

纳米羟基磷灰石对血管内支架用可降解 Mg-Zn-Zr 合金性能的影响

王晓伟¹, 陈民芳^{1,3}, 由 臣^{1,4}, 刘德宝¹, 魏 军²

(1. 天津理工大学, 天津 300384)

(2. 新加坡制造技术研究所, 新加坡 638075)

(3. 天津市光电显示材料与器件重点实验室, 天津 300384)

(4. 显示材料与光电器件省部共建教育部重点实验室, 天津 300384)

摘 要: 作为可降解血管内支架材料的探索, 制备了 Mg-3Zn-0.8Zr 合金(质量分数, %,下同)及 Mg-3Zn-0.8Zr-1HA 复合材料, 研究了纳米羟基磷灰石(n-HA)对合金力学性能和生物腐蚀降解性能的影响。n-HA 均匀分布于镁合金基体中, 使晶粒细化, 抗拉强度和延伸率均高于未添加 n-HA 合金。模拟体液(SBF)浸泡实验表明: 随着浸泡时间延长, 两种材料表面形貌差异明显。浸泡 20 d 后, 含 n-HA 的复合材料表面完整, 有 Ca、P 沉积层形成, 电化学测试计算的电流密度为 $0.701 \times 10^{-5} \text{A} \cdot \text{cm}^{-2}$; 而不含 HA 的合金表面严重脱落形成凹坑, 对应腐蚀电流密度为 $1.034 \times 10^{-5} \text{A} \cdot \text{cm}^{-2}$, 显示 n-HA 显著增加了镁合金的耐腐蚀能力。

关键词: Mg-Zn-Zr 合金; 纳米羟基磷灰石; 生物降解; 模拟体液; 电化学

中图分类号: TG146.2⁺; R318.08

文献标识码: A

文章编号: 1002-185X(2010)12-2211-06

不锈钢及镍钛合金是目前临床应用的金属支架材料, 但由于其不能降解, 支架与血液长期作用会产生凝血问题, 导致晚期支架血栓发生率较高。虽然药物洗脱支架的应用, 使再狭窄发生率显著降低^[1], 但支架长期存在导致的管道壁炎症甚至损伤等问题依然无法克服。1988年, Stack等^[2]率先研发了生物可降解血管支架(biodegradable stents, BDS), 认为有望从根本上解决金属支架晚期血栓的形成问题, 但该类高分子支架植入血管后的张力不足, 会导致支架滑动而影响支撑效果^[3]。近期的研究表明, 镁合金具有高的比强度和比刚度、良好的生物相容性, 且在含有氯离子的体液中易于腐蚀降解且降解产物无毒, 可随尿液排出体外, 有望成为新一代生物可降解血管支架材料^[4]。Heublein等^[5]将 AE21 合金支架植入鼠心血管, 发现6个月内支架降解 50%, 且无炎症反应, 初步证实了镁合金作为可降解血管内支架材料的可行性。本课题组前期采用粉末冶金法制备了纳米羟基磷灰石($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, n-HA)-Mg 复合材料, 发现了 n-HA 对提高复合材料耐蚀性的作用^[6]。本研究以 Mg-Zn-Zr 合金为基体, 少量纳米 n-HA 为增强体, 采用液态电

磁搅拌法冶炼 n-HA/Mg-Zn-Zr 生物复合材料, 以克服常规粉末冶金法无法均匀分散纳米颗粒的不足。尽管 HA 在体液中不降解, 但由于所添加的 HA 颗粒为纳米尺度, 远小于心血管直径, 其在基体降解的同时会随着人体的新陈代谢而排出体外, 不会导致血管阻塞。这就为该复合材料成为新型可降解血管内支架材料提供了一定的实验和理论基础。

1 实 验

以 Mg(纯度 99.99%)、Zn(纯度 99.99%), Mg-30Zr 中间合金为原料, 采用真空感应炉(ZG-10), 于 700 °C 氩气保护条件下冶炼 Mg-3Zn-0.8Zr 合金, 记为 1# 试样。以同成分 Mg-Zn-Zr 合金为基体, 质量分数为 1% 的自制 n-HA 颗粒^[7]为增强体, 并采用相同工艺进行冶炼。将由此制备的 Mg-3Zn-0.8Zr-1HA 复合材料记为 2# 试样。铸锭经 420 °C, 13 h 均匀化退火后, 用 YQ32-315 型挤压机挤压至 $\phi 8 \text{ mm}$, 挤压比为 56, 随后进行 150 °C, 24 h 人工时效处理。

用 OLYMPUS U-TV0.5XC-3 型光学显微镜观察合金的金相组织; 用扫描电镜能谱仪(7401 Oxford)定性

收稿日期: 2009-12-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(51071108); 天津市自然科学基金重点项目(09JCZDJC18500)

作者简介: 王晓伟, 女, 1983 年生, 硕士生, 天津理工大学材料学院, 天津 300384, E-mail:xiaowei8411@126.com; 通讯作者: 陈民芳, 教授, 电话: 022-60215845, E-mail: mfchen@tjut.edu.cn

测定合金成分；用高分辨透射电子显微镜(JEM-2010HR, Japan)观察析出相和添加颗粒的形貌；用 X 射线衍射仪(XRD, Rigaku D/max/2500PC, Japan)分析时效前后复合材料中的物相。根据国标 GB/T16865-1997 加工标准试样，用 WDW-100 电子万能试验机进行拉伸性能测试，拉伸速率为 1 mm/min。材料硬度采用日本岛津 HMV-2T 维氏硬度计测量，最大载荷为 9.8N，加载时间为 20 s，每个试样测定 5 次，取平均值作为试验结果。

腐蚀降解测试依照 ASTM-G31-72 标准在模拟体液(SBF)中进行。SBF 中浸泡过的样品用场发射扫描电子显微镜(FE-SEM, JOEL6700F, Japan)观察表面的形貌。为了尽量保持 SBF 的成分与人体体液相一致，实验每 3 天更换 SBF 一次。腐蚀速率采用下式计算：

$$CR = \frac{w}{At\rho} \tag{1}$$

式中： CR 为腐蚀速率， w 为试样失重， A 为暴露于腐蚀液中试样的原始表面积， t 为腐蚀时间， ρ 为标准密度。

电化学测量使用 CHI660C(CH Instruments, Inc. USA)仪器，介质为 SBF，温度 37 °C，并在标准的三电极体系下进行。铂电极为辅助电极，饱和甘汞电极为参比电极。镁合金电极在 SBF 中的极化曲线由动电位扫描方式记录，速度为 10 mV/min，测试重复 5 次。由极化曲线，采用 Barnartt 三点法计算腐蚀电流密度。

2 结果与讨论

2.1 材料的组织及力学性能

从两种材料铸态均匀化退火后的组织形貌(图 1a 和 1b)可见，复合材料的晶粒较为均匀，平均尺寸约为 40 μm；而合金中晶粒相对较粗大，约为 60 μm。值得注意的是图 1b 中复合材料的晶界变宽，在图 2 给出的能谱分析中，晶界确含 Ca、P 成分(图 2b)，而晶内则没有(图 2a)。从图 3 所示挤压、时效后 2#材料的透射电镜照片看，大挤压比变形使 Mg-Zn-Zr 合金基体的晶粒度大幅度下降，晶粒尺寸约为 100~200 nm(图 3a)，较铸态晶粒显著细化。放大图片(图 3b)显示，镁合金基体上均匀分布着两种第二相颗粒，形状均为棒状，尺度在纳米范畴。其中一种棒状相呈无规排列，尺寸稍大，高分辨照片(图 3c)显示沿棒轴向排列晶面的面间距为 0.35 nm，刚好与 HA(002)晶面的面间距相吻合，推断此为所添加的纳米 HA 颗粒。而另一种棒状相沿棒长度方向排列晶面的面间距为 0.42 nm(图 3d)，与 MgZn 金属间化合物(051)晶面的面间距相同。同时，由于这些第二相基本沿同一方向排列，显示其与基体间有一定的取向关系，应为时效时析出的 MgZn 第二相颗粒。

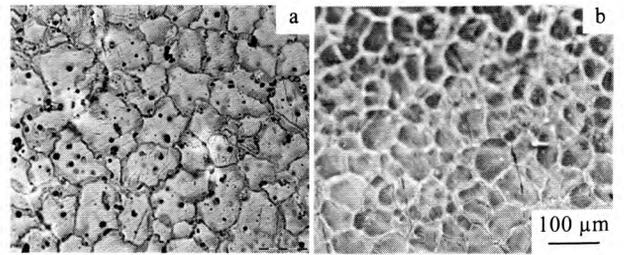


图 1 两种材料铸态均匀化退火组织

Fig.1 Optical micrographs of the as-cast samples after annealing: (a) 1#, and (b) 2#

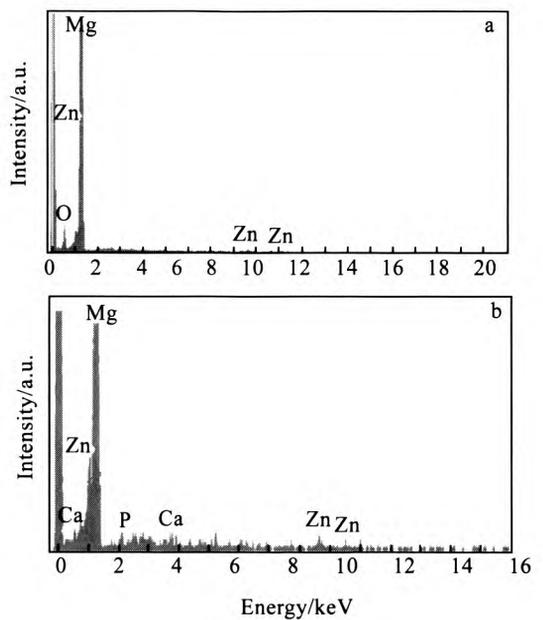


图 2 2#复合材料的能谱图

Fig.2 EDS spectra of the grain (a) and grain boundary (b) of the as-cast 2# composite after annealing

表 1 给出了两种实验材料的抗拉强度、弹性模量、延伸率以及维氏硬度等力学性能数据。比较两种实验材料的力学性能不难发现，加入纳米 HA 的复合材料的强度、硬度和塑性较 Mg-3Zn-0.8Zr 合金均有一定程度的提高。

2.2 材料在模拟体液(SBF)中的腐蚀

图 4 给出了挤压、时效后两种实验材料在模拟体液中浸泡不同时间的表面形貌。3 d 后，两种试样表面均出现了龟裂。不同的是 1#试样(图 4a)的腐蚀裂纹较 2#(图 4d)深且宽。浸泡 10 d 后，2#试样(图 4e)表面裂纹无加深加宽倾向，并保有完整的表面。1#试样(图 4b)表面已有局部脱落并形成腐蚀坑，破坏了试样表面的完整性。浸泡 20 d 后，1#试样(图 4c)表面已被完全

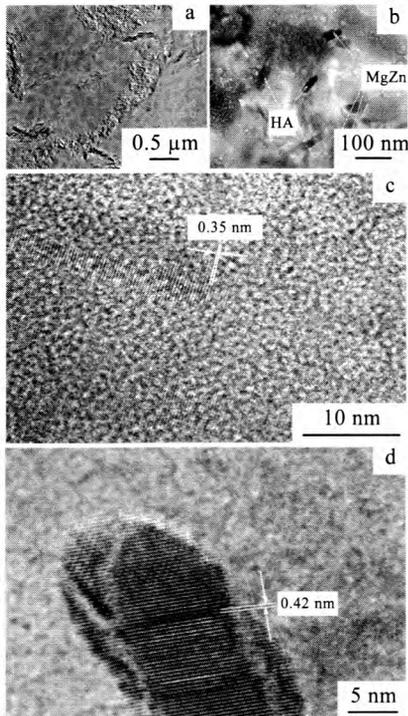


图 3 2#试样挤压、时效后的透射电子显微镜照片

Fig.3 TEM images of 2# sample after extruding and aging: (a) grains of the alloy matrix, (b) the second phases distributed in the alloy matrix, and (c, d) high resolution of second phases

表 1 1#试样和 2#试样挤压、时效后的力学性能数据

Table 1 Data for mechanical properties of sample 1# and sample 2# after extruding and aging

Sample	UTS/MPa	Elastic modulus/GPa	Elong/%	HV/×10 MPa
1#	315	66.88	18.80	64.7
2#	325	67.42	20.98	65.7

破坏，表皮脱落形成了大量的腐蚀凹坑。而 2#试样表面前期的裂纹有变窄的倾向(图 4f)，且表面明显可见一层白色的沉淀物。其能谱分析(图 5)显示，此为含 P、Ca 的化合物，说明材料中的纳米 HA 起到了诱导 Ca、P 沉积的作用，增加了材料的生物活性。

随浸泡时间增加，两种材料的失重均呈增大趋势，且失重量逐渐趋缓(图 6a)。在相同时间段，1#试样的失重明显高于 2#试样。相应地，二者的腐蚀速率也呈相同的变化趋势(图 6b)。特别在初始阶段，1#试样的腐蚀速率约为 2#试样的 3 倍。随着浸泡时间的延长，两种材料的腐蚀速率均趋于平缓。大约在浸泡 10 d 后，二者的腐蚀速率分别稳定在 2.5×10^{-3} mm/d 和 5.0×10^{-3} mm/d，即：添加 1% n-HA 使 Mg-Zn-Zr 合金的腐蚀速率大约降低了 50%。

2.3 电化学测试结果

图 7 为两种实验材料在模拟体液中的电化学极化曲线。通常，阴极极化曲线表征阴极析氢情况，阳极

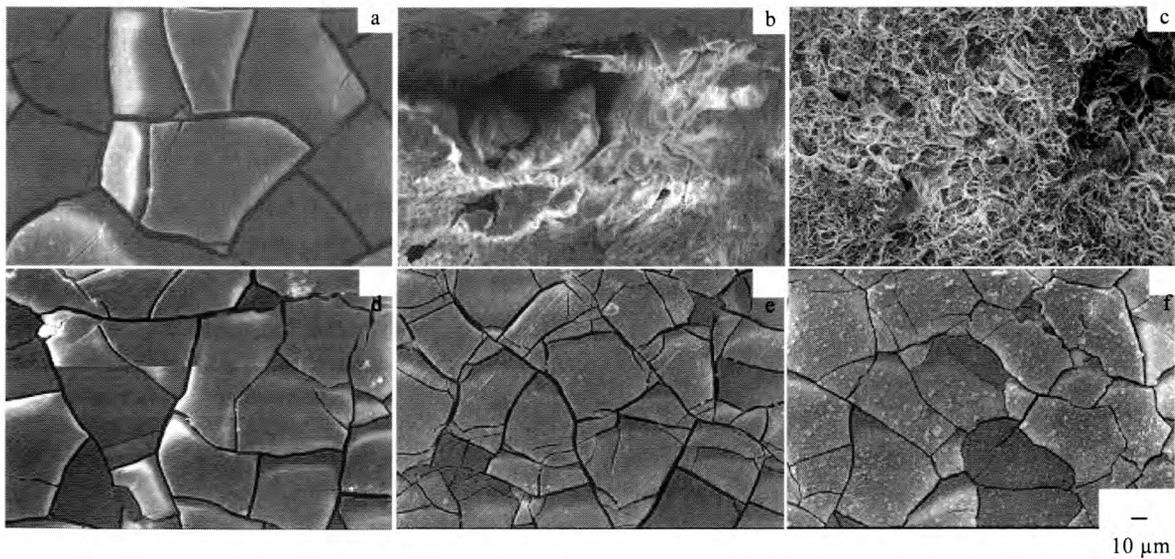


图 4 挤压、时效后 1#(a, b, c)、2#(d, e, f)材料在模拟体液中浸泡 3 d(a, d), 10 d(b, e), 20 d(c, f)的表面形貌

Fig.4 SEM morphologies of sample 1# (a, b, c) and sample 2# (d, e, f) after extruding and aging immersed in the SBF for 3 d (a, d), 10 d (b, e), and 20 d (c, f)

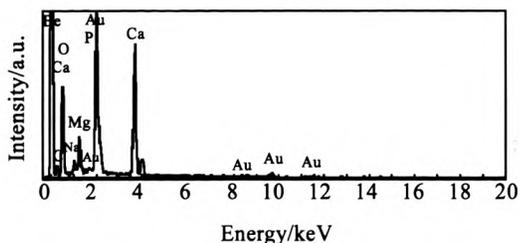


图 5 挤压、时效后 2#试样在模拟体液中浸泡 20 d 的表面能谱图

Fig.5 EDS spectrum of the sample 2# after extruding and aging immersed in the SBF for 20 d

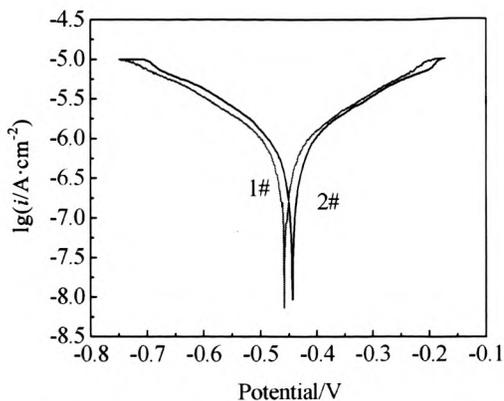


图 7 挤压、时效后 1#试样和 2#试样在模拟体液中的极化曲线

Fig.7 Polarization curves of samples 1# and samples 2# after extruding and aging immersed in the SBF

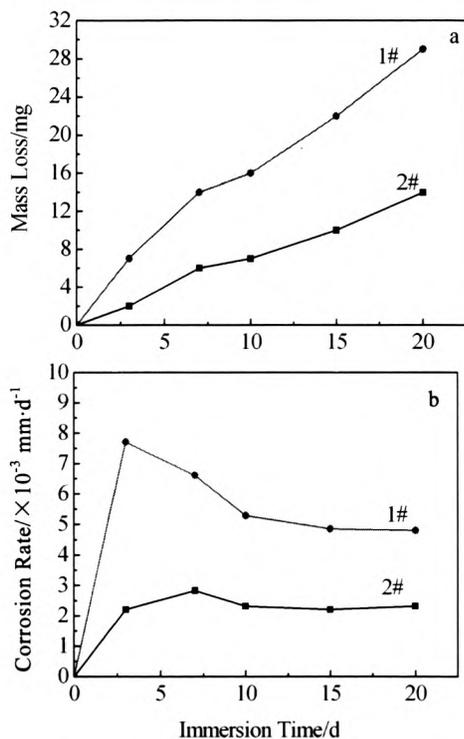


图 6 挤压、时效后 1#试样和 2#试样在模拟体液中的失重及腐蚀速率曲线

Fig.6 Mass loss (a) and corrosion rate (b) of sample 1# and sample 2# after extruding and aging immersed in the SBF as a function of time

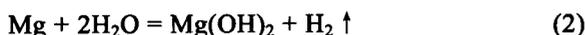
极化曲线反映镁合金的腐蚀情况。在极化曲线中腐蚀电位越高，腐蚀电流密度越小，则材料的腐蚀速率也就越小。从图中可以看出，2#试样的开路电位要比 1#试样高，计算得 1#试样与 2#试样的腐蚀电流密度分别为 $1.034 \times 10^{-5} \text{ A} \cdot \text{cm}^{-2}$ 和 $0.701 \times 10^{-5} \text{ A} \cdot \text{cm}^{-2}$ 。由此可知，2#试样在 SBF 中的耐腐蚀性优于 1#试样。这与材料在 SBF 中腐蚀得到的结果一致，显示了纳米 HA 颗粒对提高 Mg-Zn-Zr 合金抗腐蚀能力有益。

2.4 讨论

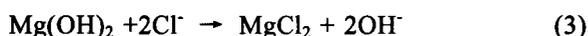
在镁基体中加入微米尺度的增强体可以提高复合材料的拉伸强度，但塑性会下降^[8,9]，不能满足血管支架的加工要求。S. F. Hassan^[10]的研究显示，纳米颗粒增强的 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Mg}$ 复合材料强度和延展性同时增加。本研究在镁合金中加入 n-HA，所得复合材料的抗拉强度提高了 10 MPa，塑性提高了 2.18%。尽管这一增加并不十分显著，但确实显示了纳米 HA 颗粒增强、增韧的效果。HA 具有与镁相同的六方结构，但其晶格常数 ($a_1=a_2=a_3=0.9432 \text{ nm}$, $c=0.6881 \text{ nm}$) 远大于镁，凝固时不可能像 Zr 那样成为异质核心促进初生 $\alpha\text{-Mg}$ 形核，只能积聚在晶界，有效地限制晶粒长大，起均匀和细化晶粒作用(图 1a, 1b)。在经过大挤压比的挤压后材料的晶粒显著细化，几乎达到纳米尺度(图 3a)，由 Hall-Petch 经验式可知，材料的强度必然会提高。同时，均匀分布于晶界的 n-HA 颗粒可成为位错运动的有效障碍，进一步提高材料强度。这可能也是本实验材料尽管锌含量低于 ZK60 合金，但强度却与之相当的原因。此外，两种实验材料的延伸率较高也与挤压后材料晶粒细化密切相关。因为晶粒越细小，裂纹形成的几率就越低，且裂纹一旦形成，其扩展时需多次改变方向而消耗更多的能量，所以，具有细晶粒组织的材料有利于获得高的塑性。对比两种实验材料的塑性，Mg-3Zn-0.8Zr-1HA 复合材料的延伸率也有所改善，可能的原因是 n-HA 均匀分布于基体晶界，改变了晶界应力场，从而激活了镁合金中的非基面滑移系，导致晶界滑移，使材料的塑性提高。当然，纳米颗粒增塑机制的深入探讨还有待今后继续进行。王小平^[11]等通过有限元分析了单元闭合型与单元开放型血管支架在扩

张过程中材料的应变, 分别为20.4%和18.5%。显然, 添加了n-HA颗粒的复合材料能够满足血管支架行使功能时的应变要求。

从两种材料在 SBF 中的腐蚀结果可知, 1#试样与 2#试样 20 d 的平均腐蚀速率分别为 1.8 mm/a 和 0.75 mm/a, 均比 Witte F 等^[12]采用粉末冶金方法制得的微米级的 HA/AZ91D 复合材料 3 d 的腐蚀速率(2.0~3.2 mm/a)低, 这可能与两种实验材料的晶粒细小有密切的关系。在经过热挤压和人工时效后, 材料的晶粒均显著细化, 而合金的晶粒越细小, 组织和成分越均匀, 基体与第二相构成的微电偶电池的活性就越小, 基体腐蚀状态的差异也就会越小^[13]。Mg-3Zn-0.8Zr-1HA 复合材料中只添加了 1%的 n-HA 颗粒, 其在相同状态下的腐蚀速率却仅为 Mg-3Zn-0.8Zr 合金的 42%。以往的研究^[14]表明, 镁基材料在 SBF 中的腐蚀降解实际上是镁与水之间的电化学反应:



由式(2)可知, 反应产物为 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 和氢气。由于两种实验材料均具有接近纳米级的细小颗粒, 在浸入 SBF 初期, 暴露的金属镁与水反应生成含水的氢氧化镁薄膜($\text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), 这层膜对阻挡 SBF 向基体的渗入和 Mg 向表面的扩散均起到了一定的作用。因此, 图 4a、4d 所示 1#、2#试样在 SBF 中浸泡 3 d 后表面显示出均匀腐蚀的特性。图中的裂纹是试样干燥后表面 $\text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 层脱水造成的。1#试样表面裂纹宽, 表明其 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 层较 2#试样厚, 即在相同条件下 2#试样的腐蚀速度较慢。在这一时期 2#试样中 n-HA 的作用体现在抑制了基体 Mg 通过晶界的扩散, 从而降低了腐蚀速率。随着浸泡时间的延长, SBF 中的酸根离子不断扩散并吸附在 $\text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 层表面, 其中 Cl^- 离子的作用是破坏性的:



由于 MgCl_2 是水溶性的, 因此这一反应破坏了 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 膜的完整性, 在其表面形成蚀坑。且 MgCl_2 一旦形成即溶于 SBF, 重新电离成 Cl^- 离子, 保持 SBF 中 Cl^- 离子浓度的恒定, 使反应(3)一旦发生就会持续不断地进行, 即镁合金表面 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 的溶解大于其重新形成, 点蚀位点不断增多, 并向纵深发展, 从而加速了合金的腐蚀。正是由于这一原因, Mg-3Zn-0.8Zr 合金在 SBF 中浸泡 10 d 后表面出现了深度蚀坑(图 4b), 并随浸泡时间的延长蚀坑连接成片, 使表面 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 保护层完全脱落(见图 4c)。与此相反, 从图 4e、4f 所示 2#试样的腐蚀表面形貌照片中, 不仅未见点蚀坑, 而且还有 Ca、P 沉积层形成, 这完全是合金中添加纳米 HA 所起的作用。正如图 4d 所示, 2#试样浸泡初期表面也形成

了均匀的 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 腐蚀层, 随着浸泡时间的增加, SBF 中的 Cl^- 、 CO_3^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 OH^- 以及 Ca^{2+} 离子等均会扩散至材料表面, 并试图通过晶界等结构缺陷向材料内部扩散。此时, 均匀分布于晶界的 n-HA 颗粒对与其组成相同的 PO_4^{3-} 、 OH^- 以及 Ca^{2+} 离子的吸附能力必定大于 Cl^- 离子。这样, 在 Cl^- 离子与材料表层 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 膜反应的同时, 在晶界处由纳米 HA 诱导的 Ca、P 化合物的沉积也在进行, 并随着时间延长逐渐覆盖试样表面, 形成新的保护层(图 4f), 防止了点蚀的发生, 也就有效地降低了腐蚀速率。显然, 通过合金中 n-HA 的加入量来调控 n-HA/Mg-Zn-Zr 复合材料的降解速率是可行的, 这有待进一步的研究探讨。

3 结 论

添加 1%纳米 HA 能抑制 Mg-3Zn-0.8Zr 合金中晶粒长大, 使复合材料的抗拉强度和延伸率较基体合金分别增加 10 MPa 和 2.18%; 可显著改善 Mg-3Zn-0.8Zr 合金的耐腐蚀性能, 腐蚀速率比基体合金降低 50%, 电化学测试的腐蚀电流密度下降 30%; 提高了 Mg-3Zn-0.8Zr 合金抗点蚀能力, 复合材料表面只形成均匀腐蚀, 并可促进体液中钙磷离子沉积在材料表面形成钙磷保护层。

参考文献 References

- [1] Yang Dazhi(杨大智), Qi Min(齐民). *Development Strategy Seminar of Applied Biomaterials*(应用生物材料的开发战略报告)[R]. Chengdu: Sichuan University, 2004
- [2] Stack R S, Califf R M, Philips H R et al. *Am J Cardiol*[J], 1988, 62(10): 3
- [3] Xiao Yueyong(肖越勇), Zhang Jinshan(张金山), Cui Fuzhai(崔福斋). *China J Radiol*(中华放射学杂志)[J], 2003, 37(11): 1036
- [4] Ambat R, Aung N N, Zhou W. *Applied Electrochemistry*[J], 2000, 30(7): 865
- [5] Heublein B, Rohde R, Kaese V et al. *Heart*[J], 2003, 89(6): 651
- [6] Liu Debao(刘德宝), Chen Mingfang(陈民芳), Wang Xiaowei(王晓伟). *Rare Metal Materials and Engineering* (稀有金属材料与工程)[J], 2008, 37(12): 2201
- [7] Chen M F, Tan J J. *Applied Surface Science*[J], 2008, 254(9): 2730
- [8] Gupta M, Lai M O, Saravananathan D. *Journal of Materials Science*[J], 2000, 35(9): 2155
- [9] Zhang Z, Chen D L. *Scripta Mater*[J], 2006, 54: I321
- [10] Hassan S F, Gupta M. *Materials Science and Engineering*[J],

2005, A 392: 163

28(13): 2163

- [11] Wang Xiaoping(王小平), Jiao Yanpeng(焦延鹏), Cui Fuzhai (崔福斋). *Machine Design and Research*(机械设计与研究)[J], 2007, 23(5): 59
- [12] Witte F, Feyerabend F, Maier P *et al. Biomaterials*[J], 2007, 28(13): 2163
- [13] Ballerini G, Bardi U, Bignucolo R *et al. Corrosion Science*[J], 2005, 47(9): 2173
- [14] Song G L, St John D. *Journal of Light Metals*[J], 2002, 2(1): 1

Effects of Nanohydroxyapatite Addition on Properties of Mg-Zn-Zr Alloy for Biodegradable Intravascular Stents

Wang Xiaowei¹, Chen Minfang^{1,3}, You Chen^{1,4}, Liu Debao¹, Wei Jun²

(1. Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China)

(2. Singapore Institute of Manufacturing Technology, 71 Nanyang Drive, 638075 Singapore)

(3. Tianjin Key Laboratory of Photoelectric Materials and Devices, Tianjin 300384, China)

(4. Key Laboratory of Display Materials and Photoelectric Devices, Ministry of Education, Tianjin 300384, China)

Abstract: To explore biodegradable intravascular stents, Mg-3Zn-0.8Zr-1HA composite (mass fraction, similarly hereinafter) and Mg-3Zn-0.8Zr alloy were prepared to investigate the effects of nanohydroxyapatite (n-HA) on the mechanical and biodegradable properties of Mg-3Zn-0.8Zr alloy. Results indicate that the n-HA particles are distributed uniformly in the matrix, so the grains of the matrix are refined, and the ultimate tensile strength and elongation are increased. The immersion tests in the simulated body fluid (SBF) show that the surface morphologies of the two kinds of materials are quite different as the immersion time is prolonged. After immersion for 20 d, the surface of the composite with n-HA is still perfect and covered with Ca and P, while a lot of pitting occurs on the surface of Mg-3Zn-0.8Zr alloy. The electrical current densities of the composite and the alloy are $0.701 \times 10^{-5} \text{ A} \cdot \text{cm}^{-2}$ and $1.034 \times 10^{-5} \text{ A} \cdot \text{cm}^{-2}$ respectively, which demonstrates that the corrosion resistance of the Mg alloy is significantly improved by the addition of nanohydroxyapatite powders.

Key words: Mg-Zn-Zr alloy; nanohydroxyapatite (n-HA); biodegradable; simulated body fluid (SBF); electrochemistry

Corresponding author: Wang Xiaowei, Candidate for Master, School of Materials Science and Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, P. R. China, E-mail: xiaowei8411@126.com; Chen Minfang, Professor, Tel: 0086-22-60215845, E-mail: mfchen@tjut.edu.cn