界面不连贯,界面结合较弱,很容易在塑性变形过程中在界面处引起空腔和微裂纹,从而导致耐腐蚀性能变差。

目前, Mg-Ca 合金中 Ca 含量对耐腐蚀性能的影响

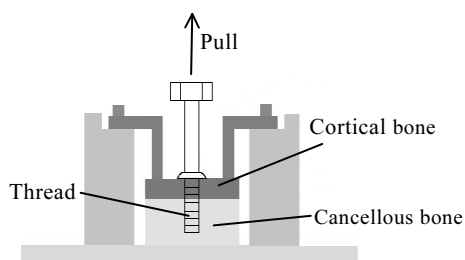


图 2 力学测试系统示意图

Fig.2 Schematic drawing of the mechanical testing system^[18]

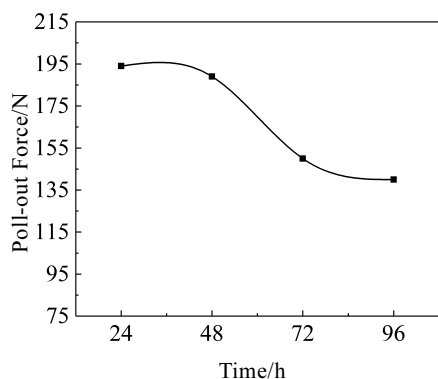


图 3 最大拉力和腐蚀时间关系曲线

Fig.3 Maximum pull-out force of screws after a certain time period in corrosive medium^[18]

响说法不一。当 Ca 含量不超过 1.0% 时, Mg-Ca 合金的力学性能和耐蚀性能可以得到提高^[15]。Kirkland 等^[21]对 Mg-0.4Ca、Mg-1Ca、Mg-1.34Ca 3 种合金进行腐蚀始终测试,发现 Mg-0.4Ca 合金失重速率最快。Rad 等^[22]通过极化实验发现, Mg-XCa 合金的降解速率: Mg-0.5Ca < Mg-1.25Ca < Mg-2.5Ca < Mg-5Ca < Mg-10Ca, 即随着 Ca 含量的增加,形成大量 Mg₂Ca 而加速合金降解,降解速率最低的是 Mg-0.5Ca 合金。Harandi 等^[23]指出,与 Mg-1Ca、Mg-2Ca、Mg-3Ca、Mg-4Ca (Mg-XCa, X=1, 2, 3, 4, 质量分数, %) 合金相比, Mg-0.7Ca 合金的耐蚀性最好。Drynda 等^[24]发现,在 Mg-0.4Ca、Mg-0.6Ca、Mg-0.8Ca、Mg-1.2Ca、Mg-2.0Ca (Mg-XCa, X=0.4, 0.6, 0.8, 1.2, 2.0, 质量分数, %) 合金中,降解速率最低的是含 0.8%Ca 的合金。综上所述,在镁中添加钙元素可以缓解降解速度,提高耐腐蚀性。但是钙含量不应该超过 1%,目前 Mg0.8Ca 的降解速度最低。

1.2 Mg-Zn 基合金

Zn 元素和 Ca 元素一样也是人体所需元素, Zn 在骨骼的发育中起着很好的促进作用^[25]。Mg-Zn 合金具有良好的生物相容性、机械加工性和耐腐蚀性能。Zn 含量不超过 2% 时,镁合金的综合性能比较好,如果 Zn 含量继续增加(超过 2.5%),镁合金更容易被降解,耐腐蚀性能降低^[13]。在镁中添加 Zn 可以在合金表面形成保护膜,所以可以延缓镁合金的降解,稳定力学性能。

Mg-Zn 基合金在骨科领域应用的潜力是值得期待的。二元铸态 Mg-Zn 合金的显微组织主要由 α -Mg 基体和沿晶界分布的 MgZn 金属间相组成。Zhang 等人^[26]制备了 Mg-6Zn (质量分数, %) 样品,在模拟体液环境下和纯 Mg 对比, Mg-Zn 二元合金的耐腐蚀性能更好,说明 Zn 元素对细化晶粒、提高耐腐蚀性有重要作用。Bakhsheshi-Rad 等^[27]在二元 Mg-Ca 合金中加入 Mn 和 Zn 元素后晶粒尺寸明显细化,晶粒中析出大量的二次相,合金的腐蚀电位向更高的方向移动,延缓了合金的降解速率。所以为了控制镁合金的降解速率,可以添加 Zn 这种对人体无毒的元素^[28]。赵正学^[29]对铸态 Mg-XSn-1Zn-0.5Ca 合金中 Sn 含量对该合金腐蚀行为的影响进行了研究,发现试样的腐蚀速率与 Sn 含量呈正相关,铸态 Mg-1Sn-1Zn-0.5Ca 合金的耐腐蚀性能最好,其腐蚀速率为 0.588 mm/a。由于材料制备行业的快速发展, Mg-Zn 合金不仅仅局限于二元合金,而是在此基础上添加新的元素,制备出耐腐蚀性更高的新型合金。Mg-Zn 合金比 Mg-Ca 合金的综合性能好,耐腐蚀性也强,应用范围更广。

1.3 Mg-RE 基合金

Mg-RE 基合金是指添加了稀土元素的合金, 例如, WE43、JDBM(由上海交通大学材料学院研制的具有完全自主知识产权的新型医用可降解金属材料, 其组成以镁锌为主, 同时含有少量钕(Nd)元素和锆(Zr)元素)等。Niu 等^[30]用带有 DCPD(主要成分为 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)涂层的 JDBM 螺钉植入兔下颌骨, 植入 7 个月后, 螺钉已被基本降解完毕, 同时螺钉颈部发生断裂, 基本失去支撑作用; 植入 18 个月后, 螺钉失去原有形状, 剩余体积仅占原始体积的 10.7%左右, 如图 4 所示。刘慧^[31]研究了稀土元素的加入对镁合金的影响, 发现当 RE(稀土元素 Ce、Y、Nd、Dy)含量达 10%时对镁合金的性能强化效果最为明显, HV 显微硬度可达 900~1000 MPa。RE 元素的加入改变了镁合金的组织结构, 细化了镁合金晶粒, 镁合金的耐腐蚀性能被提高^[32]。刘梦瑶^[33]对比了不同塑性变形的 Mg-Zn-Y-Nd 合金的耐腐蚀性变化, 发现多次挤压处理的镁合金更耐腐蚀。所以镁合金的加工工艺与耐腐蚀性能的关系密切, 热处理、塑性变形等工艺可以同时提高镁合金的机械加工性和抗降解性。

加入稀土元素的镁合金, 在临床医学的应用目前还是存在争议的。人体是可以允许存在微量的稀土元素, 并且在镁合金中加入稀土元素可以细化晶粒提高镁合金的耐腐蚀性, 同时镁合金的强度、韧性、抗蠕变性等力学性能也得到显著改善。例如, Y 和 Nd 的加入可以改变镁合金晶粒的滑移和孪生机制, 提高韧性和强度, 并且会在镁合金表面形成一层氧化膜, 进一步提高耐腐蚀性。但是有些稀土元素超标会对细胞产生毒性。小鼠剂量研究显示, 有些 RE 是高毒性的^[34],

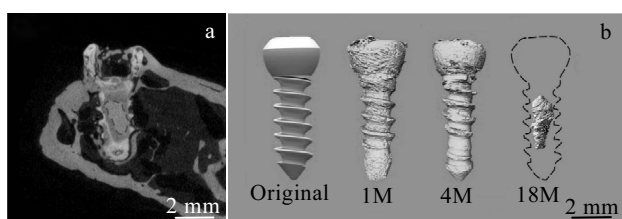


图4 JDBM 螺钉植入 18 个月后的 CT 扫描及三维重建: 植入螺钉 CT 图, 初始的螺钉用红色虚线标记; 原始螺钉和术后 1 个月、4 个月和 18 个月的螺钉和剩余螺钉

Fig.4 CT scans and 3D reconstruction of JDBM screw after 18 months implantation: (a) CT image of implanted screw (the original screw is marked by red dashed line); (b) the original screw and segmented residual screw at 1, 4 and 18 months post operation^[30]

并且重稀土元素会在生物体积积累, 重稀土元素的过量对生物体的毒副作用是不容忽视的。而重稀土元素在体内主要聚集在肝脏和骨中, 很难被人体排出, 放射性高的稀土元素对体会造成危害, 所以 Mg-RE 基合金作为医用镁合金植入材料的生物相容性还要进一步关注。

2 可降解医用镁合金的研究现状

德国是最早报道镁合金在临床上应用的国家, 韩国和中国也已将镁合金用作骨科植入物。从 20 世纪末开始, 关于镁及其合金作为可生物降解材料的新一轮研究取得了很大进展。2013 年, 德国的生物电子公司在可生物降解的镁合金冠状动脉支架上获得 CE 标志, 并领导了可生物降解的金属冠状动脉支架的开发。2013 年, 德国 Syntellix 公司在临床试验治疗拇外翻手术时, 观察了其中一位 29 岁女性跖骨远端足部 X 光放射线片(如图 5), 植入物周围未见明显的放射影, 术后痊愈无大碍。术后 16 个月螺钉几乎完全重塑骨型。该次临床试验获得了可生物降解的镁合金螺杆上的 CE 标志^[35]。此外, Magmaris 支架在 2016 年也获得了 CE 标志。Magmaris 支架是一种西罗莫司洗脱的可生物吸收的镁支架, 具有更好的灵活性、径向支撑和快速的吸收时间等^[36]。在 2018 年欧洲心血管介入会议(Euro PCR 2018)上, Verheye 博士介绍了 Biotronik 公司 Magmaris 支架最新的临床结果^[37]。该临床研究在来自世界各地的两百多名志愿者身上进行试验, 在植入 6 个月和 12 个月后进行随机访问, 患者没有不良反应。

2015 年, 韩国 U&I 公司生产的 Mg-Ca-Zn(K-MET)螺钉用于固定患者桡骨骨折。手术 6 个月后, 患者的骨折完全愈合。此外, 所有患者都反映没有出现明显的疼痛并且原骨折部位愈合后关节的活动范围没有减少^[38]。同年, 该螺钉也获得韩国药监(KFDA)认证, 并且韩国食品药品安全部宣布批准 U&I 公司生产的 K-MET 可生物降解金属螺钉用于骨合成或修复骨折。

中国 2016 年立项资助了由上海交通大学等单位共同承担的国家重点研发计划专项“全降解镁合金冠脉药物洗脱支架研发(2016YFC1102400)”, 该项目的目标就是要开展 400 例临床试验^[35]。目前上海交通大学对镁合金植入物的研制工作进展顺利, 临床动物试验工作已经完成。大连中山医院等单位已开展了人体预临床试验, 其中大连中山医院采用高纯镁螺钉固定股骨头坏死自体移植骨已经进行了上百例的临床试验, 手术后患者反映良好, 没有明显的疼痛反应, 12 个月后血清中镁含量没有明显升高, 螺钉直径减少了 25%, 这表明该纯镁螺钉具有良好的生物安全性^[35]。



图 5 术前, 术后 6 周, 术后 12 周和术后 16 个月

Fig.5 Before operation (a), 6 weeks after operation (b), 12 weeks after operation (c) and 16 months after operation (d)^[35]

中国和其他国家医用镁合金的临床应用还是有一定差距的, 作为一种新型可降解植入材料, 虽然中国起步较晚, 但是近几年对可降解镁合金的研究逐渐增加, 已有大批研究人员投入该项研究, 并取得了众多成果。可是从生物医用金属材料的力学性能、抗腐蚀性、生物相容性的 3 个角度出发, 目前能够临床应用的镁合金材料种类是有限的。所以未来不断开发设计出符合临床应用的降解医用镁合金是至关重要的。

3 可降解医用镁合金的腐蚀研究

3.1 可降解医用镁合金的降解机理

与传统的金属植入材料相比, 镁合金的化学性质更活泼, 尤其是在复杂的人体环境中, 温度和体液中的蛋白质、阴离子、血液流速等严重地限制了镁合金的应用。众多研究者对医用镁合金的腐蚀降解行为进行了腐蚀模拟实验(体外模拟和腐蚀仿真)。镁及其合金在氯化物溶液中, 整体腐蚀反应如下^[39,40]:



BM 的降解腐蚀是该合金与电解质发生电化学反应, 产生了氧化物、氢氧化物、氢气或其他化合物。在中性的生理环境中, 腐蚀反应涉及金属的以下阳极溶解和还原反应(阴极反应)^[8]:

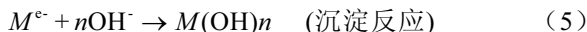
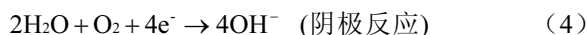
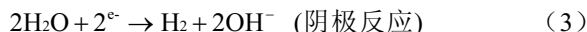
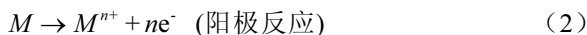


图 6 显示了在生理环境中 BM 的降解机理。接触体液后, 阳极反应立即将 BM 氧化成金属阳离子(式(2))。生成的电子通过阴极反应被消耗, 该阴极反应对应于基于 Mg 的 BM_s 的阴极还原(式(3))和对应于基于 Fe 的 BM_s 的还原反应(式(4))。由于金属基体与中间金属相或晶界之间的电位不同, 整个表面会形成电耦合发生各种化学反应, 例如氧化反应、还原反应(如图 6a)。同时, 蛋白质、氨基酸和脂质等有机分子将吸附在金属表面, 会在金属表面上形成 $\text{M}(\text{OH})_n$ 腐蚀产物层(式(4)), 从而缓解 BM 的降解(图 6a 和 6b)。但是生理环境具有高度侵略性, 特别是高浓度的氯离子环境, 氯化物会吸附在金属表面, 从而引起 $\text{M}(\text{OH})_n$ 保护层的破坏, 并导致点蚀(图 6c), 这对金属氢氧化物保护层的损害是非常严重的。通常, 凹坑中铁基 BM 的腐蚀是自催化的, 由于氯离子在凹坑中不断积累, 造成水溶液的 pH 值逐渐降低。而生物镁基合金由于 $\text{M}(\text{OH})_n$ 层的快速的局部碱化和再钝化, Hank's 溶液的酸碱度基本不会发生变化, 所以镁基 BM 腐蚀坑的深层破坏很少发生。同时随着腐蚀的进行, 被侵蚀的 BM 可能会以不规则颗粒的形式从整个 BM 基质中分解并落入周围的介质中。这种现象常见于镁基的 BM, 但很少见于铁基 BM。这是因为镁基的腐蚀过程不会对周围溶液的酸碱度造成很大的变化, 腐蚀表面也比铁基的腐蚀表面更均匀。从以上角度看, 镁基合金作为生物可降解植入材料而言是更有优势的。Chen 等^[2]根据纤维组织的颗粒大小, 认为巨噬细胞可能会包裹这些颗粒, 从而使金属颗粒被进一步降解, 直到金属相完全耗尽(图 6d)。

镁合金的腐蚀速度通常比高纯度(HP)镁快, 这是由于第二相对 $\alpha\text{-Mg}$ 基质腐蚀的微电流加速, 产生电偶腐蚀。镁合金的腐蚀通常是非线性的, 最初是低腐蚀速率, 随后是腐蚀速率加速到稳态, 稳态腐蚀速率能够预测长期腐蚀行为^[3]。腐蚀速率的增加到稳态归因于在样品制备过程中形成的表面膜的破裂, 以及在溶液中形成表面膜的稳定状态。Johnston 等^[41]对高纯镁和 AZ91、ZE41 的腐蚀速率进行了比对, 得出高纯镁和 AZ91 腐蚀速率比 ZE41 的腐蚀速率低的结论。Abidin 等^[42]比较高纯镁和挤压后的 WZ21、AZ91 的腐蚀速率, 发现高纯镁和 WZ21 比 AZ91 的腐蚀速率低。所以减少镁的有害杂质, 提高镁的纯度, 能提高镁的耐腐蚀性。

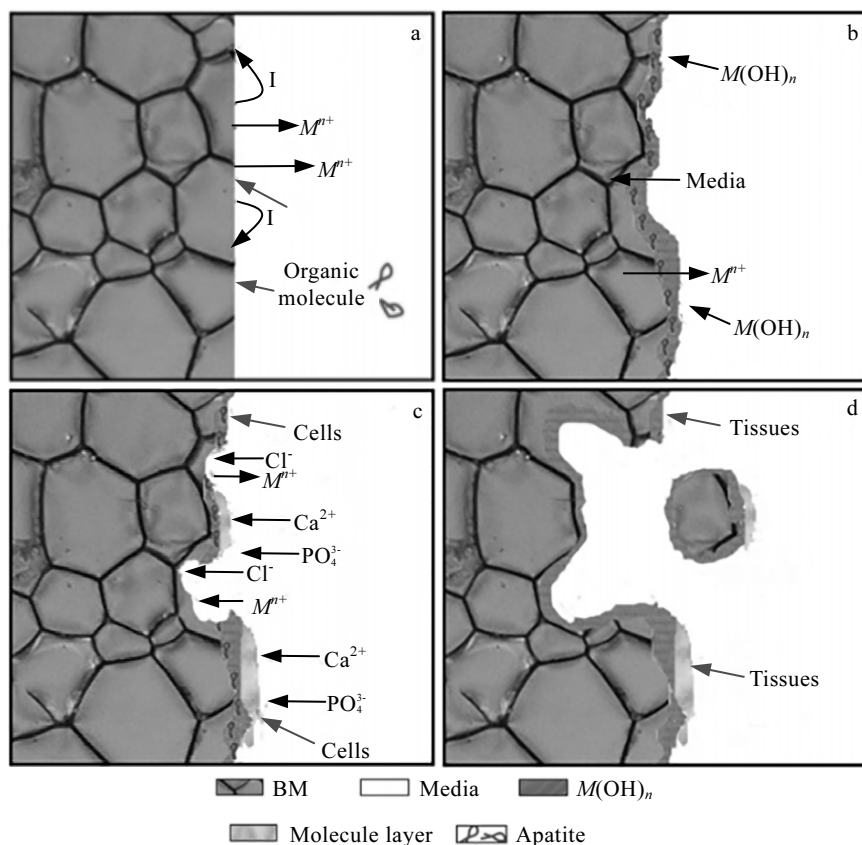


图6 BM/介质界面的生物腐蚀示意图

Fig.6 Schematic of biological corrosion at the BM/media interface^[2]

目前关于医用镁合金在人体中降解的机理还没有一个统一的说法。由于人体环境复杂,医用镁合金在人体内的腐蚀机制需要大量的体外模拟实验、腐蚀仿真实验、植入动物体的实验等确立。但是腐蚀实验中涉及的化学反应十分复杂,所以以上所述并不一定适合所有的可降解医用镁合金的降解机理,但是其参考价值还是值得肯定的。

3.2 腐蚀浸泡实验

为了研究医用镁合金的耐腐蚀性能,需要对镁合金进行腐蚀浸泡实验,Zainal Abidin等^[39]比较了AZ91、ZE41和Mg2Zn0.2Mn和高纯度Mg(HP Mg)分别在Hank's溶液和在含Mg(OH)₂的3%NaCl溶液中的腐蚀行为。腐蚀的特征是氢的析出和浸泡后的表面。与3%NaCl溶液中的腐蚀相比,Hank's溶液中的腐蚀受微观结构的影响较小。这是由于在Hank's溶液中形成了一层保护性更强的表面膜,在 α -Mg基体和第二相之间产生了额外的电阻,腐蚀速率比在3%NaCl溶液中低。Mg2Zn0.2Mn在Hank's溶液中比在含Mg(OH)₂的3%NaCl中更早发生腐蚀。但是同一时刻Mg2Zn0.2Mn

在Hank's溶液中的腐蚀速率比在含Mg(OH)₂的3%NaCl溶液中的腐蚀速率低。这表明医用镁合金在人体服役期间形成的表面膜对腐蚀有抑制作用。

在Hank's溶液中浸泡后各试样表面均有白色腐蚀产物,分布不均,如图7。去除腐蚀产物后观察,发现HP Mg发生了浅层局部腐蚀,而Mg2Zn0.2Mn, AZ91和ZE41发生了较深的局部腐蚀。Zainal Abidin等^[39]发现,HP Mg的腐蚀量与另外3种镁合金(Mg2Zn0.2Mn、AZ 91和ZE 41)的腐蚀量不同,而另外3种镁合金(Mg2Zn0.2Mn、AZ91和ZE41)的腐蚀量都是相同的。HP Mg具有较高的浅层局部腐蚀密度,而Mg合金则具有较低的局部腐蚀密度。

马治成^[43]通过体外浸泡实验,研究了异质金属(纯钛和不锈钢)对镁合金的腐蚀影响,得出镁的腐蚀速率与异质金属和镁之间的电位差有关,是典型的电偶腐蚀,电位差越大,越会加快镁合金的腐蚀速率。赵正学^[29]研究了Sn含量对镁合金的耐腐蚀性能的影响,得出合金的耐腐蚀性能随着Sn含量的增加而下降的结论。马晓孟^[44]研究了结构对新型镁合金骨钉体外

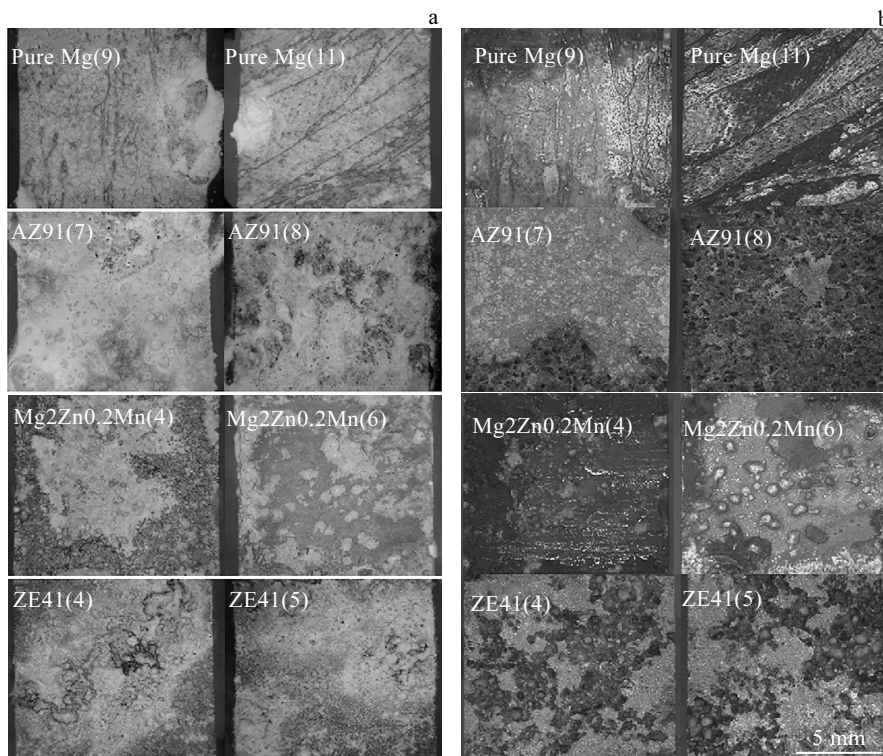


图 7 试样在 Hank's 溶液中腐蚀后的表面形貌和腐蚀产物去除后的表面形貌

Fig.7 Surface appearance of samples after corrosion in Hank's solution before (a) and after (b) corrosion product removal^[39]

降解速率的影响。制作了骨钉-骨固定模型如图 8，对其施加了单一轴向压力，放在配制的 Hank's 溶液中，发现随着时间的推进，骨钉失重和产氢量都在不断增大，说明新型镁合金骨钉在 Hank's 溶液中的降解是不断进行的，且施加的轴向压力越大，骨钉的失重越大，产氢量越多。螺钉被腐蚀形貌如图 9。李雪松等^[45]对制备的镁合金放置在 Hank's 溶液中进行电化学实验，发现固溶处理后的镁合金的自腐蚀电位升高，表现出更好的耐腐蚀性，得出固溶处理可以提高镁合金的耐腐蚀性的结论。

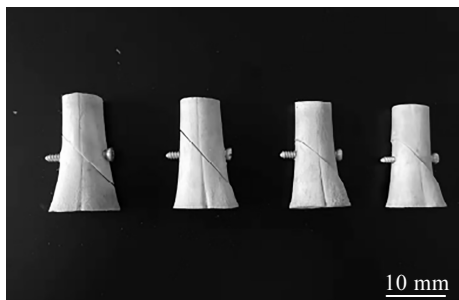


图 8 骨钉-骨固定模型

Fig.8 Bone nail-bone fixation model^[44]



图 9 新型镁合金骨钉降解 360 h 后概貌

Fig.9 Overview of the new magnesium alloy bone nail after 360 h degradation^[44]

张春艳^[46]发现 AZ31 镁合金在 Hank's 仿生溶液中浸泡 10 min 后，该合金表面生成了一层钝化膜，该钝化膜可以延缓镁合金的腐蚀行为。Yu 等^[47]通过有限元仿真和体外降解实验的方法研究了轴向压力对镁合金 AZ31 降解速率的影响。结果表明，一定的轴向压力会加快镁合金接骨板的降解，降解过程中失重率随着氢气量变化而变化且变化规律一样。刘迎娟等^[48]研究了力学环境对镁合金腐蚀的定性影响，研究对象为镁合金螺钉，将其施加不同载荷后放置于模拟体液中研究其降解腐蚀性能。结果表明，施加的轴向力和剪切力对其腐蚀速率产生影响，剪切力和轴向力越大，镁合金螺钉腐蚀的越快。董加峡^[49]对相同直径圆孔镁合金接骨板和不同直径圆孔镁合金接骨板进行了有限元模

拟, 并分别对其氢气量和失重率情况进行系统统计, 发现随着载荷的增大, 氢气量和失重率也随之增大。

以上的体外浸泡实验用的是平衡盐溶液, 不涉及评价生物活性的问题, 但是医用镁合金必须考虑的问题是植入的镁合金对周围组织的影响, 这种体外模型只提供了一个体外环境的测试系统, 缺少了各种体内环境参数的影响。所以从生物相容性的角度来看, 以上实验存在一定的片面性, 但是为医用镁合金的腐蚀研究进展铺平了道路, 是一个良好的开端。

3.3 腐蚀仿真与数值模拟

医用镁合金临床的应用目前主要是血管支架, 对于接骨板这种承重支撑的临床应用还要进一步实验。接骨板在人体内的腐蚀降解情况, 主要是由3种腐蚀机制(微电偶腐蚀(内部电偶腐蚀)、局部腐蚀(点蚀及丝状腐蚀), 以及应力腐蚀)的共同作用^[49]。有研究表明, 局部腐蚀中的点蚀在腐蚀实验中是可以被蛋白质抑制的。孙兴文^[50]对单一轴向压力下的AZ31镁合金接骨板体外降解实验结果和数值模拟实验结果进行了对比分析, 发现数值模拟的镁合金降解产生的气体体积比实验的产生的气体体积多, 即气体体积理论值大于真实值。

董加峡^[49]研究了三点击弯作用力对AZ31镁合金的降解影响, 通过Fortran 77语言编写腐蚀程序导入到ABAQUS中, 并通过在子程序中对上述变量进行定义与编写进而实现其有限元的模拟。

图10为在20 N载荷下断裂时的微电偶(SDV8)、应力(SDV9)及合应力(S)腐蚀云图。由图10a可以看出, 微电偶腐蚀比较均匀缓慢, 没有出现应力集中现象, 腐蚀区域比较广, 主要集中在1、2两孔和中间部位; 由10b可以看出: 在三点击弯作用力下, 应力腐蚀主要集中在镁合金接骨板的中间两孔, 接骨板有可能在中间两孔的任意一孔断裂失效; 由图10c合应力腐蚀云图可以看出, 应力集中在模型的中间及两孔附近, 应力腐蚀是使镁合金接骨板最终断裂失效的主要因素。

张红梅^[51]利用计算机辅助设计(computer aided design, CAD)、计算机辅助工程技术(computer aided engineering, CAE)和逆向工程技术(reverse engineering, RE)对12孔的锁定型加压接骨板(locking compression plate, LCP, 图11)建立接骨板及股骨的三维实体模型, 进行三维有限元分析(finite element analysis, FEA)计算, 模拟临床实际中的股骨干中段横断形骨折, 在骨折端拧入螺钉的前提下, 螺钉位置对系统的应力分布影响不大, 基本都集中于6、7螺钉孔处。郑照县^[52]通过数值模拟的方法, 探究了骨愈合效果和螺钉预紧

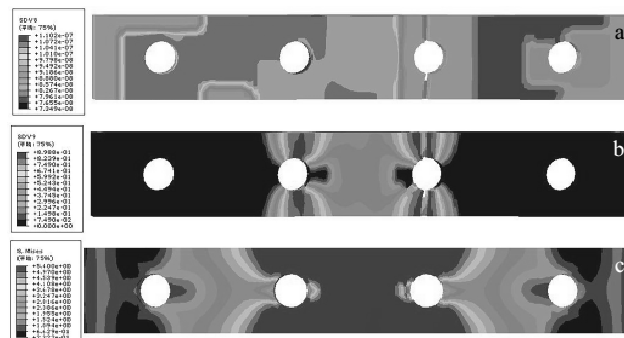


图10 在20 N载荷作用下的腐蚀云图(其中SDV8定义为微电偶腐蚀因子, SDV9定义为应力腐蚀因子, S定义为合应力腐蚀因子)

Fig.10 Corrosion cloud under 20 N load (where SDV8 is defined as the micro-galvanic corrosion factor (a), SDV9 is defined as the stress corrosion factor (b), and S is defined as the combined stress corrosion factor) (c)^[49]

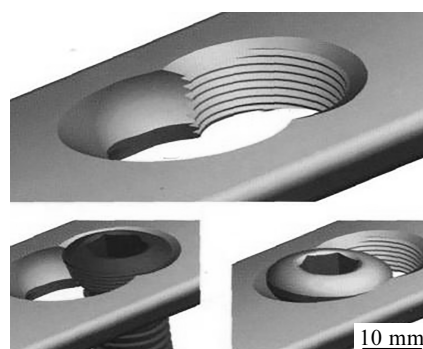


图11 锁定型加压接骨板

Fig.11 Locking compression plate^[51]

力关系, 预紧力增大, 使股骨上螺钉孔处的最大应力增大, 但是预紧力的大小和骨愈合效果联系不大。

腐蚀仿真与数值模拟是研究医用镁合金腐蚀行为的重要依据, 可以为体外实验提供对比。研究者将来可以深入研究医用镁合金腐蚀仿真和数值模拟, 并结合体外实验, 建立一套有关医用镁合金的腐蚀降解机制, 为可降解医用镁合金接骨板的失效分析提供帮助。

4 可降解医用镁合金存在问题和发展趋势

生物医用金属材料的性能主要从以下3个方面考虑^[53]: (1) 力学性能, (2) 抗腐蚀性能, (3) 生物相容性。根据以上3个性能要求总结了可降解医用镁合金

目前存在的主要问题：(1) 目前可降解医用镁合金主要应用在非主要承载位置，比如血管支架、螺钉、缝合线等。也就是说，相比现在临床使用的医用金属材料，镁合金在承载力大的位置应用受限，不能完全替代传统的接骨板材料，机械强度有待提高。所以未来要向提高医用镁合金的各项力学性能，拓展应用领域的方向发展。(2) 可降解医用镁合金具有可以在人体内降解，不需要二次取出这一优良特性，吸引了众多研究者的眼球。同时伴随这一特性面临的问题是缓解镁合金的降解速率。镁合金植入材料的降解速率要与机体恢复的速率相匹配，即在配合机体恢复期间不失效，机体恢复后镁合金降解而消失。所以医用镁合金在人体服役期间如何控制好其降解速率是主要难题，合理控制其在人体的降解速率是未来发展目标。(3) 目前能应用的医用镁合金材料有限，比如含有 Al 元素的 AZ 系列合金虽然具有良好的力学性能和抗腐蚀性能，但是已有研究表明，Al 元素会对大脑造成伤害，引起阿尔兹海默症。所以考虑到生物相容性和可生物降解性，在设计新的生物可降解材料时必须控制好合金化元素的含量和合金化元素的选择。目前可应用的镁合金种类较少，能临床应用的更少，开发出能临床应用的医用镁合金材料是个良好的发展方向。(4) 人体环境复杂，腐蚀仿真降解速率和体外模拟实验的数值往往会比真实值高，设计出真实可靠的模拟实验或腐蚀降解程序来判断可降解材料的易损位置有助于设计出力学性能符合应用条件的接骨板。因为镁合金的以上几个问题还尚未完全解决，所以距离医用镁合金广泛普及的目标还有很长的路要走。

针对以上存在的问题，未来医用镁合金的发展趋势是：(1) 利用合金化、热处理及塑性加工工艺，在提高医用镁合金的力学性能(如强度、硬度、断裂韧性)的同时提高耐腐蚀性。虽然合金化元素的添加可以提高力学性能，但是元素的添加有时会造成局部腐蚀，所以微合金化是设计镁合金的重要方向。(2) 在力学性能满足使用条件的前提下，可以在表面制备生物相容性强的涂层，提高耐腐蚀性能。(3) 减少镁合金中的杂质。因为镁合金的腐蚀与合金中含有的杂质密切相关，减少铁、锰的含量可以提高镁合金的耐腐蚀性能。(4) 人体环境复杂，蛋白质、葡萄糖、温度、阴离子等对可降解镁合金的耐腐蚀性能都会有一定的影响。通过腐蚀仿真实验和体外模拟实验深入研究医用镁合金的腐蚀机制，判断接骨板易断裂位置，进而实现针对骨折断裂的不同位置设计出符合实际应用的接骨板的形状或尺寸，对将来医用镁合金的临床实践有重要指导意义。

参考文献 References

- [1] Zheng Yufeng(郑玉峰), Liu Bin(刘彬), Gu Xuenan(顾雪楠). *Materials Review*(材料导报)[J], 2009, 23(1): 1
- [2] Chen Junxiu, Tan Lili, Yu Xiaoming *et al. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*[J], 2018, 87: 68
- [3] Raimund Erbel, Carlo Di Mario, Jozef Bartunek *et al. The Lancet*[J], 2007, 369(9576): 1869
- [4] Windhagen H, Radtke K, Weizbauer A *et al. Biomed Eng On-line*[J], 2013, 12: 62
- [5] Chng C B, Lau D P, Choo J Q *et al. Acta Biomaterialia*[J], 2012, 8(7): 2835
- [6] Hazibullah Waizy, Seitz Jan-Marten, Janin Reifenrath *et al. Journal of Materials Science*[J], 2013, 48(1): 39
- [7] Hānzi Anja C, Andrej Metlar, Michael Schinhammer *et al. Materials Science & Engineering C*[J], 2011, 31(5): 1089
- [8] Zhang Y F, Gu X N, Witte F. *Materials Science & Engineering R*[J], 2014, 77: 1
- [9] Kirkland N T, Birbilis N, Staiger M P. *Acta Biomaterialis*[J], 2012, 8(3): 925
- [10] Li Juntao(李君涛), Chen Zhouyu(陈周煜). *Advanced Materials Industry*(新材料产业)[J], 2016, 1: 32
- [11] Liu Y, Zheng Y F, Hayes B. *China Mater*[J], 2017, 60: 377
- [12] Zeng Rongchang(曾荣昌), Ke Wei(柯伟), Xu Yongbo(徐永波) *et al. Acta Metallurgica Sinica*(金属学报)[J], 2001, 37: 673
- [13] Zeng Rongchang(曾荣昌), Cui Lanyue(崔蓝月), Ke Wei(柯伟). *Acta Metallurgica Sinica*(金属学报)[J], 2018, 54(9): 1215
- [14] Song Guangling. *Corrosion Science*[J], 2007, 49(4): 1696
- [15] Zeng Rongchang, Qi Weichen, Cui Hongzhi *et al. Corrosion Science*[J], 2015, 96: 23
- [16] Li Zijian, Gu Xunan, Lou Siqian *et al. Corrosion Science*[J], 2007, 29(10): 1329
- [17] Erdmann N, Angrisani N, Reifenrath J *et al. Acta Biomater* [J], 2011, 7: 1421
- [18] Hazibullah W, Andreas W. *Mater Sci: Mater Med*[J], 2012, 23: 649
- [19] Xing Rui(邢蕊), Yang Xiaoyu(杨晓宇), Li Anyang(李安阳). *New Technology & New Process*(新技术新工艺)[J], 2020(2): 6
- [20] Seong J W, Kim W J. *Acta Biomaterialia*[J], 2015, 11: 5315
- [21] Kirkland N T, Lespagnol J, Birbilis N *et al. Corrosion Science*[J], 2010, 52: 287
- [22] Rad H R B, Idris M H, Kadir M R A *et al. Materials & Design*[J], 2011, 33: 88
- [23] Harandi Shervin Eslami, Idris Mohd Hasbullah, Jafari Hassan. *Materials & Design*[J], 2011, 32(5): 2596
- [24] Drynda Mater A, Hassel T, Hoehn R *et al. Journal of Biomedical Materials Research Part A*[J], 2010, 93A: 763

- [25] José Brandão-Neto, Vivian Stefan, Mendonça Berenice B *et al. Nutrition Research*[J], 1995, 15(3): 335
- [26] Zhang S, Zhang X, Zhao C *et al. Acta Biomaterialia*[J], 2010, 6(2): 626
- [27] Bakhsheshi-Rad H R, Idris M H, Abdul-Kadir M R *et al. Materials and Design*[J], 2014, 53: 283
- [28] Atrens Andrej, Liu Ming, Zainal Abidin Nor Ishida. *Materials Science and Engineering B*[J], 2011, 176(20): 1609
- [29] Zhao Zhengxue(赵正学). *Thesis for Master*(硕士论文)[D]. Changchun: Jilin University, 2019
- [30] Niu Jialin, Xiong Meiping, Guan Xingmin *et al. Corrosion Science*[J], 2016, 113: 183
- [31] Liu Hui(刘 慧). *Proceedings of China Foundry Week*(中国铸造活动周论文集)[C]. Hangzhou: Foundry Journal Agency, 2010: 300
- [32] Meng Tianyu(孟天宇), Zhang Tao(张 涛), Li Yue(李 月) *et al. Journal of University of Science and Technology Liaoning*(辽宁科技大学学报)[J], 2016, 39(6): 446
- [33] Liu Mengyao(刘梦瑶). *Thesis for Master*(硕士论文)[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2019
- [34] Walker J, Shadanbaf S, Woodfield T B F *et al. Journal of Biomedical Materials Research*[J], 2014, 102(6): 1316
- [35] Christian Plaass, Sarah Ettinger, Lena Sonnow *et al. Journal of Biomedical Materials Research*[J], 2016, 34(12): 2207
- [36] Kang Jeehoon, Han Jung-Kyu, Yang Han-Mo *et al. Bioresorbable Vascular Scaffolds*[J], 2017, 81(8): 1065
- [37] Lee Michael, Wlodarczak Adrian, Bennett Johan *et al. Journal of the American College of Cardiology*[J], 2018, 72(13): 142
- [38] Lee Jee-Wook, Han Hyung-Seop, Han Kyeong-Jin *et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*[J], 2016, 113(3): 716
- [39] Zainal Abidin Nor Ishida, Aleks D. *Corrosion Science*[J], 2011, 53(11): 3542
- [40] Nor Ishida Zainal Abidin, Darren Martin, Andrej Atrens. *Corrosion Science*[J], 2010, 53(3): 856
- [41] Johnston S, Shi Z, Atrens A. *Corrosion Science*[J], 2015, 101: 182
- [42] Zainal Abidin Nor Ishida, Rolfe Barbara, Owen Helen *et al. Corrosion Science*[J], 2013, 75: 354
- [43] Ma Zhicheng(马治成). *Technology Wind*(科技风)[J], 2020(9): 163
- [44] Ma Xiaomeng(马晓孟). *Thesis for Master*(硕士论文)[D]. Luoyang: Henan University of Science and Technology, 2019
- [45] Li Xuesong(李雪松), Wang Lidong(王立东), Zhao Jianwu(赵建武) *et al. Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程)[J], 2013, 42(9): 1905
- [46] Zhang Chunyan(张春艳), Gao Jiacheng(高家诚), Zeng Rongchang(曾荣昌). *Journal of the Chinese Ceramic Society*(硅酸盐学报)[J], 2010, 38(5): 1
- [47] Yu D L, Zhang D F, Sun J *et al. Journal of Alloys and Compounds*[J], 2017, 690: 533
- [48] Liu Yingjuan(刘迎娟), Xu Zhiyong(徐志勇), Han Yanlong(韩彦龙). *Journal of North China University of Science and Technology, Natural Science Edition*(华北理工大学学报, 自然科学版)[J], 2016, 38(2): 10
- [49] Dong Jiaxia(董加峡). *Thesis for Master*(硕士论文)[D]. Tianjin: Tianjin University of Technology, 2019
- [50] Sun Xingwen(孙兴文). *Thesis for Master*(硕士论文)[D]. Tianjin: Tianjin University of Technology, 2017
- [51] Zhang Hongmei(张红梅). *Thesis for Master*(硕士论文)[D]. Urumqi: Xinjiang University, 2014
- [52] Zheng Zhaoxian(郑照县). *Thesis for Master*(硕士论文)[D]. Chengdu: Southwest Jiaotong University, 2017
- [53] Zhang Wenyu(张文毓). *Metal World*(金属世界)[J], 2020(1): 21

Research Progress of Corrosion Resistance of Degradable Medical Magnesium Alloys

Song Yuwei, Qiao Yang

(School of Mechanical Engineering, University of Jinan, Jinan 250022, China)

Abstract: Due to the poor corrosion resistance of the degradable and absorbable medical magnesium alloy, its clinical application is greatly restricted. This article reviews the corrosion resistance of three typical medical magnesium alloys and the research progress on the corrosion of degradable medical magnesium alloys. This article also summarizes the experimental methods on the corrosion resistance of degradable medical magnesium alloys. Regarding future research on medical magnesium alloys, it is necessary to give full play to its advantages of degradable absorption, but also to control the degradation rate during human service.

Key words: medical magnesium alloy; corrosion resistance; degradability

Corresponding author: Qiao Yang, Ph. D., Professor, School of Mechanical Engineering, University of Jinan, Jinan 250022, P. R. China, E-mail: me_qiaoy@ujn.edu.cn