

·学科进展·

# 机械人工心脏瓣膜材料表面改性研究进展

黄楠\* 杨萍\* 冷永祥\* 陈俊英\* 孙鸿\* 奚廷斐†  
田文华† 吴喜‡ 马旺扣‡ 陈凡‡ 朱剑豪\* 汤宝寅\*

(\* 西南交通大学材料工程系生物材料及表面工程研究室,成都 610031;† 中国药品生物制品检定所医疗装置检定中心,北京 100050;‡ 南京铁道医学院附属医院心胸外科,南京 210009;※ 香港城市大学材料系等离子体实验室,香港)

**[摘要]** 本文论述了研究者在国家自然科学基金的连续支持下对人工心脏瓣膜材料表面改性的研究结果。

**[关键词]** 人工心脏瓣膜,氧化钛,血液相容性,离子束增强沉积,等离子体浸没离子注入

## 前言

机械人工心脏瓣膜由于较优良的耐久性而在目前的人工心脏瓣膜置换术中被广泛采用,但是由于存在血液相容性不足的致命弱点,受术者必须严格地终生服用抗凝血药物,抗凝剂量不当易导致致命的并发症。据统计我国人工心瓣置换受术者12年死亡率达58%<sup>[1]</sup>,在美国并发症发生率也达1.5%—3%<sup>[2]</sup>,因而我国及国际上均提出了改善人工心脏瓣膜血液相容性的迫切要求<sup>[1,2]</sup>。

80年代以来,国际上已经采用物理气相沉积、等离子体化学气相沉积等方法制备了TiN薄膜<sup>[3]</sup>、SiC薄膜<sup>[4]</sup>、类金刚石薄膜<sup>[5]</sup>等,对人工心脏瓣膜进行表面改性,但这些材料的血液相容性均未显著优于二十余年来国际公认的血液相容性最佳的人工心脏瓣膜材料—热解碳(LTIC),并且所采用的表面改性方法存在合成的表面薄膜与瓣膜材料结合不够牢固的缺点。

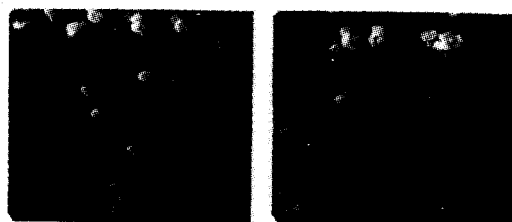
本文作者于1992年提出离子束人工心脏瓣膜材料表面改性的新颖研究方向和实现应用的两步方案:首先采用技术成熟的离子束增强沉积方法(Ion Beam Enhanced Deposition, IBED),获得高性能的Ti-O、Ti-O/Ti-N薄膜,然后采用最新发展的具有全方位

表面改性特征的等离子体浸没离子注入(Plasma Immersion Ion Implantation)技术在人工心脏瓣膜实物表面合成薄膜材料,实现对人工心脏瓣膜性能的全面改善。该方向研究获得国家自然科学基金的连续支持,取得了预期进展。

## 1 主要研究结果

### 2.1 离子束增强沉积合成Ti-O、Ti-O/Ti-N薄膜

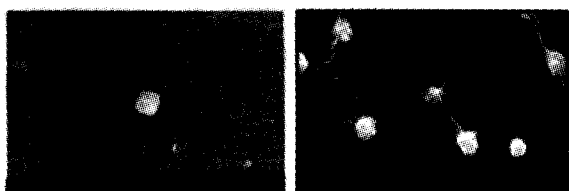
在离子束增强沉积装置的真空室中充入氧气氛,向材料表面蒸发钛,同时用惰性离子束Xe<sup>+</sup>轰击材料表面,形成Ti-O薄膜,在冷却的样品台上获得了非晶态Ti-O薄膜,随后真空加热获得了金红石晶型Ti-O薄膜,在材料的成分由Ti<sub>2</sub>O<sub>3</sub>向TiO<sub>2</sub>变化的成分范围内获得一个性能较优的成分区域,动态凝



(a) IBED-TiO<sub>2-x</sub> (b) LTIC

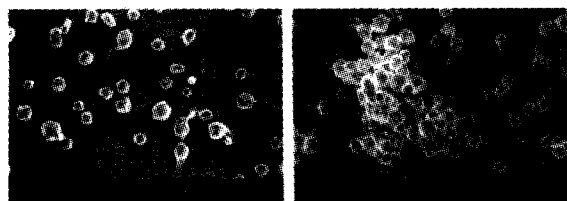
图1 IBED-TiO<sub>2-x</sub>薄膜及LTIC表面粘附的血小板  
(37°C, PRP, 10min)

血时间、血小板粘附率与形态、材料的溶血率等血液相容性试验研究表明,其性能优于热解碳<sup>[6,7]</sup>,图1、图2为IBED-TiO<sub>2-x</sub>薄膜及LTIC表面血小板及其精细结构,可见,TiO<sub>2-x</sub>薄膜表面粘附的血小板数量少且形状圆整,而热解碳表面的血小板不仅数量多且有严重的伪足和变形。非晶TiO<sub>2-x</sub>经真空加热形成晶态TiO<sub>2-x</sub>,与热解碳相比,血液相容性获得进一步改善,如图3所示。



(a) IBED-TiO<sub>2-x</sub> (b) LTIC

图2 IBED-TiO<sub>2-x</sub>薄膜及LTIC表面粘附血小板的精细结构(半体内试验)



(a) TiO<sub>2-x</sub> (b) LTIC

图3 晶态TiO<sub>2-x</sub>薄膜及LTIC表面粘附的血小板(37°C, PRP, 180min)

对Ti-N、Ti-O/Ti-N薄膜的力学性能研究表明,材料具有良好的耐磨性和耐疲劳性能<sup>[8]</sup>。图4为划痕宽度测试结果。

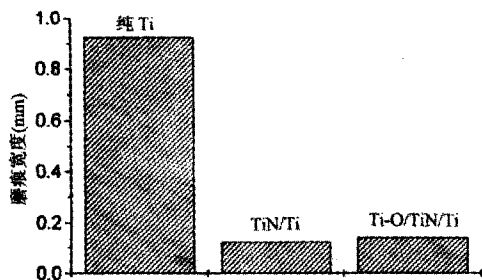


图4 纯钛、TiN薄膜及Ti-O/Ti-N复合薄膜表面划痕宽度

实验表明,通过离子束方法,可以合成与基体具有高度结合力的Ti-O/Ti-N复合薄膜,若能应用于机械式人工心脏瓣膜,可使人工心脏瓣膜的血液相容性和耐久性全面提高。但是由于离子束增强沉积方法的视线性限制,难以对形状复杂的机械式人工心脏瓣膜进行全方位均匀改性。因此,我们在前期利用离子束技术制备具有优良血液相容性及力学耐久

性的、特定成分的Ti-O/Ti-N复合薄膜的基础上,开始利用能够实现全方位表面改性的新型离子束技术—等离子体浸没离子注入技术,制备我们已经研究出来的特定成分的Ti-O/Ti-N复合薄膜。

## 2.2 等离子浸没离子注入合成Ti-O薄膜

等离子浸没离子注入是对浸没于等离子体场中的材料施加脉冲负高压,导致等离子壳层中的正离子轰击和进入材料表面,因而具有“全方位”材料表面改性特征,受到国际上的重视而迅速发展成熟。作者采用了可以实现引入金属等离子和气体等离子体的PIII/IBED方法在人工心脏瓣膜材料表面合成了Ti-O薄膜,血液相容性甚为优异,重复实验明确表明:血小板粘附率惊人的较热解碳下降2个数量级,血小板的形态明显改善,如图5所示,预示了这种表面改性技术具有重要的意义。目前已经进行了瓣膜实物Ti-O/Ti-N表面改性,动物试验正在进行之中。



(a) LTIC (b) Ti-O

图5 PIII技术合成的Ti-O薄膜及热解碳(LTIC)表面血小板粘附情况(37°C, PRP, 培养时间:90min)

对于Ti-O薄膜的表面能性质的深入研究发现血液相容性优异的Ti-O薄膜其表面与水的界面张力为2.3 nJ/cm<sup>2</sup>,而如图6所示血细胞的界面张力在1—3 nJ/cm<sup>2</sup>,可见血液相容性优异的Ti-O薄膜的界面张力已接近血细胞的界面张力水平,显著优于热解碳。当材料的色散分量( $\gamma_s^d$ )和极性分量( $\gamma_s^p$ )对材料与蛋白质的界面张力均有贡献时,表现为对蛋白质的强吸附,当仅有一种分量对界面张力有贡献时,表现为弱吸附。对材料与蛋白质的界面张力的色散分量( $\gamma_{sp}^d$ )和极性分量( $\gamma_{sp}^p$ )研究分析揭示(表1):

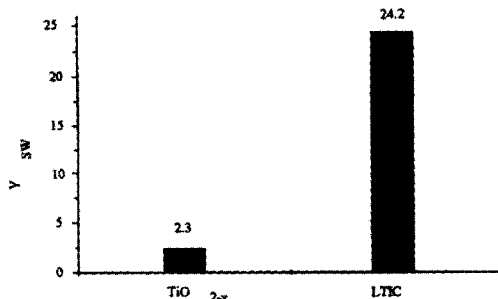


图6 Ti-O薄膜及LTIC与水的界面张力

Ti-O 薄膜较少吸附纤维蛋白原而对白蛋白择优吸附,这就意味着,Ti-O 薄膜材料不仅具有阻止材料表面的纤维蛋白原因其电荷转移而导致变形的能力,

而且可阻碍纤维蛋白原向材料表面的吸附,对此,需要进行更加深入的研究。

表 1 材料与蛋白质界面能参数

	蛋白质			LTIC		TiO <sub>2-x</sub>	
	$\gamma_p^p/\gamma_p^d$	$\alpha_p$	$\beta_p$	$\gamma_{sp}$	$\gamma_{sp}^p/\gamma_{sp}^d$	$\gamma_{sp}$	$\gamma_{sp}^p/\gamma_{sp}^d$
		(nJ <sup>1/2</sup> /cm)			(nJ/cm <sup>2</sup> )		(nJ/cm <sup>2</sup> )
纤维蛋白原	1.62	4.972	6.346	17.2	$1.2 \times 10^4$	3.4	$6.8 \times 10^3$
白蛋白	1.07	5.602	5.798	12.1	$4.4 \times 10^4$	2.2	3.5

2.3 溅射沉积合成 Ta<sup>5+</sup> 掺杂的 TiO<sub>2</sub> 薄膜

德国 Schaldach<sup>[10]</sup>曾制备了 Ta<sup>5+</sup> 掺杂的 TiO<sub>2n</sub> 型半导体陶瓷材料,PTT(部分凝血活酶时间)测定表明其 PTT 优于热解碳,但是由于陶瓷的难加工性和脆性最终放弃了该项研究<sup>[4]</sup>。作者采用溅射沉积方法在钛基人工心瓣材料表面合成了 Ta<sup>5+</sup> 掺杂的金红石晶型 TiO<sub>2</sub> 薄膜。在最佳成分范围内,动态凝血时间、血小板粘附数量与形态、凝血酶时间及蛋白质吸附等试验结果表明,Ta<sup>5+</sup> 掺杂的金红石晶型 TiO<sub>2</sub> 薄膜血液相容性大幅度优于热解碳。图 7 为 Ta<sup>5+</sup> 掺杂的金红石晶型 TiO<sub>2</sub> 薄膜及热解碳表面纤维蛋白粘附情

明,Ta<sup>5+</sup> 掺杂的金红石晶型 TiO<sub>2</sub> 薄膜具有优于热解碳的血液相容性。图 8 为 Ta<sup>5+</sup> 掺杂的金红石晶型 TiO<sub>2</sub> 薄膜及热解碳接触血浆后凝血酶时间(TT)测定结果,接触时间为 10 min,可见,Ta<sup>5+</sup> 掺杂的金红石晶型 TiO<sub>2</sub> 薄膜的凝血酶时间等同于原血浆的凝血酶时间,而热解碳的凝血酶时间更短。凝血酶时间越短,激活程度越大,血栓越易形成,因此,凝血酶时间(TT)测定结果表明 Ta<sup>5+</sup> 掺杂的金红石晶型 TiO<sub>2</sub> 薄膜具有优于热解碳的血液相容性。

进一步对 9 对试样进行狗右心房埋植试验(17 天),表明在 Ta<sup>5+</sup> 掺杂的 TiO<sub>2</sub> 薄膜材料表面,没有任何凝血现象发生,在扫描电镜下仅发现个别形态完整的红血球粘附,而在热解碳的表面粘附了大量的血细胞和纤维状物,红血球和血小板严重变形,形成

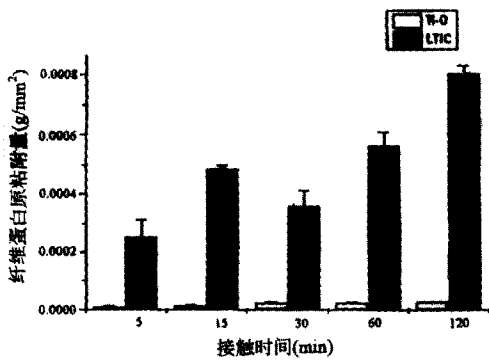


图 7 掺杂 Ti-O 薄膜及热解碳表面纤维蛋白粘附情况

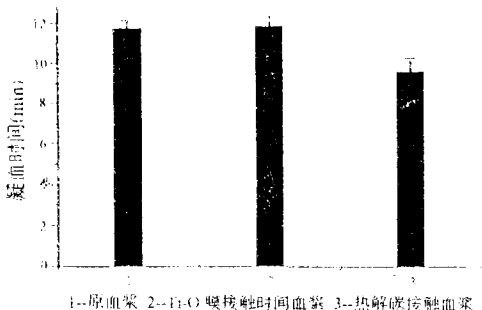


图 8 掺杂 Ti-O 薄膜及热解碳接触血浆后凝血酶时间况,可见,Ta<sup>5+</sup> 掺杂的金红石晶型 TiO<sub>2</sub> 薄膜表面粘附的蛋白质总量比热解碳小一个数量级,试样表面粘附的纤维蛋白原越少,越不易形成血栓,因此试验表

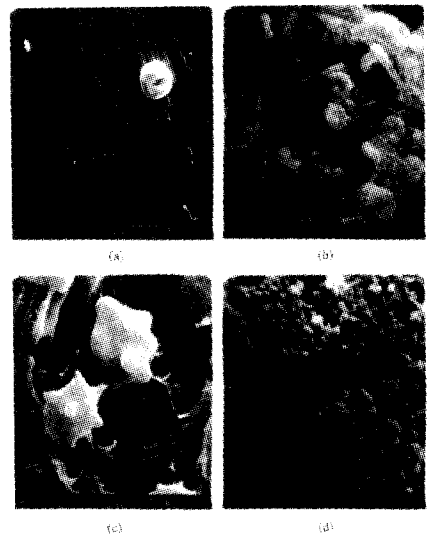


图 9 Ta<sup>5+</sup> 掺杂的 TiO<sub>2</sub> 薄膜试片及热解碳的动物体内埋植实验结果(狗心脏内埋植 17 天)

(a)Ta<sup>5+</sup> 掺杂的 TiO<sub>2</sub> 薄膜的表面形貌,可见其表面仅有极少量完整的血细胞粘附;(b)LTIC 的表面形貌,可见其表面有大量的血细胞和纤维状物质堆积;(c)LTIC 表面红细胞已严重变形,形成数只棘状突起;(d)血栓形成,最底层粘附物已完全变形

了立体堆积结构的血栓,如图9所示。

### 2.4 血液相容性机理研究

图10是氧缺位TiO<sub>2-x</sub>血液相容性的机理模型<sup>[6]</sup>,氧缺位的TiO<sub>2-x</sub>属于宽禁带n型半导体<sup>[11]</sup>,可以阻止血浆蛋白中纤维蛋白原电荷向材料表面转移而导致的纤维蛋白原变性过程。薄膜的禁带宽度(图11)及电阻率测试<sup>[6]</sup>证实了氧缺位TiO<sub>2-x</sub>材料的半导体特性。对具有优良血液相容性的Ta<sup>5+</sup>掺杂的TiO<sub>2</sub>薄膜半导体特性研究表明,其禁带宽度为3.2 eV,如图12所示,薄膜也具有半导体特性。

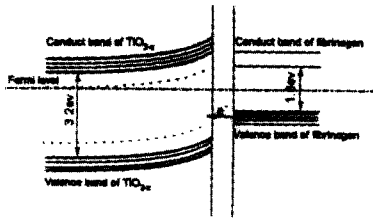


图10 TiO<sub>2-x</sub>/纤维蛋白原溶液体系能带结构模型

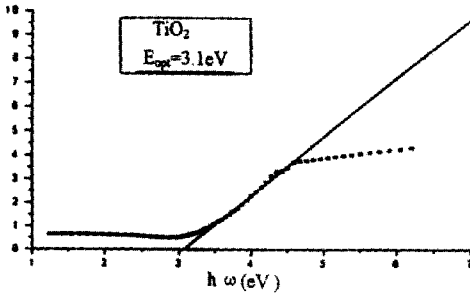


图11 氧缺位TiO<sub>2-x</sub>薄膜的半导体特性

研究表明,材料表面的半导特性是影响血液相容性的一个重要因素。

### 3 结论

n型半导体Ti-O薄膜具有优异的血液相容性及

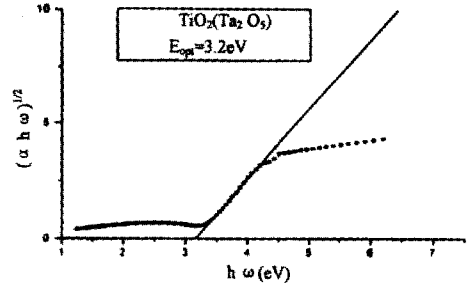


图12 Ta<sup>5+</sup>掺杂的TiO<sub>2</sub>薄膜的半导体特性

良好的力学性能,有希望成为人工心脏瓣膜表面改性的重要材料,对血液相容性机理的认识仍需进行更加深入的研究。具有全方位特征和多种等离子体(气体、金属甚至高分子单体)的最新颖表面改性技术—等离子体浸没离子注入可望成为生物材料及人工器官表面改性的重要方法。

### 参考文献

- [1] 自然科学基金委员会,生物医学工程学科发展战略调查报告,1995.88.
- [2] Paul Didisheim, *Biomater. Forum*, 1996, **18**(5):14.
- [3] Mitamura Y et al. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1994, **28**:813.
- [4] Bolz A, Schaldach M. *Artif. Organs*, 1990, **8**:260.
- [5] Dion I et al. *Biomed. Mater. & Eng.*, 1993, **5**:51.
- [6] Huang Nan et al. *Biomaterials*, 1998, **19**:771.
- [7] 黄楠等. *中国生物医学工程学报*, 1997, **16**(3):199.
- [8] Huang Nan et al. *Surface & Coatings Technology*, 1996, **88**:127.
- [9] Sharma C P. *LTI carbon: Blood Compatibility*, *J. Colloid and interface Sci.*, 1984, **97**(2):585—586.
- [10] Schaldach M et al. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 1982*, Hamburg, 307.
- [11] 徐毓龙. *氧化物与化合物半导体基础*, 西安电子科技大学出版社, 1991.6.

## THE EVOLUTION OF ARTIFICIAL HEART VALVE SURFACE MODIFICATION

Huang Nan\*    Yang Ping\*    Leng Yongxiang\*    Chen Junying\*    Sun Hong\*    Xin Tingfei†  
 Tian Wenhua†    Wu Xi‡    Ma Wangkou‡    Chen Fan‡    Zhu Jianhao\*    Tang Baoyin\*

(\* Lab. of Biomaterials & Surface Engineering, Dept. Materials Eng., Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031;  
 † Center of Medical Devices, National Institute for Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050;  
 ‡ Nanjing Railway Medical College; \* Dept. Materials Science., City University of Hong Kong)

**Abstract** The investigative progress of the artificial heart valve surface modification were discussed. The reinvestigation were supported by NSFC.

**Key words** artificial heart valve, tantalum nitride, blood compatibility, ion beam enhance deposition (IBED), plasma immersion ion implantation (PIII)