

复合骨修复支架材料的研究现状

魏蜀青¹, 李克文^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院骨关节外科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年1月28日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年3月1日

摘要

骨组织工程是一个结合了支架材料、种子细胞和生长因子的复杂系统。在组织工程的研究中, 支架材料扮演着重要角色, 它们为细胞提供必要的结构支持, 成为引导组织生长和构建的基础模板。本文将深入探讨各类支架材料的当前研究进展。

关键词

复合骨支架材料, 骨组织工程, 天然生物材料, 合成高分子材料

Research Status of Composite Bone Repair Scaffold Materials

Shuqing Wei¹, Kewen Li^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Orthopedic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 28th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Mar. 1st, 2024

Abstract

Bone tissue engineering is a complex system that combines the stent material, seed cells, and growth factors. In the research of tissue engineering, stent materials play an important role. They provide necessary structural support for cells and become the basic template for guiding tissue growth and construction. This article will delve into the current research progress of various stent materials.

*通讯作者。

文章引用: 魏蜀青, 李克文. 复合骨修复支架材料的研究现状[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(1): 54-58.

DOI: 10.12677/jcpm.2024.31009

Keywords

Composite Bone Scaffold Materials, Bone Tissue Engineering, Natural Biomaterials, Synthetic Polymer Materials

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨缺损是一种由多种原因引起的疾病,包括创伤、感染、肿瘤和骨质疏松等[1]。当骨缺损严重时,会导致患者肢体功能障碍、长时间的临床恢复甚至骨不连,严重影响患者的生活质量[2]。每年全球进行超过 200 万例骨移植手术,仅次于输血成为第二大组织移植。传统的治疗方法包括自体松质骨移植、带血管蒂骨移植、同种异体骨移植、牵引成骨和骨组织工程技术等[3]。然而,天然骨组织主要来源于自体骨、同种异体骨和异种骨。自体骨的供应量有限,往往不能满足大块骨缺损的修复需求。同种异体骨虽然来源相对广泛,但存在免疫排斥反应的风险,且供应量也相对有限[4]。而异种骨虽然可以提供较大的骨块,但存在传播疾病和免疫排斥反应的风险,且来源有限,价格昂贵;天然骨组织,对于接受移植的人来说,它是一种外来物质[5]。免疫系统会将其视为威胁,从而引发免疫排斥反应,这种排斥反应可能导致移植的骨组织无法存活,甚至引发炎症和感染限制了天然骨组织的应用[6] [7] [8] [9] [10]。因此,骨组织工程支架材料被广泛应用于临床骨缺损修复和功能重建的研究中。

近年来,随着材料学、工程学和生命科学的快速发展,新型骨组织工程支架材料的研发受到了广泛关注[11]。这些材料的生物相容性、可塑性、骨诱导性和力学稳定性是影响骨组织愈合的关键因素。因此,开发具有良好骨修复功能的新型骨组织工程支架材料,并研究其在骨缺损中的作用及机制,实现早期骨形成、骨整合以实现结构重建乃至功能恢复,具有重要的科学价值和临床意义[12]。本文将对几种常用的骨组织工程支架材料进行综述。

2. 石墨烯

有研究证实,石墨烯及其衍生物展现出了良好的生物相容性,在实验中,使用石墨烯生物支架的干细胞分化率为 70%,而传统生物支架仅为 30% [13]。能赋予植入物和生物支架诱导干细胞成骨分化的能力,达到改善其生物活性的目的。石墨烯优良的导电性使其可以作为调节细胞行为的新一代生物活性支架,如可以促进 MSCs 的粘附,进而促进 MSCs 的成骨分化。氧化石墨烯(GO)水相悬浮液通过体外应用电刺激(ES),促进了干细胞增殖和成骨分化。粘附在单层石墨烯上的人胚胎干细胞(HESC)保持了存活性,多能性及高增殖率。石墨烯基材料作为一种生物相容性支架,不仅促进了间充质干细胞的增殖,并且加速了它们特定分化为成骨细胞[14]。石墨烯对于体外实验中的细胞粘附(贴壁依赖性)是一种理想模型材料(如成骨细胞,间充质干细胞等),石墨烯的加入可促进骨髓中的生长因子表达增加,促进细胞增殖。石墨烯支架具有良好的生物相容性,能够有效促进 BMSCs 体外成骨分化,可作为新型骨组织支架材料。利用石墨烯材料不仅可以充当 MSC 的培养支架,还对患者关节腔起到一定的润滑作用,减少摩擦力,提供较稳定的力学环境供软骨再生修复。此外,石墨烯可使支架的复合结构充分接触关节软骨,对骨与关节缺损区域进行填充,与传统治疗方式比,其在润滑效果及接触面积上具有较大优势。

石墨烯, 这种由单层碳原子组成的二维材料, 近年来在材料科学领域引起了极大的关注。由于其独特的物理和化学性质, 如高强度、良好的导电性和热导性, 石墨烯在许多领域都具有广阔的应用前景。而在骨科治疗中, 石墨烯作为支架材料也展现出了巨大的潜力。

传统的骨科治疗往往依赖于自体骨移植, 但这种方式有时会带来供骨不足和术后感染的问题。在这种情况下, 寻找一种安全、有效的替代方案成为了骨科医学的重要课题。石墨烯支架的出现, 为这一难题提供了可能的解决方案。

石墨烯支架具有良好的生物相容性和力学性能, 能够模拟天然骨的结构和功能。在骨缺损的部位, 石墨烯支架可以作为引导骨组织生长的模板, 促进新骨的形成和整合。同时, 石墨烯还具有优异的导电性和热导性, 可以促进骨细胞的增殖和分化, 加速骨愈合过程。

除了在骨折愈合中的直接应用, 石墨烯支架还可以用于骨缺损的修复和重建。例如, 在人工关节置换手术中, 石墨烯支架可以作为骨水泥的替代品, 增强人工关节与周围骨组织的结合力, 降低术后松动和脱落的风险。此外, 通过表面改性和功能化修饰, 石墨烯支架还可以承载药物、生长因子等生物活性物质, 实现骨科治疗的个性化定制和精准化治疗。

总的来说, 石墨烯在骨科支架中的应用为骨缺损的治疗提供了一种全新的思路和方法。随着研究的深入和技术的不断进步, 我们有理由相信, 这种革命性的材料将在未来的骨科治疗中发挥越来越重要的作用, 为患者带来更好的生活质量。

3. 聚氨酯

聚氨酯(PU)是一种特殊的嵌段共聚物, 其主链分子结构中富含氨基甲酸酯结构[15][16]。这种聚合物的制造过程通常涉及二异氰酸酯、羟基封端的聚醚或聚酯大分子二醇以及小分子扩链剂的加成聚合。由于其独特的微相分离特性, 使得聚氨酯在众多聚合物材料中表现出优越的性能。PU 具有出色的生物相容性, 使其在生物医学领域的应用前景十分广阔。此外, 它还具备良好的附着力和机械强度, 被广泛用作组织工程材料[17]。为了在体内支架降解和组织再生之间取得平衡, 针对骨缺损的复杂临床情况, 生物整合成为了一种可行的替代方案。在这一方面, 聚氨酯因其广泛的机械、物理化学、结构和形态特性, 相较于其他常用的生物医学领域可生物降解聚合物, 表现出了更高的效率。近期的研究还开发并表征了一种交联聚氨酯泡沫, 这种泡沫具有受控的降解速率、适当的孔径范围、高开放孔隙率、不同的亲水性, 并通过蛋白质涂层改性表面复合材料。Megan E. Cooke 课题组使用 3D 打印技术制备了一种 LayFomm 支架, 它是由聚乙烯醇(PVA)和聚氨酯(PU)的聚合物混合物构成。研究发现在将骨髓干细胞接种于大孔支架上并经过成骨诱导后, 这些细胞能在支架上粘附、增殖并形成矿化基质。在大鼠模型中的皮下植入试验显示, Lay Fomm 支架能促进血管化纤维囊的形成, 且没有引发慢性炎症反应。当植入下颌缺损处时, 显著增加了矿化组织的产量。生物活性玻璃是一种由 SiO_2 、 Na_2O 、 CaO 、 P_2O_5 等组成的生物陶瓷材料[7]。作为骨替代的生物活性材料, 它具有良好的生物相容性、细胞相容性、低免疫原性、骨传导性和骨诱导性。当植入体内后, 它能矿化形成类骨无机质 - 羟基磷灰石, 实现与人体的硬组织和软组织的有效界面结合。在降解过程中, 生物活性玻璃会释放出离子, 有利于血管生成和骨生成。特别是硅离子, 它能提高局部钙磷比值, 促进矿化过程, 并激发细胞的新陈代谢和促创伤愈合因子的自分泌反应, 加速创伤的修复。此外, 硅离子还能聚集于羟基磷灰石层的表面, 使新生组织能在整个创面爬移和覆盖。生物活性玻璃释放的 Ca 离子、 PO_4 离子还能调控成骨相关基因的表达, 有利于成骨细胞的生长、分裂和迁移。同时, 这些离子还能改善 ALP 的酶活性, 加速 I 型胶原纤维的形成, 使新骨形成过程加快。更重要的是, 硅、钙等离子能激活成骨细胞的七个家族基因, 调控成骨细胞的增殖和分化行为, 从分子水平上达到骨缺损修复的目的。

4. 生物活性玻璃

生物活性玻璃是一种由 SiO_2 、 Na_2O 、 CaO 、 P_2O_5 等元素构成的生物陶瓷材料。它具备优良的生物相容性、细胞相容性、低免疫原性等特点, 植入体内后能与人体硬组织和软组织有效结合, 形成类骨无机质-羟基磷灰石。在降解过程中, 它释放出离子, 有利于血管生成和骨生成[18]。硅离子在其中发挥着关键作用, 能够提高局部钙磷比值, 促进矿化过程, 促进细胞新陈代谢, 加速创伤修复。同时, Ca 离子和 PO_4 离子也能调控成骨相关基因的表达, 促进成骨细胞的生长、分裂和迁移, 加速 I 型胶原纤维的形成和新骨的形成过程[19][20][21][22][23]。生物活性玻璃释放的硅、钙等离子还能激活成骨细胞的七个家族基因, 调控其增殖和分化行为, 从而达到修复骨缺损的目的。Azizpour E 等制备了一种新型生物活性玻璃纳米晶须水凝胶支架, 具有良好的亲水性和生物相容性, 能够促进 hMSCs 增殖, 诱导钙沉积和生物矿化, 促进成骨分化。

5. 小结

总的来说, 在选择支架材料在骨组织工程方面扮演着至关重要的角色。在未来的研究中, 我们应该充分权衡无机材料和有机材料的优势和劣势, 探索最适合骨组织生长的材料组合和比例, 以制造出能够最大程度地促进骨组织生长的支架材料。

参考文献

- [1] 孙阳, 袁峰. 骨修复 3D 打印支架材料的研究进展[J]. 江苏医药, 2020, 46(1): 87-91.
- [2] 张铁, 祝超, 叶莹, 等. 微创可注射双相骨水泥的制备及性能表征和复合 DBM 成骨能力研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2019, 16 (4): 46-50.
- [3] 高文伟, 孙丽莹, 张泽天, 谢陶玲, 王俊超, 李正军. 生物基含硅骨修复复合支架材料的制备、特性及评价[J]. 化工进展, 2019, 38(10): 4595-4605.
- [4] 张家彬, 马志勇, 陈宏庆, 骆云龙. 45S5 生物活性骨组织支架 3D 打印制备及性能研究[J]. 北京生物医学工程, 2018, 37(6): 597-602+610.
- [5] 周宇翔, 沈烈军, 万诗雨, 柴璐渝, 逢人奇, 李登顺, 王鑫, 李展振. 骨免疫调节特性骨组织工程支架在修复骨缺损中的应用和发展[J]. 中国组织工程研究: 1-7. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=r-3vL8vLwqkPFsJdJMh2Ong_P61-3iw73Javs36yALrziHoiVCDHPVvF2nQtciSuevyg0pO_iRXtmS5OyesqXqsUf9JnD3UTemiM5pgnNEM1zUSg3x-ZB6VpZYHq5umF8UcWVOSaEs=&uniplatform=NZKPT&language=CHS, 2023-12-29.
- [6] 皇磊, 王晓丽, 王思明, 鲍鑫, 周鑫, 王犇娣. 骨组织工程支架的制备方法研究进展[J]. 中国组织工程研究: 1-7. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=r-3vL8vLwqkxYZBgpjl_liv8GxOk_14hqlvFfdKJo6iHV3nxBSFE7PiXbjV6Q7xBkbkPCC5riO6N5NoXBbbh50_R0k1tHchrKfdpEK1-pm54bixRUwXDsxQ8wBNcqyYk8rqMBhFKlk=&uniplatform=NZKPT&language=CHS, 2023-12-22.
- [7] 刘嗣聪, 刘宏治, 殷亚然. 生物可降解聚酯/生物陶瓷 3D 打印骨组织工程支架研究进展[J]. 复合材料学报: 1-28. <https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=r-3vL8vLwqkumr17pe-0Vpvn3BwVd4wXBhp9J8CkgqhbIVNVWYvs2p-R07-cuWNIPACW4MsuoPnzo9BE6CEVvldxuHBk-0Q0XyjCriePZcrsgXRLsqLYi3tQwN07ui9dG99ggi-7UI=&uniplatform=NZKPT&language=CHS>, 2023-12-12.
- [8] 张俊, 李明利, 汤彬彩, 董晗, 余琼. 生物陶瓷材料的 3D 打印技术现状[J]. 中国医疗器械杂志, 2023, 47(6): 651-658.
- [9] 朱禧, 李玉, 施建党, 许瑞卿, 丁惠强. 3D 打印载 PaMZ/BMP-2 的 nHA 抗结核人工骨在体内成骨效果及药物缓释性能研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2023, 33(11): 1032-1042.
- [10] 席洪钟, 刘铨, 孙光权, 杜斌, 袁鑫玮, 黄艺轩, 郭铭滨, 麦健斌. 生物电效应材料在骨组织工程支架设计中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(22): 3569-3575.
- [11] 李璞琦, 张煜培, 王晨茜, 肖颜瑞, 翟嘉雪, 曾辉. 碳纳米管在骨组织工程与再生医学领域的应用与挑战[C]//榆林市医学会, 榆林市医学会. 第三届全国医药研究论坛论文集(三). 2023: 5.
- [12] 智谋, 朱策, 王林楠, 宋跃明. 3D 打印陶瓷聚合物复合材料用于骨修复的研究进展[J]. 华西医学, 2023, 38(10):

- 1449-1455.
- [13] 杨泽斌. 氧化石墨烯/纳米羟基磷灰石骨组织工程支架的制备及其性能研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明理工大学, 2018.
- [14] 赵维康, 张施洋, 阳淇名, 蒋电明. 石墨烯及其衍生物纳米复合材料在骨科应用的研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2016, 33(3): 604-608.
- [15] 陈龙. 可降解功能性聚氨酯关节软骨修复材料的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 华南理工大学, 2014.
- [16] Cooke, M.E., Ramirez-Garcia, J.L., Rangel-Berridi, K., Park, H., Nazhat, S.N., Weber, M.H., Henderson, J.E. and Rosenzweig, D.H. (2020) 3D Printed Polyurethane Scaffolds for the Repair of Bone Defects. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 8557215-557215. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.557215>
- [17] Kolan, K., Liu, Y., Baldrige, J., Murphy, C., Semon, J., Day, D. and Leu, M. (2017) Solvent Based 3D Printing of Biopolymer/Bioactive Glass Composite and Hydrogel for Tissue Engineering Applications. *Procedia CIRP*, 65, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.procir.2017.04.022>
- [18] 王鑫, 赵帆, 甄平. 3D 打印生物活性玻璃/羟基磷灰石骨修复材料的理化性能研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44(5): 511-516.
- [19] 龚家宝. 生物活性玻璃多孔支架的 3D 打印及性能研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都大学, 2022.
- [20] 胡惠强. 3D 打印复合聚乳酸/生物活性玻璃/半水硫酸钙可降解人工骨支架的制备与初步研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2020.
- [21] 叶青. 3D 打印海藻酸钠/聚赖氨酸/生物活性玻璃支架及其成骨性能研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 华南理工大学, 2020.
- [22] 张新平. 3D 打印生物活性玻璃支架及结构设计[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西安电子科技大学, 2020.
- [23] 石泉. 膜增强 45S5 生物活性玻璃骨支架的制备及支架降解/骨重建耦合的数值模拟[D]: [博士学位论文]. 南京: 东南大学, 2020.