

可降解稀土镁合金在骨科中的研究进展

吕萌¹, 刘时璋^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年8月15日; 录用日期: 2022年9月9日; 发布日期: 2022年9月19日

摘要

在骨科中, 与不可降解金属相比, 镁合金作为可生物降解金属, 可以在体内降解, 达到在无需手术干预的情况下完全移除植入物, 这减轻了患者的痛苦和经济负担。然而目前其腐蚀速率和机械性能方面存在缺陷, 这可以通过合金化途径来得以改善。稀土元素作为合金化元素之一, 由于其独特的化学和物理性质受到了越来越多的关注。因此, 本文将以可降解稀土镁合金在骨科中的研究进展进行论述。

关键词

可生物降解金属, 稀土镁合金, 骨科

Research Progress of Degradable Rare Earth Magnesium Alloys in Orthopedics

Meng Lv¹, Shizhang Liu^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 15th, 2022; accepted: Sep. 9th, 2022; published: Sep. 19th, 2022

Abstract

Compared with non-degradable metals, magnesium alloys, as biodegradable metals, can be degraded *in vivo* to achieve complete removal of implants without surgical intervention in orthopedics, which reduces the pain and financial burden of patients. However, there are defects in corrosion rate and mechanical properties, which can be improved by alloying. As one of alloying elements, rare earth elements have attracted more and more attention due to their unique chem-

*通讯作者。

ical and physical properties. Therefore, this paper will discuss the research progress of degradable rare earth magnesium alloy in orthopedics.

Keywords

Biodegradable Metals, Rare Earth Magnesium Alloy, Orthopedics

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 镁合金植入材料发展迅速, 与其他骨科植入材料相比, 镁合金具有以下优势: 1) 接近皮质的机械性能; 2) 可生物降解, 降解产物具有良好的生物相容性及无毒性; 3) 良好的骨诱导性[1]。然而, 制约镁合金植入材料应用的最大技术缺陷是在生理环境中快速降解及随后的氢气泡产生, 而其积累可能会引起炎症反应[2]。而添加合金元素进行合金化是提升镁合金耐腐蚀性的最有效途径之一, 目前研究了一系列合金体系, 如 Mg-Zn 系、Mg-Cr 系、Mg-Ca 系、Mg-Sr 系和 Mg-Re (Re 指稀土)系镁合金[3]。将稀土元素添加到镁合金中可提高镁合金力学性能、耐腐蚀性能[4]。因此, 本文就 Mg-Re 系镁合金材料在骨科中的研究进展进行阐述。

2. 可降解镁合金

2.1. 骨科常用植入材料

目前常见的应用在骨科中的植入材料主要包括高分子材料和传统金属材料。医用高分子材料包括聚乳酸、聚乙醇酸等, 在骨修复中起重要作用, 然而这类材料机械强度低, 降解后的酸性产物会引起非特异性炎症反应[5]。传统金属材料包括不锈钢、钛合金、钴铬合金等因具有良好的机械强度和生物相容性在骨科领域得以广泛应用, 其安全性较高分子材料更高, 遗憾的是, 其较大的弹性模量与自然骨不匹配, 容易产生应力遮蔽效应, 即弹性模量较高的金属材料使得骨组织长期承担低应力, 而当力学刺激减少时, 骨吸收增加, 这进而引起骨质疏松的发生[6]。此外, 这类传统金属材料需要进行二次手术取出, 对患者而言是巨大的痛苦和额外的经济负担[7]。

2.2. 镁合金植入材料优点

镁(Mg)是人体的必须矿物质元素, 正常人的体内含量约为 22.6 g, 仅次于钾、钠、钙, 其中约 50%~60% 位于骨骼内。Mg 作为主要的细胞内二价阳离子, 几乎参与了人体所有新陈代谢活动[8] [9]。镁合金是以镁金属为基础加入其它元素构成合金, 镁合金植入材料较传统金属植入材料具有以下优势: 1) 镁的密度和弹性模量(1.74 g/cm³, 45 GPa)与天然骨(1.80 g/cm³, 3~20 GPa)接近, 可有效降低骨愈合过程中的应力遮蔽效应[10]; 2) 良好的生物相容性和生物降解能力[11]; 3) 降解过程中产生的镁可促进骨形成[12]。总的来说, 镁合金植入材料可以在骨折愈合早期提供稳定的力学支撑, 后期逐渐降解, 通过降低其与骨面之间的应力遮挡作用从而利于骨生长, 同时降解所产生的镁也刺激新骨生成, 最终骨折愈合, 而镁合金植入材料在体内完全降解, 避免了二次手术取出或者翻修手术。因此, 镁合金是极为理想的人体内骨科植入物材料。

2.3. 镁合金植入材料的主要问题

虽然镁合金在骨科领域具有较大的应用前景, 然而其仍面临许多风险和挑战: ① 镁合金的腐蚀速率太快是限制其临床应用的首要原因。过早的降解导致植入物无法提供机械完整性, 不利于骨组织愈合。此外, 形成的过量氢气可能会在周围组织形成气穴, 从而提高局部 PH 值, 并进一步延迟组织愈合[13]。镁合金的降解通常是通过腐蚀进行的[14], 其腐蚀相关机制包括: 镁合金材料的微观结构、第二相和电偶腐蚀。第二相是指镁合金与合金里的其他金属元素形成金属间化合物, 金属间化合物充当原电池阴极, 与镁合金产生耦合电偶效应, 加速电偶腐蚀[15]。② 镁合金的机械性能需要进一步提升[16]。对于骨折内固定来说, 植入物材料需要承担一定的负荷。

3. 稀土镁合金

3.1. 稀土元素(Res)

稀土元素由 17 种元素组成, 包括 15 种镧系元素: 镧(La)、铈(Ce)、镨(Pr)、钕(Nd)、钕(Pm)、钐(Sm)、铕(Eu)、钆(Gd)、铽(Tb)、镝(Dy)、钬(Ho)、铒(Er)、铥(Tm)、镱(Yb)、镱(Lu), 以及钪(Sc)和钇(Y), 由于 Pr 的放射性, 可生物降解金属中通常使用 16 种合金稀土元素[17]。

3.2. 稀土元素在镁合金中的作用

1) 稀土元素可以有效地改善材料的机械性能。研究发现[18] [19], Y 有助于形成均匀分布的第二相, 并与其他元素相互作用以形成阻碍位错移动的长周期堆叠结构, 从而提高可生物降解金属的机械性能。另一项关于添加不同浓度的 Nd 和 Y 对于 Mg-2Zn-0.5Zr 合金的影响的研究[20], 发现了 Nd 比 Y 具有更明显的晶粒细化效果, 并且材料的机械性能优异。此外, 一项对于添加了不同含量 Gd 对于 MgCa5-xZn1Gdx 合金的力学性能改变的研究发现[21], Gd 含量从 1% 增加到 3% 由于金属间相 ($Mg_{26}Zn_{59}Gd_7$) 形成, 提高了合金材料的极限抗拉强度和抗压强度, 机械性能得以改善。与之相似的研究发现[22], 将不同含量的 Ho 添加到 Mg-1Zr-2Sr 合金中, 由于金属间相 ($MgHo_3$ 、 Mg_2Ho 和 $Mg_{17}Sr_2$) 的形成, 这导致 Mg-Zr-Sr-Ho 合金的机械强度提高。研究发现[23], 向 Mg-4Sn 合金中添加 Ce 会产生新的金属间相 (Ce_5Sn_4 和 $MgSnCe$) 并且细化了晶粒尺寸, 使得材料机械性能提高。同样的, 在 Sc 中也观察到[24], Mg-1.5Zn-0.6Zr-xSc 合金的晶体尺寸随着 Sc 含量的增加而减小, 然而不同于其他稀土元素, Sc 的晶粒细化属于非均匀成核机制。因此, 添加稀土元素后, 可以通过细化晶粒尺寸、形成新的中间相以及通过与杂质元素相互作用减少晶体缺陷来改善镁合金的机械性能。

2) 稀土元素可以提高材料的耐腐蚀性能。稀土元素通过两种机制可以提高镁合金的耐腐蚀性能: 一是稀土元素与合金中的杂质元素形成金属化合物来抑制电偶腐蚀, 因此, 稀土元素也被成为“净化元素”; 二是通过在金属表面形成致密的 Res 氧化膜来抑制材料腐蚀。研究发现[20], 少量添加 Nd (0.5%) 和 Y (0.5%) 可以提高 Mg-2Zn-0.5Zr 合金的耐腐蚀性。其机理是少量 Nd (0.5%) 可以抑制第二相与基体之间的微电流腐蚀, 表现出均匀的腐蚀; 少量 Y (0.5%) 可以溶解到基质中, Mg-2Zn-0.5Y-0.5Zr 合金中第二相的含量较低, 从而提高了耐腐蚀性。此外, 致密的腐蚀产物还提高了合金的耐降解性。另一项研究发现[19], 在 AZ61 镁合金中添加 Y 可以导致更高活性电位的 Al_2Y 相的形成, 并减少 $Mg_{17}Al_{12}$ 相的数量, 这降低了其与阳极基体相耦合而导致的电偶腐蚀。并且, Y 含量为 2 重量% 的 AZ61 镁合金表现出最佳的耐腐蚀性。研究发现[25], 向 Mg-Zr-Sr 基镁合金添加 Sc, 一方面, 抑制 $Mg_{17}Sr_2$ 金属间化合物沿晶界的生长, 进而抑制了其作为阴极所触发的电偶腐蚀, 另一方面是在合金表面形成了稳定的 Sc_2O_3 保护层。此外, 选择性氧化也可以控制镁合金的降解, 一项关于 Mg-3Sc-3Y 合金体外降解的研究表明[26], 通过添加 Sc 和 Y

在合金表面形成自钝化保护层(Sc_2O_3 和 Y_2O_3)可以降低合金的初始降解速率。有研究发现[27], 在 Mg-Zr-Sr 合金中添加 Dy 对合金的腐蚀行为有积极影响, 这是由于 Mg_2Dy 相的体积分数增加, 减轻了 $\text{Mg}_{17}\text{Sr}_2$ 相和 Mg 基体之间的电偶效应。

4. 稀土镁合金的临床应用与挑战

4.1. 稀土镁合金在骨科的临床应用

稀土镁合金作为新型的骨科内植物, 已取得一定的临床进展。2010 年, 德国 Syntellix 公司生产的 Mg-Y-RE-Zr 可吸收加压螺钉应用于拇趾外翻矫形手术, 术后骨折端愈合后良好, 患者未出现不良反应, 并且在三年后的随访中, 其与使用钛植入物的临床结果无明显差异[28]。随后在 2013 年, 该压缩螺钉 MAGNEZIX[®]CS (德国汉诺威 Syntellix AG) 是成为第一个获准用于人体的镁植入物。另一项研究[29]在 2015 年同样使用该螺钉治疗拇趾外翻畸形, 发现与钛合金螺钉相比, 其临床结果和并发症并不差, 并且避免了植入物移除。2015 年, 首次将该螺钉应用于内踝骨折[30], 提供了充分的固定且骨折均愈合。此外, 一份病案报道介绍了 Mg-Y-RE-Zr 螺钉用于治疗两例桡骨茎突骨折[31], 骨折完全愈合并且也未引起临床症状。

4.2. 稀土镁合金的问题及挑战

虽然稀土镁合金可吸收加压螺钉可能是一种替代治疗方案。然而, 在以上的研究中发现了腐蚀过程中, 螺钉周围形成了一个透光区域, 即螺钉周围存在气体, 但之后, 该区域完全消失, 患者无症状也未干预骨折愈合。此外, 稀土镁合金螺钉不适用于所有类型的骨折类型, 由于这些螺钉较小(直径为 3.2 mm, 最大长度为 40 mm), 它们无法为大碎片提供足够的稳定性。另外, 对于其他稀土元素的镁合金, 应用于临床试验仍需探索。可生物降解金属必须无毒, 然而, 最近的研究发现[32], La 的毒性明显高于其他稀土元素, 而 Ce 表现出明显的肝毒性。因此需要谨慎使用这两种稀土元素。

5. 总结和展望

临床上使用的理想镁合金应具有优异的机械性能、适当的腐蚀速率, 本文综述了稀土元素对镁合金的影响, 包括其机械性能、耐腐蚀性能。稀土元素通过细化晶粒尺寸、形成新的中间相以及通过与杂质元素相互作用减少晶体缺陷来提高镁合金的机械性能; 此外, 稀土元素通过形成第二相以及在镁合金的表面上形成富含稀土元素的致密氧化膜, 以此来提高材料的耐腐蚀性。总的来说, 稀土元素可以显著改善可镁合金的机械性能和耐腐蚀性能。然而, 关于其生物相容性也不容忽视, 虽然大多数稀土元素对细胞无毒性, 但一些稀土元素(La、Ce 等)应谨慎使用。未来, 研究人员应进一步研究稀土元素对镁合金生物相容性的影响, 此外, 目前的研究主要集中在稀土元素在可生物降解镁合金中的作用, 因此对于其他可生物降解金属, 如锌基合金, 需要进行更广泛的研究。

参考文献

- [1] Chen, B., Liang, Y., Bai, L., *et al.* (2020) Sustained Release of Magnesium Ions Mediated by Injectable Self-Healing Adhesive Hydrogel Promotes Fibrocartilaginous Interface Regeneration in the Rabbit Rotator Cuff Tear Model. *Chemical Engineering Journal*, **396**, Article ID: 125335. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.125335>
- [2] Mehrjou, B., Dehghan-Baniani, D., Shi, M., *et al.* (2020) Nanopatterned Silk-Coated AZ31 Magnesium Alloy with Enhanced Antibacterial and Corrosion Properties. *Materials Science and Engineering: C*, **116**, Article ID: 111173. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111173>
- [3] 周盟, 黄艺聪, 康斌. 骨科可降解镁合金生物材料的研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13(5): 433-440.
- [4] Bian, D., Deng, J., Li, N., *et al.* (2018) *In Vitro* and *in Vivo* Studies on Biomedical Magnesium Low-Alloying with

- Elements Gadolinium and Zinc for Orthopedic Implant Applications. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 4394-4408. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b15498>
- [5] Wu, D.T., Munguia-Lopez, J.G., Cho, Y.W., *et al.* (2021) Polymeric Scaffolds for Dental, Oral, and Craniofacial Regenerative Medicine. *Molecules*, **26**, Article No. 7043. <https://doi.org/10.3390/molecules26227043>
- [6] Wu, X., Wang, Z., Li, H., *et al.* (2019) Biomechanical Evaluation of Osteoporotic Fracture: Metal Fixation versus Absorbable Fixation in Sawbones Models. *Injury*, **50**, 1272-1276. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.05.023>
- [7] Amini, A.R., Wallace, J.S. and Nukavarapu, S.P. (2011) Short-Term and Long-Term Effects of Orthopedic Biodegradable Implants. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*, **21**, 93-122. <https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.v21.i2.10>
- [8] Vormann, J. (2003) Magnesium: Nutrition and Metabolism. *Molecular Aspects of Medicine*, **24**, 27-37. [https://doi.org/10.1016/S0098-2997\(02\)00089-4](https://doi.org/10.1016/S0098-2997(02)00089-4)
- [9] Musso, C.G. (2009) Magnesium Metabolism in Health and Disease. *International Urology and Nephrology*, **41**, 357-362. <https://doi.org/10.1007/s11255-009-9548-7>
- [10] 姜可新, 李江. 可降解生物医用镁基材料在骨植入方面的研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43(2): 241-244.
- [11] Li, Y., Liu, L., Wan, P., *et al.* (2016) Biodegradable Mg-Cu Alloy Implants with Antibacterial Activity for the Treatment of Osteomyelitis: *In Vitro* and *In Vivo* Evaluations. *Biomaterials*, **106**, 250-263. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.08.031>
- [12] Luo, Y., Zhang, C., Wang, J., *et al.* (2021) Clinical Translation and Challenges of Biodegradable Magnesium-Based Interference Screws in ACL Reconstruction. *Bioactive Materials*, **6**, 3231-3243. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.02.032>
- [13] Li, X., Liu, X., Wu, S., *et al.* (2016) Design of Magnesium Alloys with Controllable Degradation for Biomedical Implants: From Bulk to Surface. *Acta Biomaterialia*, **45**, 2-30. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.09.005>
- [14] Ji, X.J., Gao, L., Liu, J.C., *et al.* (2019) Corrosion Resistance and Antibacterial Properties of Hydroxyapatite Coating Induced by Gentamicin-Loaded Polymeric Multilayers on Magnesium Alloys. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **179**, 429-436. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.04.029>
- [15] Ding, Y., Wen, C., Hodgson, P., *et al.* (2014) Effects of Alloying Elements on the Corrosion Behavior and Biocompatibility of Biodegradable Magnesium Alloys: A Review. *Journal of Materials Chemistry B*, **2**, 1912-1933. <https://doi.org/10.1039/C3TB21746A>
- [16] 张雁儒, 杨越, 徐景超, 李昊, 李洁洁, 余进伟. 新型稀土镁合金螺钉体内促骨修复及体外生物相容性研究[J]. 宁波大学学报(理工版). 2022, 35(1): 11-17.
- [17] Liu, J., Bian, D., Zheng, Y., *et al.* (2020) Comparative *In Vitro* Study on Binary Mg-RE (Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb and Lu) Alloy Systems. *Acta Biomaterialia*, **102**, 508-528. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.11.013>
- [18] Zhao, X., Shi, L.L. and Xu, J. (2013) Biodegradable Mg-Zn-Y Alloys with Long-Period Stacking Ordered Structure: Optimization for Mechanical Properties. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **18**, 181-190. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2012.11.016>
- [19] Liu, L., Yuan, F., Zhao, M., *et al.* (2017) Rare Earth Element Yttrium Modified Mg-Al-Zn Alloy: Microstructure, Degradation Properties and Hardness. *Materials*, **10**, Article No. 477. <https://doi.org/10.3390/ma10050477>
- [20] Chen, J., Tan, L., Etim, I.P., *et al.* (2018) Comparative Study of the Effect of Nd and Y Content on the Mechanical and Biodegradable Properties of Mg-Zn-Zr-xNd/Y (x=0.5, 1, 2) Alloys. *Materials Technology*, **33**, 659-671. <https://doi.org/10.1080/10667857.2018.1492227>
- [21] Kania, A., Nowosielski, R., Gawlas-Mucha, A., *et al.* (2019) Mechanical and Corrosion Properties of Mg-Based Alloys with Gd Addition. *Materials*, **12**, Article No. 1775. <https://doi.org/10.3390/ma12111775>
- [22] Ding, Y., Lin, J., Wen, C., *et al.* (2016) Mechanical Properties, *In Vitro* Corrosion and Biocompatibility of Newly Developed Biodegradable Mg-Zr-Sr-Ho Alloys for Biomedical Applications. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 31990. <https://doi.org/10.1038/srep31990>
- [23] Ozarslan, S., Sevik, H. and Sorar, I. (2019) Microstructure, Mechanical and Corrosion Properties of Novel Mg-Sn-Ce Alloys Produced by High Pressure Die Casting. *Materials Science and Engineering: C*, **105**, Article No. 110064. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110064>
- [24] Li, T., Wang, X.-T., Tang, S.-Q., *et al.* (2021) Improved Wear Resistance of Biodegradable Mg_{-1.5}Zn_{-0.6}Zr Alloy by Sc Addition. *Rare Metals*, **40**, 2206-2212. <https://doi.org/10.1007/s12598-020-01420-6>
- [25] Munir, K., Lin, J., Wen, C., *et al.* (2020) Mechanical, Corrosion, and Biocompatibility Properties of Mg-Zr-Sr-Sc Alloys for Biodegradable Implant Applications. *Acta Biomaterialia*, **102**, 493-507. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.12.001>

-
- [26] Brar, H.S., Ball, J.P., Berglund, I.S., *et al.* (2013) A Study of a Biodegradable Mg-3Sc-3Y Alloy and the Effect of Self-Passivation on the *in Vitro* Degradation. *Acta Biomaterialia*, **9**, 5331-5340. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.08.004>
- [27] Ding, Y., Lin, J., Wen, C., *et al.* (2018) Mechanical Properties, Corrosion, and Biocompatibility of Mg-Zr-Sr-Dy Alloys for Biodegradable Implant Applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **106**, 2425-2434. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34051>
- [28] Plaass, C., Von Falck, C., Ettinger, S., *et al.* (2018) Bioabsorbable Magnesium versus Standard Titanium Compression Screws for Fixation of Distal Metatarsal Osteotomies—3 Year Results of a Randomized Clinical Trial. *Journal of Orthopaedic Science*, **23**, 321-327. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2017.11.005>
- [29] Klauser, H. (2019) Internal Fixation of Three-Dimensional Distal Metatarsal I Osteotomies in the Treatment of Hallux Valgus Deformities Using Biodegradable Magnesium Screws in Comparison to Titanium Screws. *Foot and Ankle Surgery*, **25**, 398-405. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2018.02.005>
- [30] Kose, O., Turan, A., Unal, M., *et al.* (2018) Fixation of Medial Malleolar Fractures with Magnesium Bioabsorbable Headless Compression Screws: Short-Term Clinical and Radiological Outcomes in Eleven Patients. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, **138**, 1069-1075. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-2941-x>
- [31] Turan, A., Kati, Y.A., Acar, B., *et al.* (2020) Magnesium Bioabsorbable Screw Fixation of Radial Styloid Fractures: Case Report. *Journal of Wrist Surgery*, **9**, 150-155. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685489>
- [32] Weng, W., Biesiekierski, A., Li, Y., *et al.* (2021) A Review of the Physiological Impact of Rare Earth Elements and Their Uses in Biomedical Mg Alloys. *Acta Biomaterialia*, **130**, 80-97. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.06.004>