

稀土镁合金在颅脑组织修复中的应用研究进展

吴沛 综述 卢明 审校

湖南师范大学第二附属医院/解放军第 163 医院神经外科, 湖南 长沙 410001

摘要: 镁合金作为可降解吸收的材料在材料医学方面已有了新的研究进展。生理浓度的镁离子对人体是安全的, 因此以镁为基础的合金降解材料得到大量研发。镁合金中加入稀土元素能改善镁合金的降解速度及机械性能, 使镁合金具有更好的临床应用价值。本文则以稀土镁合金在颅脑组织修复中的应用研究行综述。

关键词: 镁合金; 降解产物; 降解速率; 稀土元素; 颅脑组织

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.020

镁合金的生物相容性和机械性能跟人体骨骼很相似, 可适用于骨骼固定装备、心脑血管支架和组织工程支架^[1]。可降解的镁合金用于骨折患者固定术后可避免再次钢板取出术的弊端, 从而减少手术次数和减轻患者经济负担。

组成镁合金 (Mg) 的元素有很多种, 目前也没有标准的元素搭配准则。常用的合金元素有: 铝 (Al)、锌 (Zn)、锰 (Mn) 和稀土元素, Al 有神经毒性^[2]和肝毒性, 使 Mg-Al 合金临床运用减少。稀土元素生物毒性小, 有良好的可塑性, 浓度的可控性, 并能提高合金的力学性能及抗腐蚀性, 这些优点使稀土元素受到了国内外研究人员的广泛关注。

1 稀土镁合金

1.1 稀土镁合金降解产物对机体的影响

镁合金的降解产物会降低合金的机械性能。
① 镁合金的降解产物会改变培养基的 PH 值影响细胞的扩散和增殖^[3], 降解过程中产生的碱性离子可中和细胞外液的酸性离子, 使其处于的弱碱环境, 能促进细胞与镁合金的粘附^[4]。PH 还会影响镁合金的降解速率, Dolly 证明 PH 在 7.4 ~ 7.6 时合金的降解速度达到最快^[5]。
② 镁合金在体内降解时会产生氢气, 大量的氢气聚集在组织中间, 会影响合金周围细胞的增殖, 甚至引起组织的坏死^[6,7]。
③ 降解物会增加材料周围的渗透压。Wu 等人^[8]实验证明, 成骨细胞对高渗环境有较高的抵抗性, 还能促进成骨细胞的增殖和分化。稀土元素 (Rare Earth 简称 RE) 较镁合金有很多的优点, 例如能改进合金的耐腐蚀性和增强机械性能等^[9], 含 RE 的

镁合金在可降解生物合金中已经取得了很大的进步, 例如 WE43 已成功运用于临床^[10]。

1.2 镁离子

镁离子是细胞内富含的二价阳离子, 能调节多种细胞功能, 如细胞信号传导、细胞增殖和细胞新陈代谢, 也是维持心脏、肌肉、神经、骨骼及肾脏细胞活性必不可少的离子。有研究证明, 当镁合金释放足够浓度的镁离子时, 能显著的促进骨组织的愈合^[11]。王建等人^[12]用大鼠颅骨培养的成骨细胞与不同溶度镁离子进行研究, 证明 6 - 10 mM 镁离子浓度为最能促进成骨细胞活力和分化的溶度。因此, 镁离子不仅能促进细胞的粘附, 还能促进成骨细胞增殖和分化。除此之外, 镁的氢氧化物也能增加成骨细胞的活性。可见镁离子和 $Mg(OH)_2$ 能共同增加细胞活性, 促进的细胞粘附、增殖和分化^[10]。因此, 通过增加镁离子摄入而提高骨骼代谢的作用, 使得运用镁离子来预防和治疗骨质疏松症的研究不断在开展。

镁离子作为一种内源性保护因子不仅参与了脑组织的细胞代谢和功能调节, 而且对神经细胞有保护作用。有研究发现, 缺血损伤的脑组织内镁离子含量会明显下降, 在补充镁离子后可以减轻实验动物的继发脑损伤, 并改善神经功能障碍, 减少神经细胞的凋亡^[13]。

镁离子能扩张脑血管, 增加侧枝循环, 对缓解缺血性脑损伤及维持血管弹性起到了重要作用^[14]。血管钙化、顺应性降低使得血管狭窄, 已成为心脑血管常见疾病。Spiegel 等^[15]临床研究发

收稿日期: 2017-03-10; 修回日期: 2017-09-11

作者简介: 吴沛 (1990), 女, 医学硕士, 医师, 主要研究方向: 神经损伤修复。

通信作者: 卢明 (1959), 男, 医学博士, 博导, 主任医师, 主要研究方向: 神经损伤修复。

现,高溶度镁可以抑制高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化,阻止动脉钙化和狭窄的进展。还有研究发现较高溶度镁离子能有利于炎症的控制^[16],也是从另一方面减慢了血管的钙化。镁合金与骨骼有非常相似的生物相容性、机械性能和血管适应性,这使得镁和相关的镁合金成为了骨骼固定材料和血管支架研究的热点。

1.3 降解率

镁合金材料的可降解性与骨密度的相似性引起了广泛的关注,但过快的降解速率,又使其做为临床材料的运用受到了限制^[17]。可降解镁合金在体内主要起着固定和支持的作用,过快的降解速率会降低镁合金的支撑作用,甚至会对人体造成伤害。因此,稳定的降解率是植入材料研究的重点。由此可见,对合金材料表面的铸造和调节合金元素比例,是稳定材料降解率的重要方法之一^[18]。实际上,镁合金材料植入体内后,最先发生的反应在材料表面,而植入物的生物反应一部分也是受到表面材料的影响^[19]。合适的合金元素比例会稳定合金的降解率。加入稀土元素钇(Y)能降低合金的腐蚀率,并改善机械性能如强度、硬度和延展性^[20],Mg-Y合金在Mg合金中对NaCl溶液具有较好抗腐蚀性能。此外,Y在Mg合金中有较高的最大溶解度,因此可以实现相对高浓度的固溶体状态。因此,在生理体液或脑脊液的环境中,Y对镁合金的抗腐蚀性也是有利的^[21]。最后,还可以通过体外的浸泡实验,及重量丢失实验来评估镁合金的降解率^[20,21]。研究证明,0.0282 mg/cm²·h的降解率为最适宜的体外降解速度^[22]。

1.4 稀土元素(RE)

目前运用较多的合金元素有Al, Ca, Zn, Mn和稀土元素(Rare Earth 简称RE)。有研究表明Al是引起阿尔茨海默病的危险因素^[22],Ca和镁合金的运用中,随着Ca含量的增加,镁合金的可塑性、抗腐蚀性和生物相容性都会降低。稀土元素毒性小^[23]、能提高合金的抗腐蚀性^[24]这些特点使稀土元素在农业、畜牧业、工业及现代生物医学上已有广泛应用。镁合金运用于人体,对形状构造的专业性,要求镁合金有很好的强度和柔软度^[23],而加入稀土元素能很好的解决这个问题。目前研究较多的稀土元素有钇(Y)、钆(Gd)及钕(Nd)等,Harpreet等人^[20]研究证明:Y、Gd、Nd等较纯镁有更稳定的生物降解性、力学性能及固溶强化作用。稀

土元素为人体非必需微量元素,但稀土元素会对人体代谢产生一定的影响。胡颖^[24]在稀土元素做为口腔修复材料中发现,稀土元素通过调节人体硬骨组织的代谢,能促进骨和牙的形成和再造。同时,稀土元素具有抗菌、抑制炎症因子和拮抗内毒素的作用已有证实^[23]。利用稀土放射性同位素诊断癌症已经运用于临床,而稀土元素治疗癌症也有了部分研究,有研究证明稀土元素除了可以清除体内的有害自由基之外,还可使抑癌基因的水平上升和癌细胞内的钙调素水平下降,从而降低癌症的恶性程度,这些优点使稀土元素开始运用于抗癌药物中^[25]。但也有证明合金释放的Gd能通过金属转移,使肾衰竭的患者肾脏纤维化,但正常人不会出现肾纤维化^[26]。还有值得关注的问题是,Gd在作用骨组织之前,会通过血管沉淀在脾脏和肝脏^[27]。低浓度稀土元素,能提人体Ca²⁺-Mg²⁺ATP酶的活性,但高溶度时会抑制其活性,有研究提出稀土毒理学安全溶度为0.05~2.00 mg/kg^[28]。综上所述,我们可以通过改变镁合金的降解率和控制稀土溶度来减少稀土镁合金对人体的不利影响。

2 稀土镁合金在颅脑组织修复中的应用

2.1 颅骨及脑组织的研究

镁合金做为一种可降解的颅骨修补材料已经开始运用于临床,而镁合金降解产生的镁离子还能显著的促进骨组织的愈合^[11]。以镁合金做为颅骨修补材料,不仅不会影响颅骨生长,还能促进脑组织和中枢神经元再生^[29]。镁合金不仅能促进颅骨的愈合,还能对神经细胞起到修复和保护作用。神经系统对人体生理功能起主导调节作用,而雪旺细胞(Sc)又是神经系统中特有的胶质细胞,众所周知,Sc通过分泌神经生长因子(NGF)促进神经元的修复和再生。李伯翰^[29]用镁金属与Sc共培养,发现镁离子在微环境下可以增加Sc的组织黏附性并能促进NGF的分泌,故镁合金能进一步促进神经元的再生,防止神经元的变性及凋亡。镁离子能保护缺血损伤的神经细胞^[13],这成为了利用镁离子治疗中风等缺血性脑疾病的理论依据。还有通过对果蝇的实验研究发现,镁离子能阻碍神经细胞内一种抑制蛋白的生成,帮助维持长期记忆,促进损伤神经再生及修复,这一研究有望成为治疗阿尔茨海默氏症等的研究新方向。

随着对稀土元素的研究,镁合金材料中加入稀土元素钕(Nd),形成的Mg-Nd二元合金能显著增

加金属的强度,并最大程度的减慢合金的降解速率^[30]、提高伸长率、耐腐蚀性、生物相容性和抗菌性。目前,对稀土合金体外降解已经有了一些研究,但对合金和相关表面物功效的评估,找出镁合金中添加稀土元素的平衡点,使镁合金达到最适合的强度和效能还有待进一步探索^[20]。

2.2 脑血管的研究

稀土镁合金也有运用于脑血管领域,做为可溶性药物洗脱支架,主要用于脑血管、冠状动脉狭窄患者,药物洗脱支架减少了永久性支架的限制因素,如永久性支架损害了血管的正常生理形态,产生慢性炎症同时也会对血管壁造成伤害,可降解脑血管支架不仅能促进伤口愈合、重塑血管形态,还能减少炎症的发生^[16]。有研究证明在 Mg-Li(锂)二元合金和 Mg-Li-(Al)-(RE) 含有稀土元素镁合金的对比试验中,含镁合金对血管弹性的维持作用^[15]和能控制炎症作用^[16],被认为镁合金是最适合做为血管支架的材料,而加入稀土元素的 Mg-Li-(Al)-(RE) 四元镁合金有着很稳定的溶血速率、不易形成血栓^[31]、耐腐蚀性能的优点,是单纯镁合金所缺少的。脑脊液及体液中的生理盐离子可以侵蚀镁合金并加速其降解,Meshinchi 等研究表明:AZ91 合金中添加 RE 元素可以将其极限拉伸应力从 137 增加到 166 MPa^[32],并且 Al 和 RE 一起通过固溶强化作用使镁合金的拉力进一步增加,大量的临床证明含稀土镁合金材料的药物洗脱支架是安全和可行的,但对于高龄、血管恢复能力较慢的患者,需要镁合金的耐腐蚀性与之相匹配,故支架设计的最优化,和药物的洗脱功能还待进一步提高^[33]。

3 展望

现在颅骨修补材料有很多,包括自体颅骨、同种异体材料、异种异体材料、硅胶、钛网等^[34],但近年来医用稀土镁合金已成为生物材料研究的重点,随着代谢产物影响机体的问题得到解决,稀土镁合金有望能更多的运用于临床。在稀土镁合金对颅骨组织的实验研究中发现,稀土镁合金不仅可以对颅骨起到内固定作用,促进骨骼的愈合,还能对神经细胞有保护作用^[13],并促进神经元再生^[29],而稀土镁合金支架运用于脑血管也有很好的血管相容性^[31],这使得稀土镁合金在颅脑组织修复的运用颇具实用价值和开发潜力。所有医用生物植入材料都应与宿主有很好的生物相容性,在应用前必须

对材料进行客观、全面、综合的评估与分析。因此,还需对稀土镁合金进一步的开发和改进,但相信在不久的将来,稀土镁合金在医用植入材料领域会有更好的未来。

参 考 文 献

- [1] Witte F. Reprint of: The history of biodegradable magnesium implants: A review [J]. *Acta Biomater.* 2015, 23 Suppl: S28-40.
- [2] El-Rahman SS. Neuropathology of Aluminum Toxicity in Rats (Glutamate and GABA Impairment) [J]. *Pharmacol Res*, 2003, 47(3): 189-194.
- [3] Cecchinato F, Agha NA, Martinez-Sanchez AH, et al. Influence of Magnesium Alloy Degradation on Undifferentiated Human Cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142117.
- [4] Beaumont KG, Mrksich M. The mechanostability of isolated focal adhesions is strongly dependent on pH [J]. *Chem Biol.* 2012, 19(6): 711-720.
- [5] Gu XN, Xie XH, Li N, et al. In vitro and in vivo studies on a Mg-Sr binary alloy system developed as a new kind of biodegradable metal [J]. *Acta Biomater.* 2012, 8(6): 2360-2374.
- [6] Berglund IS, Jacobs BY, Allen KD, et al. Peri-implant tissue response and biodegradation performance of a Mg-1.0Ca-0.5Sr alloy in rat tibia [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016, 62: 79-85.
- [7] Cao JD, Kirkland NT, Laws KJ, et al. Ca-Mg-Zn bulk metallic glasses as bioresorbable metals [J]. *Acta Biomater.* 2012, 8(6): 2375-2383.
- [8] Wu L, Feyerabend F, Schilling AF, et al. Effects of extracellular magnesium extract on the proliferation and differentiation of human osteoblasts and osteoclasts in coculture [J]. *Acta Biomater.* 2015, 27: 294-304.
- [9] Ding Y, Lin J, Wen C, et al. Mechanical properties, in vitro corrosion and biocompatibility of newly developed biodegradable Mg-Zr-Sr-Ho alloys for biomedical applications [J]. *Sci Rep.* 2016, 6: 31990.
- [10] Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries [J]. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006, 68(4): 607-617.
- [11] Yoshizawa S, Brown A, Barchowsky A, et al. Role of magnesium ions on osteogenic response in bone marrow stromal cells [J]. *Connect Tissue Res.* 2014, 55 Suppl 1: 155-159.
- [12] 王健, 马翔宇, 冯亚非等. 镁离子对成骨细胞活力和分化的促进作用及其机制研究 [J]. *现代生物医学进*

- 展. 2015, (15): 2836-2839.
- [13] 万娟. 镁离子对神经细胞的保护性作用的研究[M]. 见:胡应和,主编. 生理学. ,2006.
- [14] 唐兴江, 贺军, 李小刚等. 镁对海马神经元钙激活钾通道的作用[J]. 卒中与神经疾病. 2001, (1): 23-25.
- [15] Spiegel DM, Farmer B. Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: a pilot study [J]. Hemodial Int. 2009, 13(4): 453-459.
- [16] 白亚玲, 徐金升, 靳晶晶等. 镁离子对大鼠血管平滑肌细胞钙化相关因子表达的影响[J]. 中国全科医学. 2015, (6): 665-668.
- [17] Gu XN, Xie XH, Li N, et al. In vitro and in vivo studies on a Mg-Sr binary alloy system developed as a new kind of biodegradable metal [J]. Acta Biomater. 2012, 8(6): 2360-2374.
- [18] Wu L, Feyerabend F, Schilling AF, et al. Effects of extracellular magnesium extract on the proliferation and differentiation of human osteoblasts and osteoclasts in coculture [J]. Acta Biomater. 2015, 27: 294-304.
- [19] Tian P, Liu X. Surface modification of biodegradable magnesium and its alloys for biomedical applications [J]. Regen Biomater. 2015, 2(2): 135-151.
- [20] Iskandar ME, Aslani A, Tian Q, et al. Nanostructured calcium phosphate coatings on magnesium alloys: characterization and cytocompatibility with mesenchymal stem cells [J]. J Mater Sci Mater Med. 2015, 26(5): 189.
- [21] Vlcek M, Lukac F, Kudrnová H, et al. Microhardness and In Vitro Corrosion of Heat-Treated Mg-Y-Ag Biodegradable Alloy [J]. Materials (Basel). 2017, 10(1): pii: E55. doi: 10.3390/ma10010055.
- [22] Sun X, Cao ZY, Liu JG, et al. Security assessment of magnesium alloys used as biodegradable implant material [J]. Biomed Mater Eng. 2015, 26 Suppl 1: S119-127.
- [23] Hort N, Huang Y, Fechner D, et al. Magnesium alloys as implant materials--principles of property design for Mg-RE alloys [J]. Acta Biomater. 2010, 6(5): 1714-1725.
- [24] 胡颖, 甄蕾, 杜毅. 稀土元素在口腔医学领域应用研究进展 [J]. 中国实用口腔科杂志. 2013, (12): 756-759.
- [25] Myrissa A, Agha NA, Lu Y, et al. In vitro and in vivo comparison of binary Mg alloys and pure Mg [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2016, 61: 865-874.
- [26] ten DMA, Wetzels JF. Toxicity of contrast media: an update [J]. Neth J Med. 2008, 66(10): 416-422.
- [27] Wedeking P, Kumar K, Tweedle MF. Dose-dependent biodistribution of [¹⁵³Gd] Gd (acetate) n in mice [J]. Nucl Med Biol. 1993, 20(5): 679-691.
- [28] 刘湘虎. 稀土元素对动物及人的影响 [J]. 中国畜牧兽医. 2008, (8): 158-160.
- [29] 李伯翰, 刘洪臣. 镁金属纤维丝与雪旺细胞共培养时细胞增殖及神经生长因子的表达 [J]. 中华老年口腔医学杂志. 2013, (3): 132-135.
- [30] Ding W. Opportunities and challenges for the biodegradable magnesium alloys as next-generation biomaterials [J]. Regen Biomater. 2016, 3(2): 79-86.
- [31] Zhou WR, Zheng YF, Leeftang MA. Mechanical property, biocorrosion and in vitro biocompatibility evaluations of Mg-Li-(Al)-(RE) alloys for future cardiovascular stent application [J]. Acta Biomater. 2013, 9(10): 8488-8498.
- [32] Zhao N, Watson N, Xu Z, et al. In vitro biocompatibility and endothelialization of novel magnesium-rare Earth alloys for improved stent applications [J]. Plos One, 2014, 9(6): e98674.
- [33] Kitabata H, Waksman R, Warnack B. Bioresorbable metal scaffold for cardiovascular application: current knowledge and future perspectives [J], Cardiovasc Revasc Med. 2014, 15(2): 109-116.
- [34] 宋启民, 费昶, 张建. 颅骨缺损成形术中应用材料新进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志. 2011, 38(5): 458-460.