

《外科植入物 抗菌钛合金加工材 第1部分：Ti5Cu》团体标准编制说明

1 工作简况

1.1 任务来源

Ti5Cu合金是中国科学院金属研究所自主开发的一种具有抗感染功能的新型医用钛合金，获得多项与该新材料研究与应用相关的科研项目支持，包括：

- (1) 粗糙表面含铜金属的促成骨与抑制细菌粘附的协同作用研究，国家自然科学基金面上项目（31870954），2019-2022，负责人：杨柯。
- (2) 抗菌医用金属新材料的相关科学问题研究，国家自然科学基金重点项目（51631009），负责人：杨柯，2017-2021。
- (3) 金属植入材料功能化设计与生物适配机制研究，国家973项目“新型医用材料的功能化设计及生物适配基础科学问题研究”子课题（2012CB619101），负责人：杨柯，2012-2016。
- (4) 3D 打印用新型生物医用粉体制备和应用研究，国家重点研发计划项目“个性化硬组织重建植入器械的3D 打印技术集成和应用研究”子课题（2016YFC1100600），负责人：杨柯，2016-2020。
- (5) 含铜抗菌钛合金及其产业化，国家重点研发计划项目“生物功能化新型医用金属材料及其产业化”子课题（2018YFC1106601），负责人：任玲，2018-2021。
- (6) 生物功能性含铜金属在骨质疏松患者骨折修复中的应用研究，中国科学院国际合作项目（174321KYSB20180006），负责人：杨柯，2019-2021
- (7) 具有抗菌功能金属植入体的制备及其抗菌机制研究，广东省自然科学基金研究团队项目（2015A030312004）子课题，负责人：任玲，2015-2020。
- (8) 新型含铜医用钛合金的生物医学功能探索，辽宁省自然科学基金-国家联合实验室项目（2015021004），负责人：任玲，2016-2017。

1.2 起草工作组单位

本标准由中国科学院金属研究所主导起草，苏州森峰医疗器械有限公司参与起草。

1.3 主要工作过程和团体标准和主要起草人及其所做工作

中国科学院金属研究所，是我国最早开展医用抗菌金属材料研究的单位，在医用抗菌金属材料的化学成分设计、冶炼工艺、抗菌热处理、力学性能、微观结构、耐蚀性能、热加工性能、抗菌特性等方面的研究具有丰富的经验和深厚的基础，拥有专用的抗菌检测实验室。Ti5Cu是在纯钛的基础上开发出的一种抗菌钛合金，已经获得国家发明专利（ZL 201110232843.0），并且建立了中国科学院金属研究所企业标准（Q/KJ.J05.49—2018《外科植入物用抗菌钛合金加工材》）。针对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等典型致病菌，以及变形链球菌、牙龈卟啉单胞菌等典型口腔致病菌，开展了大量的Ti5Cu的体外抗菌性能以及生物安全性研究。将Ti5Cu合金加工制作成牙种植体，通过建立口腔感染动物模型，将Ti5Cu种植体植入犬缺牙区域，表明与纯Ti种植体相比，其表现出明显的抗感染功能以及更优的成骨能力。

Ti5Cu合金已经通过了四川医疗器械生物材料和制品检验中心的全部生物学性能检测。已授权的相关发明专利有：

(1) 一种抗感染医用钛金属材料，任玲，李述军，杨柯，郝玉琳，ZL 201110232843.0。

相关研究结果已发表如下文章：

- (1) In vitro study on an antibacterial Ti-5Cu alloy for medical application, Zheng Ma, Mei Li, Rui Liu, Ling Ren, Yu Zhang, Haobo Pan, Ying Zhao, Ke Yang, Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 27 (2016), No.5, 91.
- (2) Antibacterial effect of copper-bearing titanium alloy (Ti-Cu) against *Streptococcus mutans* and *Porphyromonas gingivalis*, Rui Liu, Kaveh Memarzadeh, Bei Chang, Yumei Zhang, Zheng Ma, Robert P. Allaker, Ling Ren, Ke Yang, Scientific Report, 6 (2016), 29985.
- (3) In vitro and in vivo studies of antibacterial copper-bearing titanium alloy for dental application, Rui Liu, Yulong Tang, Lilan Zeng, Ying Zhao, Zheng Ma, Ziqing Sun, Liangbi Xiang, Ling Ren, Ke Yang, Dental Materials, 34 (2018), 1112-1126.
- (4) In vitro study on cytocompatibility and osteogenesis ability of Ti-Cu alloy, Rui Liu, Zheng Ma, Sharafadeen Kolawole, Lilan Zeng, Ying Zhao, Ling Ren, Ke Yang, Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 30 (2019), 75.
- (5) Antibacterial Performance of SLA Treated TiCu Alloy, Rui Liu, Ling Ren, Ke Yang, Surface Technology, 48 (2019), 278-284.
- (6) Effects of combined chemical design (Cu addition) and topographical modification (SLA) of Ti-Cu/SLA for promoting osteogenic, angiogenic and antibacterial activities, Rui Liu, Yulong Tang, Hui Liu, Lilan Zeng, Zheng Ma, Jun Li, Ying Zhao, Ling Ren, Ke Yang, Journal of Materials Science & Technology, 36 (2020), 202-215.
- (7) Study on rough surface of copper-bearing titanium alloy with multifunctions of osteogenic ability and antibacterial activity, Hui Liu, Rui Liu, Ihsan Ullah, Shuyuan Zhang, Ziqing Sun, Ling Ren, Ke Yang, Journal of Materials Science & Technology, 36 (2020), 130-139.

此外，近期采用宏基因组进行的菌群基因测序结果表明，Ti5Cu和纯Ti种植体分别植入动物口腔内后，两组种植体表面上菌斑的核心物种组成及多样性无显著性差异，但明显抑制了引发炎症的产酸菌的繁殖。

主要起草人杨柯为《外科植入物 抗菌钛合金加工材 第1部分：Ti5Cu》标准制定小组组长，负责标准起草小组会议召集、工作计划制定、调研工作和组织实施、综合研究及具体任务分解等工作；主要起草人任玲，主要负责标准的起草以及对提供样品的检测数据分析等工作；主要起草人张书源，主要负责资料收集整理、标准的起草以及对提供样品的检测数据分析等工作；王海，从事材料性能方面参与标准的起草；柏春光，从事材料制备方面参与标准的起草；魏翔，从事材料应用方面参与标准的起草。

2 确定学会团体标准主要技术内容（如技术指标、参数等）

2.1 Ti5Cu 合金的化学成分设计

Ti5Cu合金的化学成分设计是以国标GB/T 13810-2017《外科植入物用钛及钛合金加工材》中纯钛TA2GELI的化学成分要求为基础，添加适量铜元素进行设计的，如表1所示。

表 1 Ti5Cu 合金化学成分 (wt%)

	主要成分		杂质, 不大于					其它元素	
	Ti	Cu	Fe	C	N	H	O	单一	总和
Ti5Cu	余量	4.5~6.0	0.20	0.05	0.03	0.008	0.10	0.10	0.30

2.2 Ti5Cu 合金板材的显微组织和力学性能

经过锻造、热轧、温轧、退火后的Ti5Cu合金板材的显微组织为等轴晶组织, 如图1所示, 其综合力学性能如表2所示。

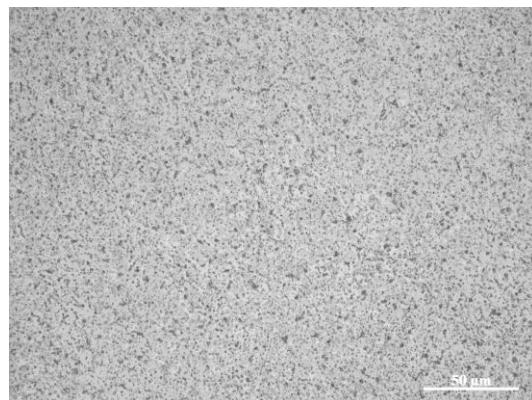


图 1 Ti5Cu 合金板材的显微组织

表 2 Ti5Cu 合金板材的力学性能测试结果

厚度, mm	抗拉强度, R_m /MPa	规定非比例延伸强度, $R_{p0.2}$ /MPa	断后延伸率, A/%	硬度, HV	弯曲, °
0.3	705	565	21.0	—	105
1	695	552	21.5	205	105
2	694	541	22.5	204	105
4	685	532	22.5	206	105
6	670	525	23.0	201	105
10	658	501	23.0	204	105
15	594	467	23.5	201	105
25	589	455	23.5	198	105

注: 板材弯曲至105°弯曲部位无裂纹。

2.3 Ti5Cu 合金棒、丝材的显微组织和力学性能

经过锻造、热轧、热拉拔、退火后的Ti5Cu合金棒、丝材的显微组织为等轴金组织, 如图2所示, 其综合力学性能如表3所示。

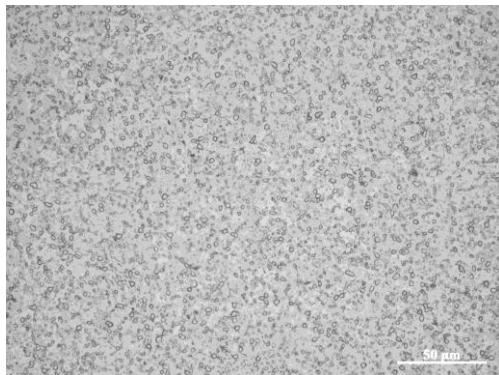


图 2 Ti5Cu 合金棒、丝材的金相组织

表 3 Ti5Cu 合金棒、丝材的力学性能测试结果

直径, mm	抗拉强度, R_m /MPa	规定非比例延伸强度, $R_{p0.2}$ /MPa	断后延伸率, A/%	断面收缩率, Z%
0.5	704	534	12.0	—
1.6	689	520	13.5	—
3.2	677	518	17.5	26
7.0	665	511	19.5	27
17.0	657	489	19.0	27
50.0	596	476	18.5	26
90.0	588	454	18.5	28

2.4 Ti5Cu 合金的抗菌性能

按照国标GB/T 21510-2008《纳米无机材料抗菌性能检测方法》对Ti5Cu合金进行抗菌性能检测。抗菌效果如图3所示，定量计算结果显示Ti5Cu合金对金黄色葡萄球菌的抗菌率为99.9%。

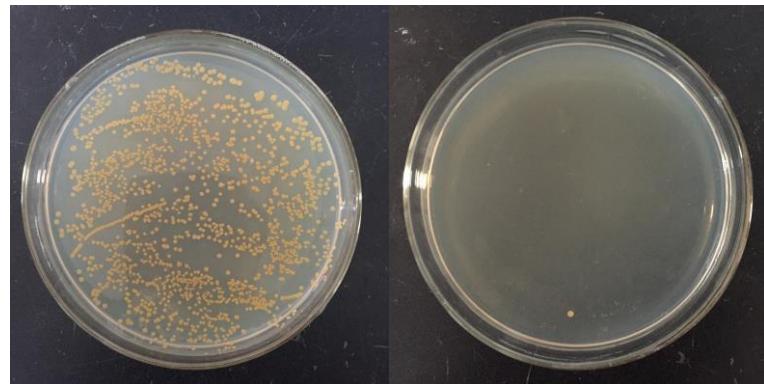


图 3 Ti5Cu 合金对金黄色葡萄球菌的抗菌效果照片

3 主要试验（验证）的分析、综述报告，技术经济论证，预期的经济效果

3.1 主要实验结果分析

3.1.1 板材性能

测试结果显示, Ti5Cu合金板材退火后的成品抗拉强度为589~705MPa, 屈服强度为455~565MPa, 延伸率为21.0~23.5%, 且板材在弯曲至105°时表面依然完好无裂纹。其性能接近国标GB/T 13810-2017《外科植入物用钛及钛合金加工材》中强度更高的纯钛TA4G。

根据以上性能测试结果, 本标准规定Ti5Cu合金板材的力学性能如下:

牌号	厚度, mm	抗拉强度, R_m/MPa	规定非比例延伸强 度, $R_{p0.2}/MPa$	断后延伸率, A/%	弯曲, °
Ti5Cu	0.3~25.0	≥580	≥450	≥20	105
国标 TA4G	0.3~25.0	≥580	≥485	≥20	105

3.1.2 棒、丝材性能

测试结果显示, 直径0.5~1.6mm的Ti5Cu合金丝材退火后的成品抗拉强度为689~704MPa, 屈服强度为520~534MPa, 延伸率为12.0~13.5%; 直径1.6~3.2mm的Ti5Cu合金丝材退火后的成品抗拉强度为677~689MPa, 屈服强度为518~520MPa, 延伸率为13.5~17.5%; 直径3.2~7.0mm的Ti5Cu合金丝材退火后的成品抗拉强度为665~677MPa, 屈服强度为511~518MPa, 延伸率为17.5~19.5%, 断面收缩率为26~27%; 直径7.0~90.0mm的Ti5Cu合金棒材退火后的成品抗拉强度为588~665MPa, 屈服强度为454~511MPa, 延伸率为18.5~19.5%, 断面收缩率为27~28%。其性能接近国标GB/T 13810-2017《外科植入物用钛及钛合金加工材》中强度更高的纯钛TA4G。

根据以上性能, 本标准规定Ti5Cu合金棒、丝材的力学性能如下:

名称	直径, mm	抗拉强度, R_m/MPa	规定非比例延伸强 度, $R_{p0.2}/MPa$	断后延伸率, A/%	断面收缩率, Z%
Ti5Cu 丝材	0.5~<1.6	≥580	—	≥10	—
	1.6~<3.2	≥580	≥450	≥15	—
	3.2~7.0	≥580	≥450	≥15	≥25
Ti5Cu 棒材	7.0~90.0	≥580	≥450	≥18	≥25
国标 TA4G 丝材	0.5~<1.6	≥580	—	≥8	—
	1.6~<3.2	≥580	≥485	≥15	—
	3.2~7.0	≥580	≥485	≥15	≥25
国标 TA4G 棒材	7.0~90.0	≥580	≥485	≥15	≥25

3.2 综述报告

随着生物材料和人工器官的广泛应用, 植入体在人体中引发的相关感染问题已经成为临幊上亟待解决的。作为医用金属材料, 纯钛由于其优异的机械加工性能和生物相容性在齿科和骨科植幊体领域中的应用已经日渐成熟。但是, 纯钛本身属于生物惰性材料, 细菌容易在其表面粘附和生长, 形成细菌生物膜而导致感染, 例如纯钛口腔种植体表面会生长并粘附牙菌斑。即使在植幊手术中采用了严苛的无菌操作, 并且在植幊后采取了预防性的服用抗生素, 纯钛植幊体在植幊后也存在发生细菌感染的风险, 因此成为临幊上的一个痛点问题。

当植幊物植幊到人体中后, 人体自身的免疫系统会在植幊体表面生成某种主要成分为蛋白质的膜状组织, 这种生物蛋白膜主要由纤维和玻璃黏连蛋白组成, 而这些蛋白膜是细菌粘附和生长的温床。粘附的细菌会进一步繁殖生成一层具有一定厚度的生物膜。这种生物膜形成后可以获取人体组织中的营养并且逐渐增厚, 并产生对药物的抗性, 引发感染, 最终导致植幊体失效。有相关研究表明, 这种由于牙菌斑在口腔植幊体周围生长并引发的炎症很大程度上会导致口腔植幊体在植幊后的松动和手术的失败。在

过去的10年中，对植入体进行表面改性被认为是一种有效赋予植入体抗菌性能的手段。有学者通过离子注入技术将Cu元素注入到纯钛表面后，使样品表面具有抗菌作用。然而，对于表面改性的植入体来说，材料的表面性能会严重影响材料的抗菌性能。例如，通过沉积形成的TiO₂涂层，通常会因为其欠佳的结合力而发生植入后的脱落，导致抗菌性能的失效。对于离子注入来说，具有抗菌性能的表面通常非常薄。一旦该表面因为某些原因遭到破坏，材料就会失去抗菌性能。因此，开发整体具有抗菌性能的新型他合金植入材料的临床应用意义重大。

Ti5Cu合金是一种整体型抗菌金属材料，是中国科学院金属研究所开发的具有自主知识产权的新型抗菌医用钛合金，应用前景广泛，目前正在推动在口腔种植体等产品中的应用。Ti5Cu合金及其制备方法已经获得中国发明专利授权（ZL 201110232843.0）。

4 经济效果

统计数据显示，美国每年200万例院内感染病例中约一半与植入物有关，英国每年植入物相关感染约花费700-1100万英镑。世界卫生组织（WHO）颁布的《院内感染防治实用手册》中数据显示，每天全世界有超过1400万人正在遭受院内感染的痛苦，其中60%的细菌感染与使用的医疗器械有关。因此，与植入物相关感染是临幊上长期存在且迫切需要解决的重要问题。自身具有抗菌功能的新型医用金属材料的研究开发，为发展抗菌金属植入器械产品奠定了材料基础，可为有效降低植入物相关感染风险提供新的途径，应用前景极为广阔。

本标准的建立，提供一类可供应用的抗菌医用钛合金板材、棒材和丝材，从而可有效降低临幊中与植入器械相关的感染风险。目前国内外尚无抗菌钛合金植入器械产品，Ti5Cu抗菌钛合金的应用，将会有助于提高我国医疗器械产品的国际竞争力，促进我国相关产业的快速发展，具有重大的经济和社会意义。

5 采用国际标准的程度及水平的简要说明

目前没有Ti5Cu的相关国际标准。

6 与有关的现行法律、法规和强制性标准的关系

本标准的要求与现行法律、法规、规章和强制性标准的关系不矛盾、不冲突，其相互关系协调、融合、妥洽。

7 重大分歧意见的处理经过和依据

无

8 其他应予说明的事项

无