

钛铌锆钽合金可促进兔肱骨干横骨折的愈合

杨铁威¹, 刘欣伟², 柳云恩³, 张玉彪³, 周大鹏², 项良碧² (1辽宁医学院研究生院, 辽宁省锦州市 121001; 解放军沈阳军区总医院, 2骨科, 3全军重症战创伤实验室, 辽宁省沈阳市 110016)

文章亮点:

1 国内生物医用β钛合金的材料学研究虽然刚刚起步, 但已受世界瞩目, 国内对钛铌锆钽(Ti-Nb-Ta-Zr)合金的研究已取得一定的成绩, 其性能已达到国际低模量钛合金研究的先进水平, 弹性模量低至40 GPa, 基本与皮质骨的弹性模量相当, 而强度达到800-900 MPa, 其组成元素对人体无毒害作用, 从力学特性来讲, 优于现有所有的骨科植入物(钢板、螺丝钉、髓内钉、人工关节等)。

2 实验将钛铌锆钽合金作为植入材料, 应用于兔肱骨骨折的应力遮挡和骨生物电实验性观察, 由于钛铌锆钽合金材料在元素组成、弹性模量方面存在优势, 故与传统钢板材料相比表现更加优越的抗拉伸、抗压、抗剪切等生物力学特性, 可满足临床应用中上骨折内固定后患者早期负重的要求, 从而利于患者早期康复。

关键词:

生物材料; 骨生物材料; 钛合金; 骨折; 骨生物电; 应力遮挡; 实验研究

主题词:

钛; 合金; 肱骨骨折

摘要

背景: 传统钢板的金属元素组成对人体存在潜在风险, 中国自主研发的钛铌锆钽合金, 其元素组成不存在致毒风险, 具有低弹性模量和高强度等特点, 为新型金属内植物的选择提供了新的思路。

目的: 探讨钛铌锆钽合金对兔骨折端骨愈合的影响。

方法: 锯断实验兔双侧肱骨干, 其中一侧植入钛铌锆钽合金, 作为实验组; 另一侧植入普通钢板, 作为对照组。术后28, 56, 84, 112 d测试应力遮挡率; 骨折前、骨折后、接骨器手术后即刻及术后的第14, 28, 56, 84天测定骨折端骨生物电位; 术后7, 14, 28, 56 d对标本苏木精-伊红染色后在光镜下观察组织学变化。

结果与结论: 实验组各时间点应力遮挡率低于对照组($P < 0.01$)。与骨折建模前相比, 骨折后两组的骨生物电位为负数, 行内固定后可见电位降低, 实验组较对照组降低更为明显($P < 0.05$), 实验组术后始终保持负电位且波动较小。术后56 d, 实验组骨折端可见骨性连接形成, 哈佛氏管重建较好, 骨小梁排列有序且与骨轴向较为平行; 对照组骨折端可见编织骨, 骨小梁排列较实验组无序, 皮质骨部分骨吸收。表明钛铌锆钽合金可促进骨折愈合。

杨铁威, 刘欣伟, 柳云恩, 张玉彪, 周大鹏, 项良碧. 钛铌锆钽合金可促进兔肱骨干横骨折的愈合[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(52):8382-8386.

Zirconium-titanium-niobium-tantalum alloys promote humeral shaft fracture healing of rabbits

Yang Tie-wei¹, Liu Xin-wei², Liu Yun-en³, Zhang Yu-biao³, Zhou Da-peng², Xiang Liang-bi² (1Graduate School, Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China; 2Department of Orthopedics, 3PLA Laboratory of Severe Battle Trauma, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110016, Liaoning Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Metal elements of traditional steel plates have a potential risk to the human body. Zirconium-titanium-niobium-tantalum alloy independently developed in China has some advantages such as no toxic hazard, low elastic modulus and high strength, and it provides a new train of thought for new metal implants.

OBJECTIVE: To study the effect of zirconium-titanium-niobium-tantalum alloy on bone healing of rabbit fracture end.

METHODS: Rabbit bilateral humeral shafts were sawed and implanted with zirconium-titanium-niobium-tantalum alloy (experimental group) and ordinary steel plate (control group), respectively. At postoperative 28, 56, 84, 112 days, stress shielding rate was tested. The biological potential of fracture end was determined before and after fracture, immediately, 14, 28, 56, 84 days after surgery. Hematoxylin-eosin staining was performed to observe histological changes of samples at 7, 14, 28, 56 postoperative days under light microscope.

RESULTS AND CONCLUSION: The stress shielding rate at each time point was lower in the experimental group than the control group ($P < 0.01$). After modeling of fracture, the bone biological potential was negative in the two groups; after internal fixation, the electric potential in the experimental group was reduced more significantly than that in the control group ($P < 0.05$). The experimental group always maintained the negative potential that exhibited less fluctuation after surgery. At 56 days after surgery, bone union was visible at the fracture end of the experimental group, the Haversian canal was reconstructed successfully, and the trabecular bone was orderly

杨铁威, 男, 1979年生, 辽宁省沈阳市人, 辽宁医学院研究生院在读硕士, 医师, 主要从事骨与关节损伤方向基础与临床研究。

通讯作者: 项良碧, 主任医师, 博士生导师, 解放军沈阳军区总医院骨科, 辽宁省沈阳市 110016

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.52.004
<http://www.crter.org>

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2014)52-08382-05

稿件接受: 2014-11-17

Yang Tie-wei, Studying for master's degree, Physician, Graduate School, Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Corresponding author: Xiang Liang-bi, Chief physician, Doctoral supervisor, Department of Orthopedics, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Accepted: 2014-11-17

arranged parallel to the bone axis; while in the control group, woven bone tissues were visible at the fracture end, the woven bone, the trabecular bone was in disorder, and the cortical bone was partially absorbed. These findings indicate that the zirconium-titanium-niobium-tantalum alloy can promote fracture healing.

Subject headings: titanium; alloys; humeral fractures

Yang TW, Liu XW, Liu YE, Zhang YB, Zhou DP, Xiang LB. Zirconium-titanium-niobium-tantalum alloys promote humeral shaft fracture healing of rabbits. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(52):8382-8386.

0 引言 Introduction

战争、交通事故、工伤、运动创伤、疾病和自然灾害等原因造成的骨折、骨缺损和骨丢失伤患者全世界每年高达几百万。国际骨科修复器材以147亿美元的年销售额约占世界医疗器械产业年销售额的1/10,且年增长率高达26%。美国每年的骨修复手术近100万例,约80%需要植入人工材料。而当前骨修复生物医用材料及制品相对巨大的市场需求则显出品规格不全,数量不足,材料成分差强人意,不能满足医疗和社会的需要。

钛合金是目前在人体骨骼修复领域应用广泛的金属材料,根据钛合金类型(α , $\alpha+\beta$, β),一般可将生物医用钛合金的应用和发展分为3代,第一代以纯钛和Ti-6Al-4V为代表,该合金弹性模量高(约110 GPa),是至今使用最广泛的外科植入材料,但所含的铝(Al)和钒(V)均为生物毒性元素,长期使用会对人体造成损害^[1-4];第二代以Ti-5Al-2.5Fe和Ti-6Al-7Nb为代表的 $\alpha+\beta$ 型合金,与第一代具有相似的力学性能,虽然含有毒元素钒(V),但与第一代比较减少了有毒元素铝(Al),目前也应用于外科领域;进入20世纪90年代初期,第三代 β 型钛合金作为医用材料得到了深入研究,与前两代相比,添加了对人体无毒性或毒性低过渡元素(如Nb、Mo、Ta、Zr、Sn等)的 β 型钛合金具有更低的弹性模量,更高的拉伸强度、断裂韧性,更好的耐磨损性能、超弹性及形状记忆效应等特性,从而成为 β 型钛合金中研究的热点。钛铌钽锆(Ti-Nb-Ta-Zr)合金是近年来中国自主研发的新型钛合金,为国际上最新研制成果^[5],弹性模量低至40 GPa,优于国外同类产品,基本与皮质骨的弹性模量相当,而强度达到800-900 MPa,其组成元素对人体无毒害作用,若应用于临床将明显优于现有所有的骨科植入物(钢板、螺丝钉、髓内钉等)。

本实验中结合骨的解剖特点,研制了适用于骨折内固定的植入器械,并进行应力遮挡率、骨生物电测试及组织学观察。

1 材料和方法 Materials and methods

设计: 同体对照动物实验。

时间及地点: 于2013年10月至2014年6月在解放军沈阳军区总医院全军重症战创伤实验室完成。

材料: 钛铌钽锆(TiNbZrTa) β 钛合金,由上海交通大学金属基重点实验室提供,采用真空自耗熔炼技术熔炼钛铌钽锆 β 钛合金,设计铌元素的含量范围为22%-35%,利用

原有内固定植入物设计方案的基础,设计并制作新型钛铌钽锆钽骨折内固定器;2%戊巴比妥钠由解放军沈阳军区总医院药剂科提供;WE-300B型液晶显示液压万能试验机由长春力学实验机研究所提供;手术器械由解放军沈阳军区总医院手术室提供;四孔钢板(山东威高医疗器械有限公司)。

实验动物: 选取4-6月龄健康雄性新西兰兔65只,体质量3.3-4.3 kg,由沈阳化工研究院国家新药(沈阳)安全评价中心提供,许可证号为SYXK(辽)2013-0003。

实验方法:

建模及分组: 取兔63只,2%戊巴比妥钠20-30 mg/kg行兔耳缘静脉麻醉,常规麻醉、消毒、铺单后,随机选择一侧肱骨作为实验组,常规解剖并显露肱骨干中段后,锯断肱骨干,再将复位骨折后用钛铌钽接骨器固定;对侧作为对照组,常规解剖并显露肱骨干中段后,锯断肱骨干,复位骨折后用4孔钢板固定。术后伤口外涂头孢拉定粉末,肌注青霉素 16×10^4 U/d,共3 d。待麻醉苏醒后,将兔分笼饲养,术区以安尔碘消毒,1次/d,肢体不进行任何外固定。

主要观察指标:

应力遮挡率测定: 分别在术后28, 56, 84, 112 d时间点各随机取5只兔处死,将双侧兔肱骨进行解剖并完整取出,保留内固定装置,将肱骨远端与近端磨平,置于WE-300B型液晶显示液压万能试验机加载座上,进行轴向载荷加压,设定加载速度0.1 mm/min,极限载荷为300 N,反复加载3次,应力-应变曲线于万能试验机电脑终端显示并存储。另取2只兔以同法解剖肱骨不予建模作同样测试,以做出基准曲线,按公式计算应力遮挡率=(1-固定应力/未固定应力)%,应力=弹性模量 \times 应变。

测骨生物电位: 测定骨折前、骨折后、接骨器术后即刻及术后第14, 28, 56, 84天骨电位,每个时间点5只。方法参考改良的Friedenberg法^[6]。测量的探头为塑料电极,通过玻璃管与参考电极联接,琼脂生理盐水注入玻璃管内,参考电极与示波器进行联接。动物麻醉成功后,将其上肢置于水平位上,电位测量点为骨折端处,将肘关节作为参考点。分别于骨折端的后内、前内侧各测定3次,计算平均值。

苏木精-伊红染色观察: 术后第7, 14, 28, 56天各随机抽取2只兔处死,解剖方法同前,依次进行肱骨骨折端骨进行中性的甲醛固定,然后进行脱钙,脱钙后进行病理取材、脱水、包埋和切片,在苏木精-伊红染色完成后于光镜下观察组织学变化。

表3 实验组与对照组术后不同时间点的骨生物电测量

组别	骨折前	骨折后	术后即刻	术后 14 d	术后 28 d	术后 56 d	术后 84 d	F	P
实验组	1.43±0.61	-2.44±0.68	-7.82±1.22	-5.61±2.81	-5.42±1.81	-5.25±2.91	-5.40±1.91	7.123	0.002
对照组	1.48±0.51	-2.49±0.75	-7.93±1.25	-7.72±2.91	-5.19±2.52	-2.68±0.72	-1.40±0.69	8.425	< 0.001
F	4.123	1.012	2.101	1.956	1.456	5.523	6.123		
P	0.02	0.125	0.09	0.114	0.118	< 0.001	< 0.001		

表1 实验组与对照组术后不同时间点的应力遮挡率

组别	28 d	56 d	84 d	112 d	F	P
实验组	29.0±0.3	28.8±0.2	35.4±0.5	33.4±0.7	8.123	0.002
对照组	84.5±6.2	82.7±4.3	78.1±3.2	75.9±4.6	10.135	< 0.001
F	15.231	14.325	12.456	13.214		
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		

表4 骨生物电的重复测量方差分析

Table 4 Repeated measure analysis of variance of bone bioelectricity

差异来源	F	P
时间主效应	11.234	< 0.001
组别主效应	13.245	< 0.001
时间*组别交互作用	9.412	< 0.001

统计学分析: 采集到的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 以SPSS 16.0统计学软件进行重复测量方差分析, 存在交互作用时进行简单效应分析, $P < 0.05$ 认为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 65只兔均进入结果分析。

2.2 应力遮挡率

应力遮挡率在测量时间的简单效应分析(表1): 实验组术后28-84 d, 应力遮挡率维持较低水平, 自术后84 d开始, 应力遮挡发生了增加, 但基本都维持在40%水平以下; 在对照组中, 术后84 d之前, 应力遮挡率一般能够处于80%以上, 随着骨愈合的进程, 应力遮挡率有所下降, 但仍保持在较高水平(> 74%)。

应力遮挡率在分组因素的简单效应分析(表1): 各个测试时间点中, 实验组应力遮挡率较对照组低($P < 0.01$)。

重复测量方差分析(表2): 重复测量的结果显示, 时间和分组因素在应力遮挡率上存在交互作用($P < 0.05$), 即分组因素在不同时间点上的效应是不同的。当交互作用显著时, 分析主效应没有实际意义, 应进一步分析简单效应, 即分组因素在不同时间水平的效应、时间因素在不同分组水平的效应。

2.3 骨生物电测定

骨生物电在测量时间的简单效应分析(表3): 术后14 d, 对照组骨生物电位出现升高, 术后56 d基本能够升高到接近正常电位的水平; 实验组术后电位的绝对值波动变化不

表2 应力遮挡率的重复测量方差分析

Table 2 Repeated measures analysis of variance of stress shielding rates

差异来源	F	P
时间主效应	23.496	0.000
组别主效应	15.425	0.000
时间*组别交互作用	8.474	0.006

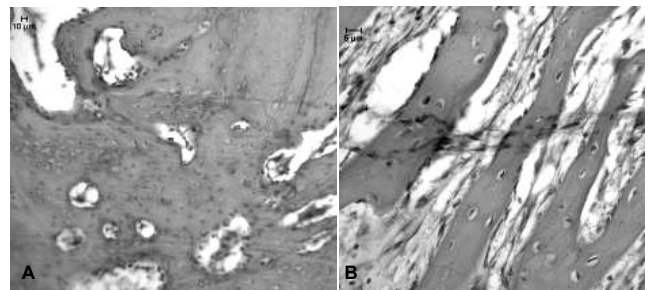


图1 实验组与对照组术后56 d骨折端苏木精-伊红染色(x400)

Figure 1 Hematoxylin-eosin staining of the fracture end in the experimental and control groups at 56 days after surgery (x400) 图注: 图中A为实验组, 骨折端可见骨性连接形成, 哈佛氏管重建较好, 骨小梁排列有序且与骨轴向较为平行; B为对照组, 骨折端可见编织骨, 骨小梁排列较实验组无序, 皮质骨部分骨吸收。

明显, 始终维持在负数水平, 术后84 d在骨折建模处仍然可以测量到较低负骨生物电位值($P < 0.05$)。

骨生物电在分组因素的简单效应分析(表3): 骨折发生后, 两组的电位为负值, 予以内固定后电位降低, 其中对照组骨折前、术后56 d和术后84 d的电位值低于实验组($P < 0.05$), 且在术后56, 84 d更明显。

重复测量方差分析(表4): 重复测量的结果显示, 时间和分组因素在骨生物电上存在交互作用($P < 0.05$), 即分组因素在不同的时间点上的效应是不同的。当交互作用显著时, 分析主效应没有实际意义, 应进一步分析简单效应, 即分组因素在不同时间水平的效应、时间因素在不同分组水平的效应。

2.4 苏木精-伊红染色观察 术后第7天和第14天两组镜下表现较为相似: 术后第7天, 骨折端部位仍以水肿、机化的组织为主; 术后第14天, 肉芽组织形成并逐渐生成纤维结缔组织, 将骨折的两端进行纤维连接。术后28 d, 两组均可见骨内、外膜增生, 新生血管长入, 成骨细胞大量增生, 在骨折端内外形成新骨, 骨折断端间及髓腔内纤维组织逐渐钙化成骨, 在骨折处形成环状骨痂和髓内骨痂; 实验组在部分区域已经可以发现哈佛氏管再通, 骨性组织已

经部分形成; 对照组骨折端未见明显再通的哈弗氏管, 可见较多的结缔组织细胞骨小梁呈无序状态, 以皮质外骨痂连接为主。术后56 d, 实验组骨折端可见骨性连接形成, 哈弗氏管重建较好, 骨小梁排列有序且与骨轴向较为平行; 对照组骨折端可见编织骨, 骨小梁排列较实验组无序, 皮质骨部分骨吸收(图1)。

3 讨论 Discussion

3.1 生物医用金属材料的现状及需求 生物医用材料有多种, 其中金属材料的强度和韧性较高, 具有耐腐蚀、耐磨、可锻性和再现性好, 并且浇铸成型强度不降低等优点。因此, 目前临床应用的植入人体内的不锈钢大部分是奥氏体钢, 常用型号有AIS316、316L和317等, 为了满足高强度的特点, 其弹性模量往往较高, 高弹性模量带来的应力遮挡效应经常导致骨质疏松或再骨折的发生。另外, 这些金属材料中往往含有对人体有潜在毒性的元素如Al、V等。纯钛金属相对密度与人骨相近, 被广泛用于人工牙根、人工下颌骨和颅骨修复等方面, 但纯钛的强度低, 满足不了作为骨科植入对强度的要求, 例如LISS(Less Invasive Stabilization System, LISS)的弹性模量为80 GPa, 但强度比不锈钢小10%, 约为400 MPa, 这点是LISS较为遗憾的地方。钛合金性能较好, 目前已被作为人工关节、钢板、螺钉、椎弓根螺钉、牙托等产品的首选材料。

生物医用钛合金必须同时具备耐腐蚀性、生物相容性、满足应用于人体的生物力学特性等优点方可应用于临床治疗。许多研究发现, 由于植入件直接与人体组织接触, 目前应用的生物医用钛合金材料在接触的人体组织中有金属离子溶出。对于含Al、V、Ni等元素的生物医用合金来说, 虽然采用了表面改性技术、涂层处理等手段显著降低了有毒元素侵入机体造成危害的可能, 但仍然由于有毒元素潜在的毒性作用限制了其长期使用^[7-8]。为此, 为了追求安全性, 对更适用于人体的生物医用金属材料进行研制、开发是十分必要的, 同时具有重要的现实意义和实用价值。

3.2 以β钛合金为植入材料前景广阔 钛合金是目前在人体骨骼修复领域广泛应用的金属材料, 根据钛合金类型(α, α+β, β), 一般可将生物医用钛合金的应用和发展分为3代, 第一代以纯钛和Ti-6Al-4V为代表, 是至今使用最广泛的外科植入材料, 但所含的Al和V均为生物毒性元素, 长期使用会对人体造成损害^[9]; 第二代以Ti-5Al-2.5Fe和Ti-6Al-7Nb为代表的α+β型合金, 目前也应用于外科领域; 第三代β型钛合金作为医用材料得到了深入的研究, 具有更低的弹性模量、更高的拉伸强度、断裂韧性, 更好的耐磨损性能、超弹性及形状记忆效应等特性^[10-12], 从而成为β型钛合金中研究的热点^[13-15]。在不含毒性元素β型钛合金的研究中, 美国Clemson大学的H.J. Rack教授研究的Ti-35Nb-5Ta-7Zr合金^[16], 其弹性模量最低为55 GPa, 接近皮质骨的弹性模量, 强度为530 MPa。日本丰桥科技

大学的M. Niinomi教授小组开发出具有较低弹性模量的Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr合金, 其耐磨性和力学性能都接近于Ti-6Al-4V合金^[17]。

国内生物医用β钛合金的材料学研究虽然刚刚起步, 但已受世界瞩目, 国内对Ti-Nb-Ta-Zr合金的研究已取得一定的成绩, 其性能已达到国际低模量钛合金研究的先进水平^[18-21], 弹性模量低至40 GPa, 基本与皮质骨的弹性模量相当, 而强度达到800-900 MPa, 其组成元素对人体无毒害作用, 从力学特性来讲, 优于现有所有的骨科植入物(钢板、螺丝钉、髓内钉、人工关节等), 在未来具有广阔的开发空间和应用前景。

3.3 钛铌锆钽合金在降低应力遮挡效应及促进骨折愈合方面存在优势 应力遮挡效应是指由于固定材料的力学分流, 对骨骼造成强度降低及愈合延迟等生物学影响。在本实验中, 钛铌锆钽合金对实验性兔胫骨骨折应力遮挡效应明显低于对照组, 并始终维持在40%以下, 对照组应力遮挡率保持在80%以上, 随着骨愈合的进程, 应力遮挡率有所下降, 但仍保持在较高水平。作者认为, 钢板弹性模量是人体骨弹性模量10-30 GPa的近10倍, 没有解决植入器械和骨组织间的应力匹配与传递问题, 无法消除应力遮挡效应, 故临床应用中发生钢板因松动而导致失效的风险较高; 另外, 即使骨折愈合, 由于应力遮挡效应往往伴随骨折部位的骨质疏松, 增加了再骨折的风险, 延长了患者恢复正常生活的时间。而应用钛铌锆钽合金作为植入材料, 从生物力学的角度来讲将避免以上缺点。

骨折建模后出现生物电位变负是一种骨折后的正常反应。在以往的研究中, 若骨折不予固定, 这种负电位状态将自峰值逐渐下降至正常水平, 而骨折端生物电的绝对值水平及变化幅度是一种影响骨折愈合的因素, 即骨折端持续、稳定、较高的负电位水平将有利于骨折端的骨愈合。在本实验中观察到, 实验组骨折部负向电位存在于骨折愈合的全过程, 且绝对值较高、相对恒定; 在对照组中, 术后28 d骨折部位生物电位即恢复至接近正常水平, 低于实验组电位水平, 整个过程中生物电位变化幅度较大。作者认为, 钛铌锆钽合金弹性模量低至40 GPa, 基本与皮质骨的弹性模量相当, 其固定方式系弹性固定, 且较钢板显著减小了应力遮挡效应, 利于骨折端形成持续、稳定、相对较高的负电位水平。对照组的骨生物电表现对于骨折端的有利作用相对短暂, 相对不利于骨折端的骨愈合; 实验组能提供稳定、持续的电极稳定性及高电位状态, 这些因素为骨折愈合和骨痂重塑提供了良好的内源性生物电环境, 利于促进骨痂形成, 从而加速骨折愈合。在组织学观察方面, 从另一个角度印证了骨生物电的结果, 术后28 d, 两组均可见骨内、外膜增生, 新生血管长入, 成骨细胞大量增生, 在骨折端内、外形成新骨, 实验组骨折部主要为骨性组织; 对照组骨断端间仍以大量的间充质细胞、成骨细胞、软骨细胞等充填, 骨小梁排列紊乱, 以皮质外骨痂连

接为主。术后56 d, 实验组的骨折端可见骨性连接形成, 哈佛氏管重建较好, 骨小梁排列有序且与骨轴向较为平行; 对照组的骨折端可见编织骨, 骨小梁排列较实验组无序, 皮质骨部分骨吸收。

在本实验中作者认为两组虽然最终均可达到骨愈合的结局, 但骨的内在表现却明显不同, 其原因亦与钛铌锆钽合金弹性模量较低、弹性固定方式相关。可以想象的是, 虽然都是组织学上的骨愈合, 但在再次承受较大外力的情况下, 实验组将体现更加优越的生物力学特性(抗拉伸、抗压、抗剪切), 而这种植入材料的特性将可能满足临床应用中上骨折内固定后患者早期负重的要求, 从而利于患者早期康复。

本实验将钛铌锆钽合金作为植入材料应用于兔肱骨骨折的应力遮挡和骨生物电实验性观察, 由于该材料在元素组成、弹性模量方面存在优势, 故与传统钢板材料相比表现更佳, 为后续的基础及临床应用研究提供了理论依据, 并为该材料在医学专业领域的推广打下一定的基础。

致谢: 感谢导师项良碧教授和刘欣伟老师在学业上给予的精心指导, 感谢解放军沈阳军区总医院重症战创伤实验室的各位老师, 感谢上海交大金属基全国重点实验室王强教授的支持。

作者贡献: 杨铁威进行实验设计, 实验实施为杨铁威、刘欣伟、柳云恩、张玉彪, 实验评估为刘欣伟、项良碧, 资料收集为杨铁威、周大鹏, 杨铁威成文, 项良碧审校, 杨铁威对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 实验过程中对动物处置符合中华人民共和国技术部颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》的规定。

学术术语: 钛铌锆钽合金-是第三代 β 型钛合金, 与前两代相比, 添加了对人体无毒性或毒性低的过渡元素(如 Nb、Mo、Ta、Zr、Sn 等), 具有更低的弹性模量、更高的拉伸强度、断裂韧性, 更好的耐磨损性能、超弹性及形状记忆效应等特性。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Hieda J, Niinomi M, Nakai M, et al. Adhesive strength of medical polymer on anodic oxide nanostructures fabricated on biomedical β -type titanium alloy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*.2014;36:244-251.
- [2] Bărbîntă AC, Luca D, Strugaru SI, et al. New Titanium Alloys Potentially Used for Metal-Ceramic Applications in Medicine. *Key Eng Mater*.2014;587:287-292.
- [3] Nie L, Zhan Y, Hu T, et al. β -Type Zr-Nb-Ti biomedical materials with high plasticity and low modulus for hard tissue replacements. *J Mech Behav Biomed Mater*.2014;29:1-6.
- [4] Xu J, Weng XJ, Wang X, et al. Potential Use of Porous Titanium-Niobium Alloy in Orthopedic Implants: Preparation and Experimental Study of Its Biocompatibility In Vitro. *PLoS One*.2013;8(11):e79289.
- [5] Wei Q, Wang L, Fu Y, et al. Influence of oxygen content on microstructure and mechanical properties of Ti-Nb-Ta-Zr alloy. *Mater Des*.2011;32(5):2934-2939.
- [6] 康庆林, 张春才, 高堂成. 天鹅记忆接骨器对骨折愈合中骨生物电的影响[J]. *中华创伤杂志*, 2004, 20(6):359-362.
- [7] Vahter M, Berglund M, Akesson A, et al. Metals and women's health. *Environ Res*. 2002;A88:145-155.
- [8] Denkhaus AK, Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Crit Rev Oncol Hemato*-2002;(42):35-56.
- [9] Geetha M, Singh AK, Muraliedharan K, et al. Effect of thermomechanical processing on microstructure of a Ti-13Nb-13Zr alloy. *J Alloy Compd*.2001;329(1/2):264-271.
- [10] Kim JI, Kim HY, Hosoda H, et al. Shape memory behavior of Ti-22Nb-(0.5-2.0)O(at%) biomedical alloys. *Mater Trans*.2005;46(4):852-857.
- [11] Zheng YF, Wang BL, Wang JG, et al. Corrosion behaviour of Ti-Nb-Sn shape memory alloys in different simulated body solutions. *Mater Sci Eng A*.2006;438-440(n SPEC ISS): 891-895.
- [12] Sakaguchi R, Niinomi M, Akahori T, et al. Relationships between tensile deformation behavior and microstructure in Ti-Nb-Ta-Tr system alloys. *Mater Sci Eng C*. 2005; 25(3): 363-369.
- [13] Miyazaki S, Kim HY, Hosoda H. Development and characterization of Ni-free Ti-base shape memory and superelastic alloys. *Mater Sci Eng A*.2006;438/440:18-24.
- [14] Kim HY, Sasaki T, Okutsu K, et al. Texture and shape memory behavior of Ti-22Nb-6Ta alloy. *Acta Mater*.2006;54(2): 423-433.
- [15] Zhang LC, Zhou T, Alpay SP, et al. Origin of pseudoelastic behavior in Ti-Mo-based alloys. *Appl Phys Lett*.2005;87(12): 241909.
- [16] Ahmed TA, Long M, Silverstri J, et al. A new low modulus biocompatible titanium alloy. *Titanium 1995, Science and Technology, Birmingham, UK, 1996:1760*.
- [17] Hao YL, Niinomi M, Kuroda, et al. Young's modulus and mechanical properties of Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr in relation to α'' martensite. *Metall Mater Trans A*.2002;33A:3137-3144.
- [18] Wang L, Lu W, Qin J, et al. Microstructure and mechanical properties of cold-rolled TiNbTaZr biomedical β titanium alloy. *Mater Sci Eng A*.2008;490:421-426.
- [19] Wang L, Lu W, Qin J, et al. Texture and superelastic behavior of cold-rolled TiNbTaZr alloy. *Mater Sci Eng A*.2008;491: 372-377.
- [20] Wang L, Lu W, Qin J, et al. Change in microstructures and mechanical properties of biomedical Ti-Nb-Ta-Zr system alloy through cross-rolling. *Mater Trans JIM*.2008;49(8):1791-1795.
- [21] Wang L, Lu W, Qin J, et al. Influence of cold deformation on martensite transformation and mechanical properties of Ti-Nb-Ta-Zr alloy. *J Alloy Compd*.2009; 469:512-518.