

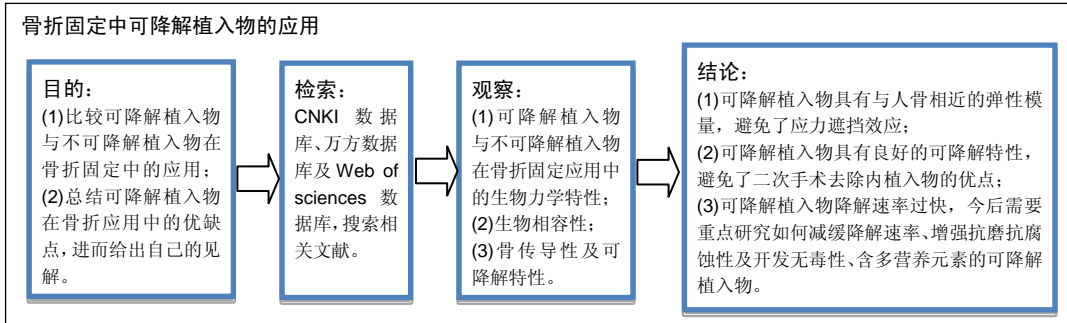
# 可降解植入物在骨折固定中的应用

李俊伟<sup>1,2</sup>, 都承斐<sup>1,2</sup>, 尉迟晨曦<sup>1,2</sup>, 张春秋<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>天津理工大学, 天津市先进机电系统设计与智能控制重点实验室, 天津市 300384; <sup>2</sup>天津理工大学, 机电工程国家级实验教学示范中心, 天津市 300384)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0638

ORCID: 0000-0002-4954-0281(李俊伟)

文章快速阅读:



李俊伟, 男, 1992 年生, 天津市人, 汉族, 天津理工大学在读硕士, 主要从事生物力学研究。

通讯作者: 都承斐, 讲师, 天津理工大学, 天津市先进机电系统设计与智能控制重点实验室, 天津市 300384; 天津理工大学, 机电工程国家级实验教学示范中心, 天津市 300384

中图分类号: R318

文献标识码: A

稿件接受: 2018-06-28



Li Junwei, Master candidate, Tianjin Key Laboratory for Advanced Mechatronic System Design and Intelligent Control, School of Mechanical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China; National Demonstration Center for Experimental Mechanical and Electrical Engineering Education, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China

Corresponding author: Du Chengfei, Lecturer, Tianjin Key Laboratory for Advanced Mechatronic System Design and Intelligent Control, School of Mechanical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China; National Demonstration Center for Experimental Mechanical and Electrical Engineering Education, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China

## 文题释义:

**应力遮挡:** 是指当两种或者多种具有不同刚度的材料共同承载外力时, 具有刚度较高的材料将会承担较多的载荷, 而刚度较低的载荷则只需承载较低的载荷, 即所谓的应力遮挡。

**生物相容性:** 指材料在机体的特定部位引起恰当的反应。根据国际标准化组织会议的解释, 生物相容性是指生命体组织对非活性材料产生反应的一种性能, 一般是指材料与宿主之间的相容性。生物材料植入人体后, 对特定的生物组织环境产生影响和作用, 生物组织对生物材料也会产生影响和作用, 两者的循环作用一直持续, 直到达到平衡或者植入物被去除。

## 摘要

**背景:** 可降解植入物具有良好的生物相容性和骨传导性, 被逐渐应用于颅面重建、前交叉韧带的重建、半月板修复、踝关节骨折治疗、胫骨腓骨骨折等手术治疗中。

**目的:** 通过对比可降解植入物与非降解植入物在骨科骨折中的应用, 总结可降解植入物的优缺点, 并提出自己的见解。

**方法:** 以“可降解螺钉, 可降解板, 骨科, 骨折; biodegradable screws, biodegradable plates, orthopedics, fractures”为关键词, 检索 CNKI 数据库、万方数据库及 Web of sciences 数据库 1960 至 2017 年发表的相关文献, 收集有关可降解植入物在骨科应用的文献, 最终选取 65 篇文章。

**结果与结论:** 无论采用镁合金还是聚乳酸类植入物进行骨科骨折治疗, 均表现出了良好的治疗效果。然而, 可降解植入物自身存在一些不足: 可降解螺钉的降解速率过快, 将导致初始强度的快速丧失, 如何控制可降解螺钉的降解速率与骨生长速率相匹配等, 仍然是一个亟待解决的问题。因此在今后的研究中, 需要重点研究如何减缓降解速率、增强抗磨抗腐蚀性, 以及开发无毒性、含多营养元素的可降解植入物。

## 关键词:

可降解植入物; 可降解板; 可降解螺钉; 骨折; 骨科

## 主题词:

可吸收性植入物; 骨折; 组织工程

## 基金资助:

国家自然科学基金项目(11432016, 11602172)

## Application of degradable implants in fracture fixation

Li Junwei<sup>1,2</sup>, Du Chengfei<sup>1,2</sup>, Yuchi Chenxi<sup>1,2</sup>, Zhang Chunqiu<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>Tianjin Key Laboratory for Advanced Mechatronic System Design and Intelligent Control, School of Mechanical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China; <sup>2</sup>National Demonstration Center for Experimental Mechanical and Electrical Engineering Education, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Degradable implants have good biocompatibility and bone conductivity, which have been gradually applied in surgical craniofacial reconstruction, anterior cruciate ligament reconstruction, meniscus repair, ankle joint fracture treatment, tibia and fibula fracture treatment.

**OBJECTIVE:** To summarize advantages and disadvantages of degradable implants and put forward our own opinions by comparing degradable and non-degradable implants in orthopedic fractures.

**METHODS:** CNKI, WanFang and Web of Science databases were retrieved for relevant articles on the

application of biodegradable implants in orthopedics published from 1960 to 2017. The keywords were “biodegradable screw, biodegradable plate, orthopedics, fractures” in Chinese and English, respectively. Finally, 65 eligible articles were included in result analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Both magnesium alloy and polylactic acid implants have good therapeutic effects in the treatment of orthopedic fractures. However, degradable implants have their own drawbacks. Too fast degradation of the screws will lead to the rapid loss of initial strength. How to control the degradation rate of degradable screws to match the bone growth rate is still an urgent problem to be solved. Therefore, future investigations on how to slow down the degradation rate, enhance anti-wear resistance and develop degradable implants with non-toxicity and carrying multi nutrient elements are warranted.

**Subject headings:** Absorbable Implants; Fractures, Bone; Tissue Engineering

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 11432016, 11602172

## 0 引言 Introduction

作为人体最重要的组成器官之一，骨对人体起着重要支撑和保护作用。在受到外力冲击及结核菌、肿瘤侵袭时，容易产生骨折损伤、骨结核或骨肿瘤等疾病。据统计，在中国这几类患者每年高达300多万例<sup>[1]</sup>。非降解金属植入物具有良好的力学性能，能够实现早期稳定的固定，因此临床上对上述骨科疾病患者常采用非降解金属植入物进行治疗，由于非降解金属植入物弹性模量远大于人骨弹性模量(表1)，因而常导致患处应力遮挡，引发骨质疏松、骨溶解及二次骨折<sup>[2-5]</sup>，除此之外还需要对骨折部位进行二次手术，取出内植入物，这不仅增大了治疗难度、手术并发症风险，同时也给患者增加了身体上的痛苦和经济负担<sup>[6-7]</sup>。为了改善这一状况，近20多年出现了大量可降解骨科植入物，具有良好的生物相容性、骨传导性及可降解特性，可很好地避免上述问题，因此可降解植入物正逐渐被广大临床工作者和患者所接受。现阶段国内外采用的可降解植入物材料主要为聚合物和镁合金，表2、3分别节选了部分聚合物与镁合金植入物应用的历史年表。文章将对近些年可降解骨科植入物的发展历程和临床应用进行综述，并对其将来的发展给出自己的见解和展望。

表1 不同材料植入物与人骨物理性能及力学性能的比较

植入物材料	密度 (g/cm <sup>3</sup> )	弹性模量 (GPa)	压缩屈服强度 (MPa)	断裂韧性 (MPa <sup>1/2</sup> )
人骨	1.8-2.1	3-20	130-180	3-6
镁	1.74-2.0	41-45	65-100	15-40
聚乳酸	1.2-1.3	3-4	-	-
钛合金	4.4-4.5	110-117	758-1 117	55-115
不锈钢	7.9-8.1	189-205	170-310	50-200
Co-Cr合金	8.3-9.2	230	450-1 000	N/A
羟基磷灰石	3.1	73-117	600	0.7

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 由第一作者于2017年8月对CNKI数据库、万方数据库及Web of science数据库进行检索，以“可降解螺钉，可降解板，骨科，骨折，生物力学；biodegradable screws, biodegradable plates, orthopedics, fractures”为关键词进行检索。初次选出的256篇相关文献，针对这256篇文献，由第一、三、四作者再次进行筛选，最终选出65篇文献，进而对其进行分析讨论。

### 1.2 入选标准

**纳入标准:** 查找与可降解螺钉、可降解板、骨科、骨折和生物力学相关的论文及综述。

**排除标准:** 排除重复性和偏离该文主旨的文章。

**1.3 质量评估** 从文章的真实性、重要性、引用率及期刊的知名度4个方面对文章进行评估，进而排除内容价值较低的文章。选用文章大部分为临床应用及生物力学实验，少数为有限元仿真，具有较强的理论依据<sup>[1-60]</sup>。

## 2 结果 Results

### 2.1 不同材料的可降解植入物

**2.1.1 聚乳酸类植入物** 聚乳酸类骨科植入物由于具有良好的机械性能、物理性能、可降解特性及与人骨相近的弹性模量，避免了应力遮挡和二次手术取出内植入物的风险，因而常被作为内植入物应用到临床骨折的治疗中。常见的聚乳酸类骨科植入物有聚乳酸、内消旋乳酸和左旋聚乳酸等。

**聚乳酸:** 聚乳酸作为骨科内植入物应用于临床已有30余年，能够很好地治疗松质骨骨折，同时聚乳酸也是最早作为骨、软骨组织工程支架的材料<sup>[8-9]</sup>。曾飞跃等<sup>[10]</sup>对比了不同材料内植入物固定颌面部骨折的术后疗效，由于聚乳酸微夹板具有可降解特性，能够减少应力遮挡，使得骨早期承受生理性应力，促进骨折的愈合，术后采用聚乳酸微夹板治疗的效果优于其他两组(表4)。对患有下胫腓联合损伤的患者，采用聚乳酸螺钉进行治疗，术后聚乳酸螺钉能够提供足够的疲劳强度和失效强度来修复下胫腓联合损伤<sup>[11]</sup>。赵学寨等<sup>[12]</sup>分别采用聚乳酸螺钉和钛合金拉力螺钉对踝关节骨折患者进行治疗，术后两组治疗效果及愈合时间无显著差别(表5、6)，采用聚乳酸螺钉治疗的患者，前期螺钉具有较高的机械强度，伴随螺钉的降解，应力逐渐转移到骨组织，从而促进骨折愈合与重建，避免了应力遮挡的发生。

**内消旋乳酸:** 采用内消旋乳酸与DL-聚乳酸螺钉、接骨板治疗下颌骨骨折，均可在满足生物力学的原则上促进骨愈合，然而DL-聚乳酸的结晶度高，降解时间长，容易引发异物反应；内消旋乳酸的亲水性较好，具有较高的机械强度，降低了降解时间，提高了骨折固定的安全性。此外，采用内消旋乳酸固定的下颌骨，术后8周新生骨小梁已将骨折断面之间的缝隙充满<sup>[13]</sup>。采用内消旋乳酸植入物进行固定下颌骨骨折，能够提供与钛螺钉

表 2 聚乳酸类植入物应用的历史年表

作者	年限	植入物材料	应用部位	植入对象
Kulkarni RK	1966	左旋聚乳酸缝合线	腹壁部	豚鼠
Bos RRM	1989	左旋聚乳酸螺钉	下颌骨骨折	狗
Suuronen R	1992	左旋聚乳酸螺钉	下颌骨骨折	羊
Partio EK	1992	左旋聚乳酸螺钉、板	踝关节骨折	人
Bessho K	1997	左旋聚乳酸螺钉、板	面部骨折	人
Böstman OM	1998	聚乙交酯-聚乳酸、聚乙交酯、聚乳酸螺钉	踝关节骨折	人
Martinek V	1999	左旋聚乳酸螺钉	前交叉韧带重建	人
Turvey TA	2002	聚乳酸螺钉、板	上、下颌骨骨折	人
Mayberry JC	2003	左旋聚乳酸螺钉、板	肋骨骨折	人
Drogset JO	2005	左旋聚乳酸螺钉	前交叉韧带重建	人
Tominaga K	2006	左旋聚乳酸螺钉、板	髌状突骨折	人
Cilasun U	2006	左旋聚乳酸/聚乙交酯螺钉	下颌骨骨折	羊
Fan YB	2008	左旋聚乳酸螺钉、板	胫骨骨折	新西兰白兔
Stener S	2010	左旋聚乳酸螺钉	前交叉韧带重建	人
Lee HB	2010	内消旋乳酸板	下颌骨骨折	人
Drogset JO	2011	左旋聚乳酸螺钉	前交叉韧带重建	人
Urvey TA	2011	PLDLL 螺钉、板	面部骨折	人
Leno MB	2012	内消旋乳酸螺钉	下颌骨骨折	人
Zhang J	2012	左旋聚乳酸螺钉	跟骨骨折	人
Murakami K	2015	左旋聚乳酸板	下颌骨骨折	人
Peng W	2015	左旋聚乳酸板	下颌骨骨折	狗
Marukawa E	2016	左旋聚乳酸螺钉	胫骨骨折	狗
Patkowski M	2016	左旋聚乳酸-羟基磷灰石螺钉	胫骨固定	人
Zhao B	2016	左旋聚乳酸螺钉	颈椎前路减压融合术	人
Chou YC	2017	聚乳酸、聚(乳酸-乙醇酸)螺钉	股骨干髓内骨折	新西兰白兔
Ueki K	2017	左旋聚乳酸螺钉、板	下颌骨骨折	人
Leno MB	2017	内消旋乳酸螺钉	下颌骨骨折	人

表 5 不同内固定材料治疗下胫腓联合损伤患者的临床疗效比较 (n=50)

疗效	可吸收螺钉组	金属螺钉组	P 值
优(n)	33	32	
良(n)	15	15	
可(n)	1	2	
差(n)	1	1	
疗效优良率(%)	96	94	> 0.05

固定下颌骨同等的固定强度, 术后患者恢复良好<sup>[14-15]</sup>。此外, 临床也报道了采用内消旋乳酸板和螺钉对 281 例面部骨折患者进行治疗, 术后 16 例患者产生并发症, 总体治疗效果良好<sup>[16]</sup>。Tiihonen 等<sup>[17]</sup>尝试采用内消旋乳酸植入物对软组织缺陷及骨质缺损患者进行治疗, 虽然内消旋乳酸植入物能够为患者减轻疼痛, 但不能使患者恢复到术前状态, 术后患者恢复效果较差, 因而对于患有软组织缺陷及骨质缺损患者不宜采用内消旋乳酸植入物进行治疗。

**左旋聚乳酸:** 1966 年左旋聚乳酸缝合线第 1 次作为内植入物应用到动物体内, 发现左旋聚乳酸缝合线无毒

表 3 镁合金植入物应用的历史年表

作者	年限	植入物材料	应用部位	植入对象
Wifflingseder P	1981	纯镁(99.8%)线	血管瘤	人
Witte F	2005	高纯度镁螺钉	股骨骨折	鼠
Witte F	2006	镁合金(AZ91D, LAE442)植入物	股骨骨折	豚鼠
Witte F	2007	镁合金AZ91D 支架	右膝盖	新西兰白兔
Duygulu O	2007	镁合金AZ31 螺钉	髌骨骨折	羊
Ren YB	2007	镁合金AZ31B 螺钉	股骨骨折	兔
Thomann M	2010	MgCa0.8 合金圆柱体	股骨内髌骨骨折	新西兰白兔
Erdmann N	2011	MgCa0.8 螺钉	胫骨骨折	新西兰白兔
Willbold E	2011	镁合金AZ31 螺钉	髌骨骨折	羊
Windhagen H	2013	MgYREZr 螺钉	拇指外翻	人
Dziuba D	2013	镁合金ZEK100	胫骨骨折	新西兰白兔
Henderson SE	2014	纯镁螺钉、镁合金 AZ31 螺钉	颅面重建	人
Waizy H	2014	MgYREZr 螺钉	股骨骨折	新西兰白兔
Chaya A	2015	纯镁螺钉、板	尺骨骨折	新西兰白兔
Han P	2015	纯镁螺钉(99.99%)	股骨髌骨骨折	新西兰白兔
Cheng PF	2016	纯镁螺钉(99.98%)	前交叉韧带重建	新西兰白兔
Biber R	2016	MgYREZr 螺钉	关节内骨折	人
Diekmann J	2016	MgYREZr 螺钉	胫骨骨折	新西兰白兔
Sun W	2016	镁合金AZ31B 螺钉	胫骨骨折	日本白兔
Adam R	2017	MgCa0.8 螺钉	股骨近端、胫骨及大腿肌肉	德国巨兔
Meier R	2017	MgYREZr 螺钉	舟骨骨折	人
Yu W	2017	AZ31 镁合金支架	股骨髌缺损	新西兰白兔

表 4 不同内固定材料治疗颌面部骨折患者的疗效

组别	n	显效	有效	无效	有效率(%)
钢丝结扎固定组	95	45	31	20	79.2
微型钛板内固定组	104	75	24	5	95.2
聚乳酸微夹板内固定组	100	82	15	3	97.0

表 6 不同内固定材料治疗下胫腓联合损伤患者踝关节 Kofoed 评分及骨折愈合时间的比较 (n=50)

项目	可吸收螺钉组	金属螺钉组	P 值
踝关节 Kofoed 评分(n)			
优	32	30	
良	15	16	
可	2	3	
差	1	1	
优良率(%)	94	92	> 0.05
骨折愈合时间( $\bar{x} \pm s$ , 月)	3.4±1.2	3.7±0.8	> 0.05

且可逐渐降解<sup>[18]</sup>。Eppley 等<sup>[19]</sup>回顾性分析了采用左旋聚乳酸-聚乙交酯植入物进行颅面重建患者的临床疗效, 术后植入物对患处起到稳定的固定, 在降解过程中引发的异物反应很低, 患者恢复良好, 见图 1。对于前交叉韧带损伤患者, 由于软骨组织、滑膜及关节腔内韧带分泌的基质金属蛋白酶变化促进了关节液中基质金属蛋白酶 2 的升高, 阻碍了前交叉韧带自身愈合<sup>[20]</sup>。前交叉韧带损伤, 一旦未及时治疗可能导致膝关节过早退变<sup>[21]</sup>。动物实验表明, 采用左旋聚乳酸/羟基磷灰石/ $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 与左旋聚乳酸-聚乙二醇/羟基磷灰石螺钉进行前交叉韧带重建, 未出现移植植物断裂及固定装置失效, 提供了足



够的力学性能<sup>[22]</sup>。前交叉韧带重建后骨隧道扩大会导致手术的复杂化。Arama等<sup>[23]</sup>分别采用左旋聚乳酸-羟基磷灰石螺钉与钛螺钉进行前交叉韧带重建,术后二者提供的力学性能无统计学差异,但采用左旋聚乳酸-羟基磷灰石螺钉治疗的患者,不仅降低了手术并发症发生率,而且未引起骨隧道扩大。Robinson等<sup>[24]</sup>进一步证明采用左旋聚乳酸-羟基磷灰石螺钉进行前交叉韧带重建,能有效地降低骨隧道扩大发生的概率。此外,前交叉韧带重建过程中最薄弱的环节,为移植物在胫骨处的固定。采用左旋聚乳酸-羟基磷灰石螺钉对移植物进行固定,术后螺钉对移植物起到了稳定固定作用<sup>[25]</sup>。踝关节由距骨、胫骨下端和腓骨下端组成,其损伤在骨科非常常见,每年10万骨折患者中约有187例为踝关节骨折<sup>[26]</sup>。Rangdal等<sup>[27]</sup>对采用左旋聚乳酸螺钉治疗踝关节骨折患者进行随访,术后14周1例患者出现局部疼痛和肿胀,服用抗生素后并无大碍,其余患者恢复良好。临床也报道了采用左旋聚乳酸螺钉修复半月板损伤,可有效降低神经血管损伤风险<sup>[28]</sup>。通过前路减压和左旋聚乳酸螺钉进行骨移植固定可有效治疗颈椎病,术后植入物与相邻椎骨融合良好,螺钉按预期的时间降解且并发症较少<sup>[29]</sup>。Wendelstein等<sup>[30]</sup>对34例采用左旋聚乳酸螺钉矫正小脚趾畸形患者进行了为期3年的随访,术后84.6%的患者愈合良好,3例患者术后出现脚趾排列不齐,2例患者畸形复发。

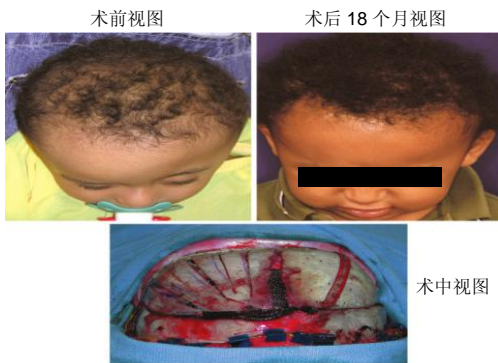


图1 某9个月男孩单侧冠状颅缝早闭的前颅顶重建

**其他聚合物:**采用可降解Lacto Sorb(由聚羟基乙酸与左旋聚乳酸按18:82摩尔比例制成)螺钉对剥脱性骨软骨炎患者进行治疗,术后螺钉为患处提供了稳定的固定,螺钉在降解过程中未引发患处炎症反应<sup>[31]</sup>。Park等<sup>[32]</sup>采用聚(乳酸-乙醇酸)板和螺钉对兔下颌骨进行治疗,所有骨折部位在术后8、10周均有新骨生成,无严重炎症发生。王金华等<sup>[33]</sup>回顾性分析了可降解INION(由左旋聚乳酸、内消旋聚乳酸、聚乙醇酸、三亚甲基碳酸酯等合成)螺钉与金属螺钉治疗老年胫骨平台骨折并发骨质疏松的临床疗效及并发症发生情况(观察组采用可降解螺钉内固定+外固定治疗,对照组采用金属松质骨螺钉内固定+外固定治疗),术后采用可降解螺钉治疗的

患者骨折的愈合时间及骨折线消失时间均小于采用金属螺钉治疗组,且膝关节活动范围大于金属螺钉治疗组,但在治疗阶段需要对骨折部位预防感染(表7)。

表7 不同材料螺钉治疗老年胫骨平台骨折并发骨质疏松术后的并发症发生情况比较 (n=34, n%)

组别	感染	疼痛	螺钉断裂或脱落	皮肤坏死	创口延迟愈合	总并发症 (%)
可降解螺钉组	2/6	3/9	1/3	1/3	1/3	24
金属松质骨螺钉组	1/3	4/12	1/3	1/3	1/3	24
$\chi^2$ 值	4.21	2.38	-	-	-	-
P值	< 0.05	> 0.05	-	-	-	-

**2.1.2 镁合金植入物** 镁合金作为骨科内植入物具有如下优点:镁是人体内必需的元素(含量21-25 g),约53%在骨骼中,27%在肌肉,19%在软组织,0.5%在红细胞,0.3%在血清;镁可促进新骨形成及骨组织的代谢;镁的弹性模量接近于人骨,避免了应力遮挡效应;镁合金在体内具有良好的生物相容性、骨传导性和可降解特性,其可降解特性避免了二次手术取出内植入物;镁在自然界的含量较丰富。因而镁合金植入物常被用于治疗骨折患者。常用的镁合金植入物材料主要为高纯度镁合金、MgCa0.8合金、MgYREZr合金及AZ系列镁合金等。

**高纯度镁合金:**高纯度镁合金避免了第二相杂质所产生的微电偶腐蚀,因而具有无毒、低降解率等优点。浸渍实验、细胞毒性及生物活性测试表明,高纯度镁螺钉在体外表现出均匀腐蚀行为,可提高细胞活性、骨组织的碱性磷酸酶活性及与成骨分化相关基因(如碱性磷酸酶、骨桥蛋白、人骨髓间充质干细胞RUNX2等信使核糖核酸)的表达<sup>[34]</sup>。动物体内实验表明,高纯度镁螺钉显示了良好的骨整合性能,增加了骨量和骨密度,不但不会影响骨折部位的愈合,而且可促进新骨形成<sup>[34-37]</sup>,使骨折愈合之后达到和正常骨接近的抗弯性能<sup>[36]</sup>。高纯度镁还能通过刺激骨形成蛋白2和血管内皮生长因子的表达,促进前交叉韧带重建<sup>[38]</sup>。此外,临床上也报道了高纯度镁螺钉固定后的带血管蒂骨移植,可明显改善股骨头坏死患者髋关节功能,降低骨瓣产生位移的概率<sup>[39]</sup>。

**MgCa0.8合金:**将MgCa0.8螺钉植入兔胫骨,术后螺钉在体内表现出良好的耐受性以及生物相容性,但其降解速率过快,可能导致其力学性能不足(图2)<sup>[40]</sup>。Thomann等<sup>[41]</sup>将采用MgF<sub>2</sub>进行表面涂层处理的MgCa0.8植入到新西兰白兔胫骨骨髓腔,术后植入物在兔体内耐受性良好且能有效减缓其降解速率,与未涂层植入物相比,6个月后涂层植入物的强度高于未涂层植入物的强度。此外,Adam等<sup>[42]</sup>通过动物实验进一步证明MgCa0.8作为内植入物应用到动物体内无毒性。

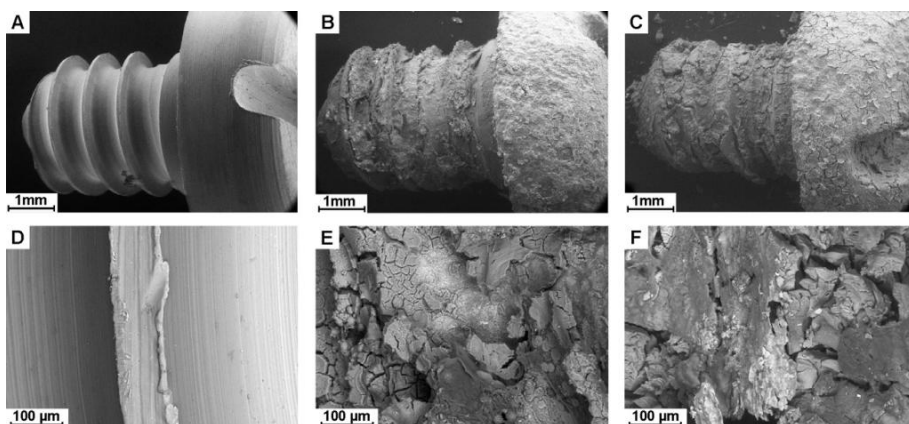


图2 MgCa0.8螺钉及其相应第1个螺纹S2扫描电镜图像  
图注:图中A、D为MgCa0.8螺钉植入前; B、E为MgCa0.8螺钉植入兔胫骨2周后; C、F为MgCa0.8螺钉植入兔胫骨8周后。

**MgYREZr合金:** MgYREZr合金由于RE元素的存在,组织均匀,经过大塑性变形可获得尺寸<1 mm的晶粒,具有较高的屈服强度、抗拉强度及延伸率等力学性能; MgYREZr可稳定腐蚀层,对MgYREZr合金进行合理的热处理可降低其降解速率<sup>[43]</sup>。2013年Syntellix公司采用MgYREZr螺钉治疗拇指外翻,不仅取得了良好的治疗效果,同时MgYREZr合金成为世界上第1个获得认证的降解镁合金骨内植入产品,可在欧盟范围内进行商业销售<sup>[44]</sup>。Diekmann等<sup>[45]</sup>分别将MgYREZr螺钉和钛合金螺钉植入兔胫骨进行前交叉韧带重建实验,采用MgYREZr螺钉治疗的兔,术后24周观察到螺钉与肌腱形成了良好的骨结合,临床上未出现肌腱断裂或松动,组织学评价显示无炎症发生或肌腱坏死症状(图3)。

LAE442)植入物进行体内和体外实验,发现植入物在体内的腐蚀速率比在体外的腐蚀速率低4个数量级,因而由体外获得的镁合金植入物的降解速率不能用来预测其在体内的降解速率。将AZ31镁合金螺钉植入羊髓骨,术后3个月取出螺钉,在螺钉表面发现了新骨形成,且在羊的泌尿、免疫及循环系统未发现不利影响<sup>[48]</sup>。滕继平等<sup>[49]</sup>通过实验对比了AZ31B镁合金肋骨髓内钉与左旋聚乳酸肋骨髓内钉在肋骨骨折治疗中的生物力学性能,三点弯曲实验表明镁合金髓内钉的测试结果更接近正常标本组;扭转强度实验表明镁合金髓内钉与正常标本无显著性差异;拉伸实验表明,镁合金髓内钉的抗拔出出力及抗拉强度均优于左旋聚乳酸髓内钉。动物实验结果表明,采用氟化物(主要成分MgO和MgF<sub>2</sub>)对AZ31B镁合金螺钉表面进行涂层处理,将其植入兔下颌骨和股骨(A组为未涂层的AZ31B螺钉, T组为钛螺钉, F组为涂层处理的AZ31B螺钉),术后3个月,经过涂层处理的螺钉逐渐被新生骨组织包裹,无明显炎症反应,见图4<sup>[50]</sup>。

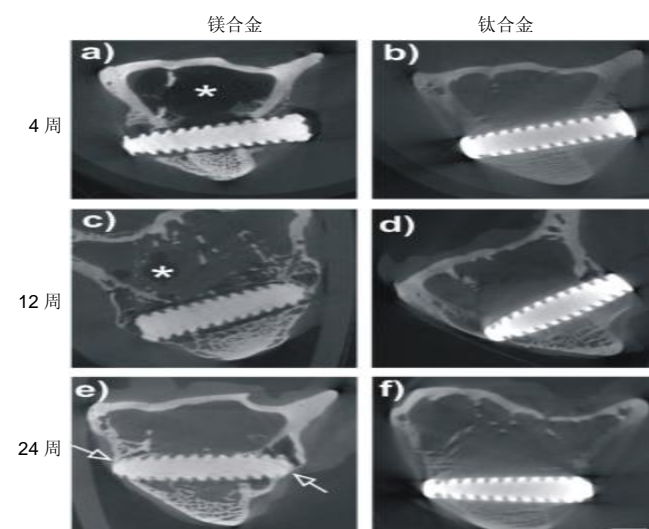


图3 不同材料螺钉植入兔胫骨后螺钉与周围组织的计算机断层成像

然而临床报道了对患有急性腕舟骨骨折的患者,采用MgYREZr压紧螺钉进行治疗,术后部分患者出现严重的骨溶解和囊肿现象,且术后6个月之内所有患者骨折部位均未得到稳定的固定,因而目前对于此类患者不宜采用MgYREZr压紧螺钉进行治疗<sup>[46]</sup>。此外,控制MgYREZr合金的降解速率以适应不同的临床需求,仍然是其面临的主要问题。

**AZ系列镁合金:** Witte等<sup>[47]</sup>对两种镁合金(AZ91D,

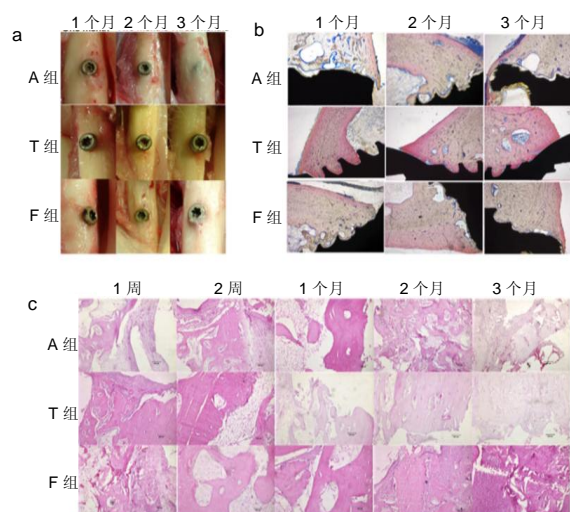


图4 不同材料螺钉植入治疗兔下颌骨和股骨缺损  
图注:图中a为植入后不同时间点,不同螺钉在骨组织的反应情况; b为植入后不同时间点,不同螺钉与骨接触面的硬组织切片; c为植入后不同时间点,不同螺钉的苏木精-伊红染色情况; A组为AZ31镁合金螺钉, T组为钛合金螺钉, F组为经过涂层处理的AZ31镁合金螺钉。



Yan等<sup>[51]</sup>通过三点弯曲实验进一步证明,表面含氟化物的AZ31B镁合金植入物,在降解过程中的力学性能可满足骨植入的要求。此外,采用MgF<sub>2</sub>对AZ31镁合金多孔支架进行表面涂层处理,并修复新西兰白兔股骨髁骨缺损,除支架的耐腐蚀性提高外,在体内诱导了更多的骨形成<sup>[52]</sup>。

**2.2 可降解植入物术后引发的并发症** 虽然采用可降解植入物对骨折治疗表现出良好的生物相容性、骨传导性及可降解特性,由于可降解植入物降解速率过快,造成初始强度丧失,导致固定失效,同时少数患者出现患处感染等症状。**表8**对文后参考文献出现的并发症症状进行了归纳。

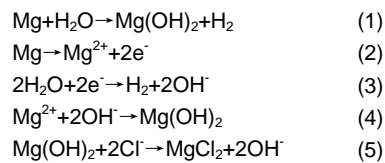
### 3 讨论 Discussion

虽然可降解植入物可有效避免应力遮挡效应,具有良好的生物相容性、骨传导性、可降解特性,以及避免了二次手术取出内植入物等优点,但应用到临床上仍存在一些不足:可降解植入物植入后,少数患者会伴随骨表面感染<sup>[6, 42, 52]</sup>、骨隧道扩大<sup>[53]</sup>、前期囊肿<sup>[3, 7, 28, 42, 52]</sup>、螺钉移动及降解速率过快等症状<sup>[54]</sup>。常见的镁合金及聚乳酸类植入物也存在上述问题。此外,在调查中发现,由于糖尿病患者、吸烟患者和免疫缺陷患者的骨愈合时间较长,内植入物一旦降解过快将导致其力学性能不足,致使手术治疗失败。

采用左旋聚乳酸螺钉进行前交叉韧带重建的术后疗效优于钛螺钉<sup>[23]</sup>,然而少数患者会伴随前期囊肿现象,这种现象可能由以下原因造成:螺钉的破坏引起的异物反应<sup>[18, 26]</sup>;胫骨隧道引起关节液的关节外渗漏<sup>[55]</sup>;内植入物与骨隧道直径不匹配;内植入物在骨隧道的偏心位置<sup>[56]</sup>;由于医用螺丝刀的螺纹变形,导致扭转力不能均匀分布在螺钉上,也会导致囊肿<sup>[57]</sup>。除此之外,前交叉韧带的修复和再生不是相互独立的,在进行前交叉韧带修复和再生过程中,关节腔内所有的组织都发挥了

重要作用,尤其在交叉韧带急性损伤的初期,调节关节腔内环境对交叉韧带的修复极其重要<sup>[58]</sup>。

镁合金植入物进行骨折治疗同样存在一些不足:对于骨折愈合时间较长的患者而言,镁合金植入物一旦降解过快,将导致其力学性能不足及骨折周围骨组织愈合不良<sup>[59]</sup>;镁合金植入物在降解过程中,产生大量的降解产物附着在骨折处,减缓了骨折愈合;镁合金的耐腐蚀性差,腐蚀一旦过快,将产生大量对身体有害的氢气,同时镁离子含量超过人体正常含量,将导致呼吸道疾病、肌肉麻痹、血压过低等症状发生<sup>[42]</sup>,镁合金植入物在体内的反应如下式所示:



由于镁合金的腐蚀过快会限制其临床应用,Argo等<sup>[60]</sup>发现在Mg-Al合金中添加Sr可降低其腐蚀速率。在Mg-Zn-Ca螺钉加入Sr,不仅可提高其机械性能,而且可增强和调节其耐腐蚀性能<sup>[61]</sup>。Sr作为骨科内植入物的元素具有如下优点: Sr是人体中必须的微量元素,99%的Sr存在骨骼中<sup>[62]</sup>; Sr对骨生长起刺激作用,可增加骨量并降低骨折发生率<sup>[62]</sup>。Sr的这些优点促使今后重点研究Sr与镁合金的机械性能、腐蚀性能和生物相容性之间的关系。此外,对螺钉表面进行涂层处理可有效降低其降解速率<sup>[41, 50-52]</sup>。

除了上述临床应用以及生物力学方面的实验应用以外,以有限元为代表的数值模拟方法已被广泛应用到可降解血管支架在体内的行为预测中<sup>[63-65]</sup>。对于文内所重点阐述的可降解植入物而言,数值模拟方法也能够以诸如降解速率、边界载荷及边界约束等因素精准控制为前提的条件下,对植入物结构与患处骨组织的相互力学作用进行预测,达到对植入物结构、临床手术方案进行

表 8 可降解螺钉在骨科骨折中的治疗效果

材料	实验对象	n	术后情况	参考文献
聚乳酸微夹板	颌面部骨折	100	术后3例内固定失效,治疗无效	[10]
聚乳酸螺钉	踝关节骨折修复	50	1例螺钉断裂	[12]
内消旋乳酸板	下颌骨骨折固定	43	2例出现感染	[14]
内消旋乳酸板	面部重建	281	8例患处感染,2例畸形愈合,2例不愈合,1例眼球内陷,1例脸内翻,1例脸外翻	[16]
左旋聚乳酸-聚乙交酯板和螺钉	小儿颅面外科手术	1 883	0.2%患者发生严重感染,0.7%患者出现局部异物反应,0.3%患者发生内固定物固定失效,由于手术工具失稳引起二次手术概率0.3%	[19]
左旋聚乳酸螺钉	踝关节骨折	16	术后14周,1例骨折部位出现疼痛和肿胀	[27]
左旋聚乳酸螺钉	半月板损伤修复	60	2例需进行半月板切除,3例出现半月板撕裂症状	[28]
左旋聚乳酸螺钉、板	颈椎前路椎间盘切除	17	1例术后近1年的吞咽困难现象	[29]
左旋聚乳酸螺钉	脚趾畸形矫正	34	3例术后脚趾排列不齐,2例畸形复发	[30]
INION 螺钉	老年胫骨平台骨折并发骨质疏松	34	3例患处疼痛,2例感染,1例创口延迟愈合	[33]
纯镁螺钉(99.99%)	股骨头坏死	48	2例出现股骨头坍塌	[39]
MgYREZr 螺钉	舟骨骨折	5	3例出现大量骨溶解	[46]
左旋聚乳酸螺钉	前交叉韧带重建	87	6例体内出现8个螺钉失效	[58]

结构优化设计的目的, 因此, 随着计算机硬件的有效提升及计算方法不断改进, 数值模拟计算将被广泛应用到可降解植入物在骨科骨折研究中。

无论是采用镁合金还是聚乳酸类植入物进行骨科骨折治疗, 均表现出了良好的治疗效果。然而, 可降解植入物自身存在一些不足: 可降解螺钉的降解速率过快将导致初始强度的快速丧失; 如何控制可降解螺钉的降解速率与骨生长速率相匹配等, 仍然是一个亟待解决的问题。因此在今后的研究中, 需要重点研究如何减缓降解速率、增强抗磨抗腐蚀性, 以及开发无毒性、含多营养元素的可降解植入物等问题。随着科学的进步, 进一步提高可降解植入物的力学性能和生物学性能, 研发更高效的可降解植入物, 未来可降解植入物在骨科骨折的治疗中会有更加广阔的前景。

**作者贡献:** 第一作者参与文献的搜索及初稿的撰写, 第二作者对该文章进行了润色及编写上的指导, 第三、四作者进行文献的搜索及筛选。

**经费支持:** 该文章接受了“国家自然科学基金项目(11432016, 11602172)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**写作指南:** 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述与荟萃分析报告规范》。

**文章查重:** 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

**文章外审:** 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合期刊发稿宗旨。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

#### 4 参考文献 References

[1] Kim BS, Mooney DJ. Development of biocompatible synthetic extracellular matrices for tissue engineering. *Trends Biotechnol.* 1998;16(5):224-230.

[2] Gefen A. Computational simulations of stress shielding and bone resorption around existing and computer-designed orthopaedic screws. *Med Biol Eng Comput.* 2002;40(3):311-322.

[3] Viljanen J, Kinnunen J, Bondestam S, et al. Bone changes after experimental osteotomies fixed with absorbable self-reinforced poly-L-lactide screws or metallic screws studied by plain radiographs, quantitative computed tomography and magnetic resonance imaging. *Biomater.* 1995;16(17):1353-1358.

[4] Waris E, Kontinen YT, Ashammakhi N, et al. Bioabsorbable fixation devices in trauma and bone surgery: current clinical standing. *Expert Rev Med Devices.* 2004;1(2):229-240.

[5] Hughes TB. Bioabsorbable implants in the treatment of hand fractures: an update. *Clin Orthop Relat R.* 2006;445(445):169-174.

[6] Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science.* 1987;237(4822):1588-1595.

[7] Litsky AS. Clinical reviews: Bioabsorbable implants for orthopedic fracture fixation. *Journal App Biomater.* 2010;4(1):109-111.

[8] Kim WS, Vacanti CA, Upton J, et al. Bone defect repair with tissue-engineered cartilage. *Plast Reconstr Surg.* 1994;94(5):580-584.

[9] 曹谊林, 商庆新. 软骨、骨组织工程的现状与趋势[J]. *中华创伤杂志*, 2001, 17(1):7-9.

[10] 曾飞跃, 陈慧娟. 不同材料在颌面部骨折内固定术中的临床应用比较研究[J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(9):85-86.

[11] Thordarson DB, Hedman TP, Gross D, et al. Biomechanical evaluation of polylactide absorbable screws used for syndesmosis injury repair. *Foot Int.* 1997;18(10):622-627.

[12] 赵学寨, 李海军, 孟彩云, 等. 可吸收螺钉与金属螺钉内固定修复踝关节骨折: 生物相容性及踝关节功能比较[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(31): 4687-4692.

[13] 陈宇轩, 吕春堂, 周树夏, 等. 可吸收聚乳酸接骨板螺钉行下颌骨骨折内固定的实验研究[J]. *解放军医药杂志*, 2002, 14(1):5-8.

[14] Lee HB, Oh JS, Kim SG, et al. Comparison of titanium and biodegradable miniplates for fixation of mandibular fractures. *J Oral Maxil Surg.* 2010; 68(9):2065-2069.

[15] Leno MB, Liu SY, Chen CT, et al. Comparison of functional outcomes and patient-reported satisfaction between titanium and absorbable plates and screws for fixation of mandibular fractures: a one-year prospective study. *J Cranio Maxill Surg.* 2017;45(5):704-709.

[16] Bell RB, Kindsfater CS. The use of biodegradable plates and screws to stabilize facial fractures. *J Oral Maxil Surg.* 2006;64(1):31-39.

[17] Tiihonen R, Honkanen PB, Belt EA, et al. The mean seven years' results of the use of poly-L/D-lactic acid (PLDLA) interposition implant and bone packing in revision metacarpophalangeal arthroplasty: a prospective cohort study. *Scand J Surg.* 2012; 101(4):265-270.

[18] Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, et al. Polylactic acid for surgical implants. *Arch Surg-Chicago.* 1966;93(5):839-843.

[19] Eppley BL, Morales L, Wood R, et al. Resorbable PLLA-PGA plate and screw fixation in pediatric craniofacial surgery: clinical experience in 1883 patients. *Plasti Recons Surg.* 2004; 114(4):850-856.

[20] Tang Z, Yang L, Wang Y, et al. Contributions of different intraarticular tissues to the acute phase elevation of synovial fluid MMP-2 following rat ACL rupture. *J Orthop Res.* 2009; 27(2):243-248.

[21] Papalia R, Vasta S, D'Adamo S, et al. Metallic or bioabsorbable interference screw for graft fixation in anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction? *Br Med Bull.* 2013;109(1):19-29.

[22] 杨坤, 朱伟民, 黄江鸿, 等. 两种改性可吸收界面螺钉重建前交叉韧带的生物力学研究[J]. *实用骨科杂志*, 2016, 22(6):518-521.

[23] Arama Y, Salmon LJ, Sri-Ram K, et al. Bioabsorbable Versus Titanium Screws in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using Hamstring Autograft: A Prospective, Blinded, Randomized Controlled Trial With 5-Year Follow-up. *Am J Sports Med.* 2015; 43(8):1893.

[24] Robinson J, Huber C, Jaraj P, et al. Reduced bone tunnel enlargement post hamstring ACL reconstruction with poly-L-lactic acid/hydroxyapatite bioabsorbable screws. *Knee.* 2006;13(2):127-131.

[25] Patkowski M, Królikowska A, Reichert P. Comparison of Bioabsorbable Interference Screws Composed of Poly-L-lactic Acid and Hydroxyapatite (PLLA-HA) to WasherLoc Tibial Fixation in Patients After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction of the Knee Joint. *Polim Med.* 2016;46(1):53.

[26] Court-Brown CM, Mcbirnie J, Wilson G. Adult ankle fractures--an increasing problem? *Acta Orthop Scand.* 1998;69(1):43-47.

- [27] Rangdal S, Singh D, Joshi N, et al. Functional outcome of ankle fracture patients treated with biodegradable implants. *Foot Ankle Surg*. 2012; 18(3):153-156.
- [28] Bohnsack M, Börner C, Schmolke S, et al. Clinical results of arthroscopic meniscal repair using biodegradable screws. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2003; 11(6):379-383.
- [29] Zhao B, Qiu X, Dong W, et al. Application of bioabsorbable screw fixation for anterior cervical decompression and bone grafting. *Clinics(Sao Paulo)*. 2016; 71(6):320-324.
- [30] Wendelstein JA, Goger P, Bock P, et al. Bioabsorbable fixation screw for proximal interphalangeal arthrodesis of lesser toe deformities. *Foot Ankle Int*. 2017; 38(9):1020-1025.
- [31] Larsen MW, Pietrzak WS, DeLee JC. Fixation of osteochondritis dissecans lesions using poly(l-lactic acid)/ poly(glycolic acid) copolymer bioabsorbable screws. *Am J Sport Med*. 2005; 33(1): 68-76.
- [32] Park S, Kim JH, Kim IH, et al. Evaluation of poly(lactic-co-glycolic acid) plate and screw system for bone fixation. *J Craniofac Surg*. 2013; 24(3): 1021-1025.
- [33] 王金华,徐世华,冷干生,等.可吸收螺钉治疗34例老年胫骨平台骨折并发骨质疏松的效果及其对疼痛和并发症的影响[J].上海医药, 2016, 37(17):34-37.
- [34] Han P, Cheng P, Zhang S, et al. In vitro and in vivo studies on the degradation of high-purity Mg (99.99wt.%) screw with femoral intracondylar fractured rabbit model. *Biomater*. 2015; 64:57-69.
- [35] Chaya A, Yoshizawa S, Verdalis K, et al. Fracture healing using degradable magnesium fixation plates and screws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 73(2):295-305.
- [36] Chaya A, Yoshizawa S, Verdalis K, et al. In vivo study of magnesium plate and screw degradation and bone fracture healing. *Acta Biomater*. 2015; 18:262-269.
- [37] Yang JX, Cui FZ, Lee IS, et al. In vivo biocompatibility and degradation behavior of Mg alloy coated by calcium phosphate in a rabbit model. *J Biomater Appl*. 2012; 27(2):153-164.
- [38] Cheng P, Han P, Zhao C, et al. High-purity magnesium interference screws promote fibrocartilaginous entheses regeneration in the anterior cruciate ligament reconstruction rabbit model via accumulation of BMP-2 and VEGF. *Biomater*. 2016; 81:14-26.
- [39] Zhao D, Huang S, Lu F, et al. Vascularized bone grafting fixed by biodegradable magnesium screw for treating osteonecrosis of the femoral head. *Biomater*. 2015; 81(1):84-92.
- [40] Erdmann N, Angrisani N, Reifenrath J, et al. Biomechanical testing and degradation analysis of MgCa0.8 alloy screws: a comparative in vivo study in rabbits. *Acta Biomater*. 2011; 7(3):1421-1428.
- [41] Thomann M, Krause C, Angrisani N, et al. Influence of a magnesium - fluoride coating of magnesium - based implants (MgCa0.8) on degradation in a rabbit model. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 93(4): 1609-1619.
- [42] Adam R, Orban H, Ploeanu E, et al. Results of In Vivo Biological Tests Performed on a Mg-0.8Ca Alloy. *Key Eng Mat*. 2017; 745: 50-61.
- [43] 谭丽丽,陈军修,于晓明,等.生物可降解MgYREZr合金的研究进展[J].金属学报,2017,53(10):1207-1214.
- [44] Windhagen H, Radtke K, Weizbauer A, et al. Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: short term results of the first prospective, randomized, controlled clinical pilot study. *Biomed Eng Online*. 2013; 12(1):62.
- [45] Diekmann J, Bauer S, Weizbauer A, et al. Examination of a biodegradable magnesium screw for the reconstruction of the anterior cruciate ligament: A pilot in vivo study in rabbits. *Mater Sci Eng*. 2016; 59:1100-1109.
- [46] Meier R, Panzica M. First results with a resorbable MgYREZr compression screw in unstable scaphoid fractures show extensive bone cysts. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2017; 49(1):37-41.
- [47] Witte F, Fischer J, Nellesen J, et al. In vitro and in vivo corrosion measurements of magnesium alloys. *Biomater*. 2006; 27(7): 1013-1018.
- [48] Duygulu O, Kaya RA, Oktay G, et al. Investigation on the Potential of Magnesium Alloy AZ31 as a Bone Implant. *Mater Sci Forum*. 2007; 546:421-424.
- [49] 滕继平,杨志胤,程佑爽,等.一种镁合金可吸收肋骨髓内钉的生物力学性能[J].中国组织工程研究, 2013, 17(48):8388-8393.
- [50] Sun W, Zhang G, Tan L, et al. The fluoride coated AZ31B magnesium alloy improves corrosion resistance and stimulates bone formation in rabbit model. *Mater Sci Eng*. 2016; 63:506-511.
- [51] Yan T, Tan L, Xiong D, et al. Fluoride treatment and in vitro corrosion behavior of an AZ31B magnesium alloy. *Mat Sci Eng C*. 2010; 30(5):740-748.
- [52] Yu W, Zhao H, Ding Z, et al. In vitro and in vivo evaluation of MgF2 coated AZ31 magnesium alloy porous scaffolds for bone regeneration. *Colloid Surface B*. 2017; 149:330-340.
- [53] Robinson J, Huber C, Jaraj P, et al. Reduced bone tunnel enlargement post hamstring ACL reconstruction with poly- l-lactic acid/hydroxyapatite bioabsorbable screws. *Knee*. 2006; 13(2): 127-131.
- [54] Martinek V, Friederich NF. Tibial and pretibial cyst formation after anterior cruciate ligament reconstruction with bioabsorbable interference screw fixation. *Arthroscopy*. 1999; 15(3):317-320.
- [55] Appell A, Baier M. Recurrent locking of knee joint caused by intraarticular migration of bioabsorbable tibial interference screw after arthroscopic ACL reconstruction[J]. *Knee Surg Sport Tr A*. 2007; 15(4):378-380.
- [56] Peltoniemi HH, Tulamo RM, Pihlajamäki HK, et al. Consolidation of craniotomy lines after resorbable polylactide and titanium plating: A comparative experimental study in sheep. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 101(1):123-133.
- [57] Weiler A, Hoffmann RFG, Stähelin AC, et al. Biodegradable implants in sports medicine: the biological base. *Arthroscopy*. 2000; 16(3): 305-321.
- [58] Tang Z, Yang L, Wang Y, et al. Contributions of different intraarticular tissues to the acute phase elevation of synovial fluid MMP-2 following rat ACL rupture. *J Orthop Res*. 2009; 27(2):243-248.
- [59] Chen Y, Xu Z, Smith C, et al. Recent advances on the development of magnesium alloys for biodegradable implants. *Acta Biomater*. 2014; 10(11):4561-4573.
- [60] Argo D, Pekguleriyuz M, Labelle P, et al. Process parameters and diecasting of Noranda's AJ 52 high temperature Mg-Al-Sr alloy[C]//Magnesium Technology 2002 as held at the 2002 TMS Annual Meeting. 2002:87-93.
- [61] Li H, Pang S, Liu Y, et al. Biodegradable Mg-Zn-Ca-Sr bulk metallic glasses with enhanced corrosion performance for biomedical applications. *Mater Design*. 2015; 67:9-19.
- [62] Seiler HG, Sigel H, Sigel A. Handbook on toxicity of inorganic compounds. *Anal Chim Acta*. 1988; 237.
- [63] Wu W, Petrini L, Gastaldi D, et al. Finite element shape optimization for biodegradable magnesium alloy stents. *Ann Biomed Eng*. 2010; 38(9):2829-2840.
- [64] Debusschere N, Segers P, Dubruel P, et al. A finite element strategy to investigate the free expansion behaviour of a biodegradable polymeric stent. *J Biomech*. 2015; 48(10):2012-2018.
- [65] Debusschere N, Segers P, Dubruel P, et al. A computational framework to model degradation of biocorrosible metal stents using an implicit finite element solver. *Ann Biomed Eng*. 2016; 44(2):382-390.