

3D打印微孔聚醚醚酮/纳米羟基磷灰石 生物材料颅脑修复

陈程, 王世达, 李欣松, 程丽佳*, 刘师巧, 王婷

成都大学基础医学院, 四川 成都

收稿日期: 2022年4月18日; 录用日期: 2022年5月13日; 发布日期: 2022年5月20日

摘要

目的: 为了探索3D打印微孔聚醚醚酮/纳米羟基磷灰石生物材料颅脑修复的功能。方法: 基于3D金属打印技术结合聚醚醚酮材料制备构建具有微孔结构聚醚醚酮, 通过悬浮涂层和熔融结合技术在微孔聚醚醚酮表面制备出具有生物活性的纳米羟基磷灰石(nano-hydroxyapatite)生物陶瓷涂层, 并植入7例患者颅骨缺损处, 根据术后影像学来分析颅骨的修复情况。结果: 制造出骨骼内部的微仿生结构, 孔隙支持细胞穿过和代谢物流通, 并为种植细胞提供优良的微环境, 以利于其的黏附、增殖及分化。结论: 3D打印微孔聚醚醚酮/纳米羟基磷灰石生物材料能做到更好的颅脑修复。

关键词

3D打印, 聚醚醚酮, 纳米羟基磷灰石, 颅脑修复

3D Printed Microporous PEEK/Nano-Hydroxyapatite Biomaterials for Brain Repair

Cheng Chen, Shida Wang, Xinsong Li, Lijia Cheng*, Shiqiao Liu, Ting Wang

School of Basic Medicine, Chengdu University, Chengdu Sichuan

Received: Apr. 18th, 2022; accepted: May 13th, 2022; published: May 20th, 2022

Abstract

Objective: To explore the function of 3D printed microporous polyetheretherketone (PEEK)/nano-
*通讯作者。

文章引用: 陈程, 王世达, 李欣松, 程丽佳, 刘师巧, 王婷. 3D 打印微孔聚醚醚酮/纳米羟基磷灰石生物材料颅脑修复[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4349-4354. DOI: 10.12677/acm.2022.125630

hydroxyapatite (nHA) biomaterials for brain repair. Methods: PEEK with microporous structure was prepared based on 3D metal printing technology and PEEK material. nHA bioceramics coating with biological activity was prepared on the surface of microporous polyether ether by suspension coating and melting bonding technology, and implanted it into the 7 patients skull defect, according to the postoperative imaging to analyze the skull repair. Results: The microbiomimetic structure inside the bone is produced. The pores support the passage of cells and the circulation of metabolites, and provide an excellent micro environment for the adhesion, proliferation and differentiation of the implanted cells. Conclusion: 3D printed microporous PEEK/nHA biomaterials can achieve better cranial repair.

Keywords

3D Printing, PEEK, Nano-Hydroxyapatite, Cerebral Repair

Copyright © 2022 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

颅骨缺损最常发生于病人在经历过出血性脑血管病、严重颅脑外伤、大面积脑梗死等病变的开颅术后，病人由于缺乏颅骨保护层而易于损害脑组织。所以通过选用合适的头颅修复材料不但可以恢复正常的头颅形状，还对修复大脑功能有很大意义[1]。近数十年，在头骨修复材质的选取方面，科研人员曾进行过自体骨骼、有机玻璃材料，以及硅橡胶、骨混凝土等阶段[2]，但这些材质因为具有或多或少不同的缺点，逐渐淡出了修复材质的选取范畴。新的材质、新的方法、新的科技被发展广泛应用于头骨修复。目前，颅骨修复的科学研究涉及钛合金、聚醚醚酮(PEEK)等材料，颅骨组织工程和 3D 激光打印工艺技术。铝镁合金材质是目前最临床应用的颅骨修补材质，密度低，硬度高，所以铝镁合金的比强度高，而且病人在放置铝镁合金后并没有觉得很重由于其对组织相容性好，稳定能力好，致敏性较少，所以对 CT、MRI 等检查的影响较小[3]，而这些优点也是铝镁合金材质常被用来作颅骨修复材质的主要原因。然而人体内对有害金属离子的释放，及其对金属的阻射也受到了人们的重视[4]。另外，由于钛及铝镁合金的弹性模量(102~110 GPa)为皮质骨(14 GPa)的几十倍[5]，这些重大差别将形成局部应力屏障作用，从而引起骨质吸收问题而直接负面影响手术的远期成败。为解决力学制约并尽量减少种植后的负性生物学反映，人类已着手积极寻找钛的替代材料。

2. 材料研究与使用技术

聚醚醚酮，是 2013 年经美国国家食物医药监测管理机构(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的一种骨转移物料，是一类人工合成的半水晶样多聚体。聚醚醚酮可抵抗高温，亦即在 260℃以下仍能维持特性不变，对组织兼容性好，化学特性稳定，弹性模量和皮质骨相接近，即便遭受强烈撞击亦不致发生塌陷及变形，因此能够很好地护理开颅术后患者[6] [7] [8]。国外的研究者也将聚醚醚酮材料应用于对颌面部、颞眶部和额部等部位颅骨缺失患者的手术，术后颅骨修复美学疗效满意，大脑功能也得以很好修复[9] [10] [11]。并且国外的三家诊所经过分析 2006 年至 2012 年六年间 65 例接受聚醚醚酮个性化手术的病例(见图 1)，表明：量身定做的聚醚醚酮种植物，对于大面积颅骨缺失病人而言是效果最佳的方法选择[12]。有研究报告个体化定制的聚醚醚酮植入物吻合度精确，对称性好，能够很好地修复病人的容

貌,从而降低了病人的身心理负担,而且术后还可以明显降低皮下积液和皮下感染率[13]。聚醚醚酮以其良好的耐磨性、可靠的生物稳定性、易加工性、高 X 线透过性和与骨骼相似的色泽,经高温高压灭菌后不易老化,弹性模量与骨骼形成过程相似等优势,已逐渐广泛应用于颅骨修复领域,并有取代钛和铝镁合金的发展趋势[14]。但由于弹性模量低、生物学活性较差以及抗霉性弱等问题,且聚醚醚酮作为植入物材料的实际使用也收到了一定影响,因此寻求进一步优化并提高其特性仍是目前研究的热点。

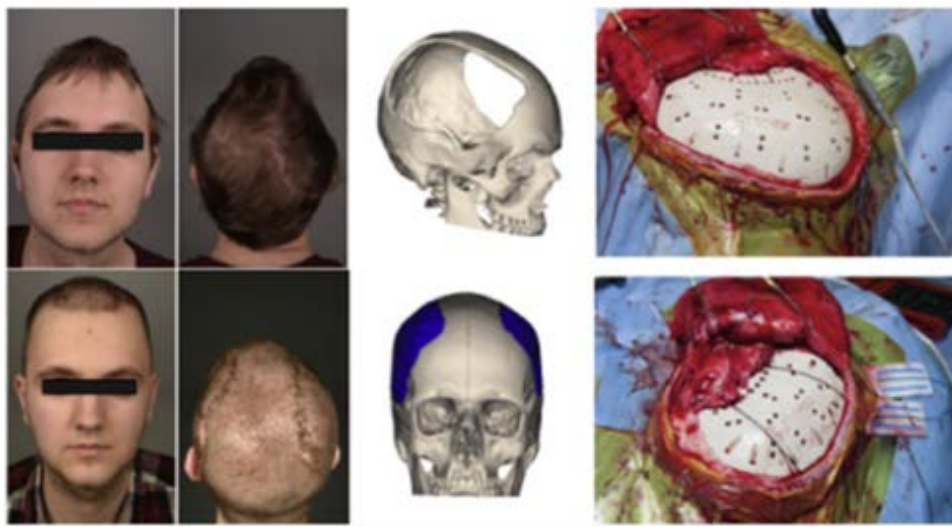


Figure 1. Application of polyether ether ketone biomaterials in skull repair

图 1. 聚醚醚酮生物材料在颅骨修复中的应用

大量的生物改性研究成果将使聚醚醚酮植入物的发展与应用,提供了机械和生物上的解决路径。聚醚醚酮还可以利用各种方式对材料进行生物修饰,以提高其作为骨科病房植入物材料的特性。目前主要包括[15]: 1) 材料表面改性处理,包括物理或化学的方法; 2) 材料表面功能化(例如接枝功能基团)和表面涂层; 3) 聚醚醚酮与生物活性材料物理共混。常用的物理改性方法是等离子体喷涂法,化学处理包括表面磺化处理和湿化学法。Waser 等[16]应用等离子体处理聚醚醚酮表面,发现人骨髓间充质干细胞在等离子体处理后的聚醚醚酮上增加粘附、增殖和成骨分化。Brydone 等[17]制备的等离子体处理聚醚醚酮棒,动物实验结果证实了在体内表现出潜在的骨诱导性。Zhao 等[18]研究发现经过表面磺化处理聚醚醚酮诱导体外成骨细胞粘附、增殖和分化等功能,包括在体内和磷灰石形成能力上能显著增强骨整合和骨植入结合强度。同时,目前科学研究已经证实了生物材料的孔隙构造对于骨组织的生成也十分关键,因为它可以促使蛋白成骨细胞系附着于生物材料表层并促进成骨细胞的生长与分化,从而为新生骨骼的长入创造了优越的生长环境[19]。

而 3D 打印技术作为一个全新的加工方式,在颅骨修复方面和传统方式一样可以更准确地匹配患者的缺失部位;通过使用它制作颅骨修复支架,还能够利用特殊程序控制支架的三维或立体构造,提高了颅骨修复支架的成骨诱感性、骨传导功能、骨骼的再生能力,更有利于成骨细胞细胞黏附、生长、分化,以诱导成骨修补缺损,因此有着很重要的使用价值。3D 打印技术在打印颅骨修补支架时(见图 2),可以把材料加工制成具有预定形态和内部结构的支架,并且能够调节孔隙率和微孔的尺寸,从而完成了孔洞之间完全沟通和孔隙梯度结构的形成,也因此,就能够生产出骨骼内的微仿生结构[20] [21] [22]。孔隙可以帮助细胞穿过和代谢物流通,并为种植细胞创造了优越的微环境,利于细胞的黏附、生长和分化[23] [24] [25]。

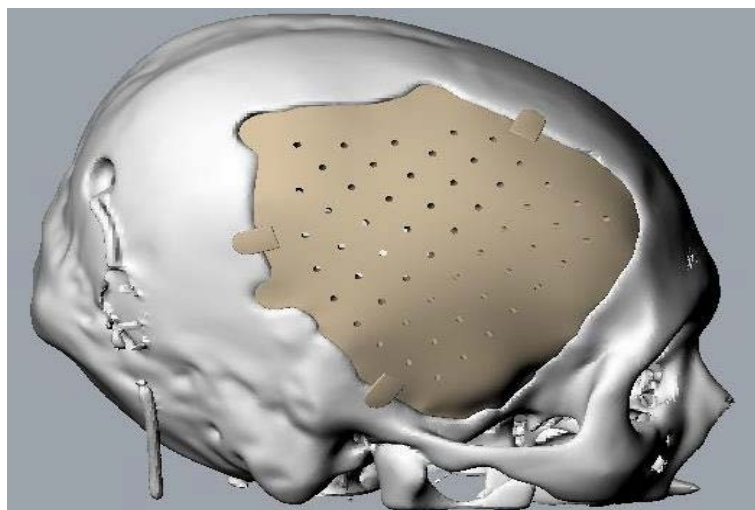


Figure 2. Preparation of skull defect repair scaffold based on 3D printing technology
图 2. 基于 3D 打印技术制备颅骨缺损修补支架

3. 临床调研

选取附属医院神经外科于 2018 年 3 月至 2020 年 9 月收治的已进行过去骨瓣减压术后治疗的七例病人(见表 1), 每个人均于术后 3~6 个月采用了个性化 3D 打印的 PEEK 材料, 进行了颅骨修补术。并列入技术标准: 1) 有着明显的去骨瓣减压术的手术病史; 2) 去骨瓣减压术后最少三个月, 符合颅骨修补指征; 3) 儿童仅有单侧头骨缺失。治疗规范: 1) 因恶性肿瘤、癫痫病灶摘除术后行去骨瓣减压术后治疗的儿童; 2) 去骨瓣减压术后出现颅内病毒感染的儿童; 3) 头骨缺失区有反复进行其他手术动作的儿童;

Table 1. Clinical data of patients

表 1. 患者临床资料

序号	性别	年龄	颅骨缺损的原因	入院时间	颅骨修补手术时间	恢复情况
1	男	59 岁	血管畸形, 顶叶脑内血肿破入脑室, 急诊行左侧顶叶脑内血肿清除、去骨瓣减压术	2017/3/28	2017/5/26	良好, 能够下棋
2	男	51 岁	被车撞伤, 左侧额颞顶枕部急性硬膜外血肿清除术+去骨瓣减压术	2017/12/29	2018/3/20	良好、能做轻微运动
3	男	10 岁	车祸外伤后双侧额叶脑出血, 蛛网膜下腔出血, 脑室出血	2017/11/22	2018/2/12	良好、能正常学习
4	女	3 岁 9 个月	儿童行李箱上(约 5 cm 高)自行摔落	2018/9/3	2018/11/30	良好、能正常学习
5	男	63 岁	从路边跌入小溪(约 3 m 高), 左侧头部撞至石头	2019/2/27	2019/6/13	良好、能正常沟通
6	男	32 岁	车祸后全身多处损伤, 左颞顶部硬膜下出血	2019/5/31	2019/11/4	良好、能正常工作
7	男	7 岁	车祸复合伤: 右侧额颞顶去骨瓣减压术 + 硬膜下血肿清除术	2019/12/25	2020/3/4	良好、能正常上课

4) 已进行过颅窝去骨瓣减压术后治疗的儿童。手术前双方均向病人父母详细介绍了各种相关材料的特点后共同商量选择, 并签订了知情同意书。在为对手所有的病人手术过程中, 术后治疗人员严格地按照我国的神经外科治疗指南和专家意见共识[26]。

观察指标: 获取关于每个入选病例的一般资料, 包含年龄、性别、去骨瓣因素、颅骨缺失部位、缺损的面积、缺失的持续时间等。并且记载了术后日期、术后并发症情况(颅内大出血、皮下积液、病毒感染等)的发生率状况。颅骨修补术的塑形满意状况(包含头颅外形、材质契合度等)以及术后的修复状况[27]。

术后结果和影像学评估: 发现对所有患者的 PEEK 植入物贴合良好, 对颅骨修补塑性效果良好。CT 和 MRI 同时检测、并且没有发现假影干扰, 患者在术后均未发现病毒感染、颅内大出血、皮下积液等情况存在, 未发现中枢神经系统和身体其他脏器的新发功能不全。且随访时间均满六个月以上, 患者颅骨外形发育正常, 切缝愈合情况良好, 各种神经功能和意识功能均恢复正常明显[28]。

4. 结论

颅骨是人脑中最坚固的组织, 同时也是保卫人脑最有效的屏障, 其完整性不但给脑内组织带来了全方位的防护, 同时又可以保证头面形状的优美, 还可以颅面整体的生物力学稳定性[29]。植入物材质的正确选用, 对颅骨修补术的手术成活率、修复效率和并发症的发生均重要。微孔聚醚醚酮/纳米羟基磷灰石生物材料, 分析表面特征和结构组成等相关因素与生物学活性之间的关系, 探索促进骨长入、提高骨整合的机理, 为发展具有优异生物力学性能及优异生物活性的新型颅骨修补生物材料提供新思路与新方法, 为聚醚醚酮作为植入材料在生物医学领域的临床应用奠定基础提供一定的科学依据。综上介绍, 经过 3D 打印的个性化 PEEK 颅骨材质在去骨瓣减压术后颅骨修补术中有着突出的效果, 在短时间的随访治疗过程中并无疾病的发生, 且 PEEK 材质还表现出了优异的生物相容性与塑形性能, 因此有望作为去骨瓣减压术后颅骨缺陷修复术的理想修复材质。而且通过 3D 打印技术完成了各种病人的个体化 PEEK 材料成形, 术后总体美观性更好, 从而减少了病人的心理压力, 也同时减少了由于植入体形态不理想所造成的修复问题。

基金项目

四川省大学生创业训练计划项目(S202111079028, S202111079095)资助。

参考文献

- [1] Dujovng, M., Fernandez, P., Alperin, N., et al. (1997) Post-Cranioplasty Cerebrospinal Fluid Hydrodynamic Changes: Magnetic Resonance Imaging Quantitative Analysis. *Neurological Research*, **19**, 311-316. <https://doi.org/10.1080/01616412.1997.11740818>
- [2] Shah, A.M., Jung, H. and Skirboll, S. (2014) Materials Used in Cranioplasty: A History and Analysis. *Neurosurgical Focus*, **36**, E19. <https://doi.org/10.3171/2014.2.FOCUS13561>
- [3] Aydin, S., Kucukyuruk, B., Abuzayed, B., et al. (2011) Cranioplasty: Review of Materials and Techniques. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, **2**, 162-167. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.83584>
- [4] Goutam, M., Giriya pura, C., Mishra, S.K., et al. (2014) Titanium Allergy: A Literature Review. *Indian Journal of Dermatology*, **59**, 630. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.143526>
- [5] Najeeb, S., Zafar, M.S., Khurshid, Z., et al. (2016) Applications of Polyetheretherketone (PEEK) in Oral Implantology and Prosthodontics. *Journal of Prosthodontic Research*, **60**, 12-19.
- [6] Lethaus, B., Safi, Y., ter Laak-Poort, M., et al. (2012) Cranioplasty with Customized Titanium and PEEK Implants in a Mechanical Stress Model. *Neurotrauma*, **29**, 1077-1083. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.1794>
- [7] Wang, H., Xu, M., Zhang, W., et al. (2010) Mechanical and Biological Characteristics of Diamond-Like Carbon Coated Poly-Aryl-Ether-Ether-Ketone. *Biomaterials*, **31**, 8181-8187. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.07.054>

- [8] El Halabi, F., Rodriguez, J.F., Rebolledo, L., *et al.* (2011) Mechanical Characterization and Numerical Simulation of Polyether-Ether-Ketone (PEEK) Cranial Implants. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **4**, 1819-1832. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2011.05.039>
- [9] 钟鸣谷, 古机泳, 张伟明, 栾中钦, 彭逸龙, 董家军. 聚醚醚酮材料在颅骨缺损修补术中的应用效果研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(3): 110-113.
- [10] Camarini, E.T., Tomeh, J.K., Dias, R.R., *et al.* (2011) Reconstruction of Frontal Bone Using Specific Implant Polyether-Etherketone. *Journal of Craniofacial Surgery*, **22**, 2205-2207. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3182326f2c>
- [11] Marbacher, S. andereggen, L., Fandino, J., *et al.* (2011) Combined Bone and Soft-Tissue Augmentation Surgery in Tempororbital Contour Reconstruction. *Journal of Craniofacial Surgery*, **22**, 266-268. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3181f7b781>
- [12] Rosenthal, G., Ng, I., Moscovici, S., *et al.* (2014) Polyetheretherketone Implants for the Repair of Large Cranial Defects: A 3 Center Experience. *Neurosurgery*, **75**, 523-529. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000477>
- [13] 王国良, 公方知, 刘金龙, 等. 聚醚醚酮在颅骨缺损个体化重建手术中的应用[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2013, 18(10): 456-458.
- [14] 张峰. 聚醚醚酮和钛网材料修补颅骨缺损远期效果及不良事件的差异: 前瞻性、单中心、非随机对照、2年随访临床试验方案[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(34): 5501-5505.
- [15] Zheng, Y., Xiong, C., Li, X., *et al.* (2014) Covalent Attachment of Cell-Adhesive Peptide Gly-Arg-Gly-Asp (GRGD) to Poly(etheretherketone) Surface by Tailored Silanization Layers Technique. *Applied Surface Science*, **320**, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.09.091>
- [16] Zhao, Y., Wong, H.M., Wang, W., *et al.* (2013) Cytocompatibility, Osseointegration, and Bioactivity of Three-Dimensional Porous and Nanostructured Network on Polyetheretherketone. *Biomaterials*, **34**, 9264-9277. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.08.071>
- [17] Ma, R. and Tang, T. (2014) Current Strategies to Improve the Bioactivity of PEEK. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 5426-5445. <https://doi.org/10.3390/ijms15045426>
- [18] Kurtz, S.M. (2011) PEEK Biomaterials Handbook. Elsevier, Amsterdam.
- [19] 胡章咏, 刘志, 董守勋, 刘奇. PEEK 材料的人工颅骨多点成型工艺参数优化[J]. 机械设计与制造, 2021(11): 292-296. <https://doi.org/10.19356/j.cnki.1001-3997.2021.11.065>
- [20] Roth, E.A., Xu, T., Das, M., *et al.* (2004) Inkjet Printing for High-Throughput Cell Patterning. *Biomaterials*, **25**, 3707-3715. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.052>
- [21] Seol, Y.J., Kang, H.W., Lee, S.J., *et al.* (2014) Bioprinting Technology and Its Applications. *The European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **46**, 342-348. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu148>
- [22] 李会兵, 李永事, 李锐祥, 杨宝应. 3D 打印引导聚醚醚酮在儿童颅骨缺损的应用[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2021, 26(6): 272-273.
- [23] Murphy, S.V. and Atala, A. (2014) 3D Bioprinting of Tissues and Organs. *Nature Biotechnology*, **32**, 773-785. <https://doi.org/10.1038/nbt.2958>
- [24] Ferlin, K.M., Prendergast, M.E., Miller, M.L., *et al.* (2016) Influence of 3D Printed Porous Architecture on Mesenchymal Stem Cell Enrichment and Differentiation. *Acta Biomaterialia*, **32**, 161-169. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.01.007>
- [25] Inzana, J.A., Olvera, D., Fuller, S.M., *et al.* (2014) 3D Printing of Composite Calcium Phosphate and Collagen Scaffolds for Bone Regeneration. *Biomaterials*, **35**, 4026-4034. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.01.064>
- [26] 中华神经外科学会神经创伤专业组, 中华创伤学会神经损伤专业组, 中国神经外科医师协会神经创伤专家委员会. 创伤性颅骨缺损成形术中国专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2016, 32(8): 767-770.
- [27] 吴水华, 陈朝晖, 范双石, 等. 个性化聚醚醚酮植入物在儿童颅骨修补术中的临床应用及分析[J/CD]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2021, 7(4): 252-255.
- [28] Kim, M.M., Boahene, K.D. and Byren, P.J. (2009) Use of Customized Polyether-Ether-Ketone (PEEK) Implants in the Reconstruction of Complex Maxillofacial Defects. *Archives of Facial Plastic Surgery*, **11**, 53-57. <https://doi.org/10.1001/archfaci.11.1.53>
- [29] Wu, X.L., Zhou, M.L., Jiang, F., Yin, S., Lin, S.H., Yang, G.Z., Lu, Y.Z., Zhang, W.J. and Jiang, X.Q. (2021) Marginal Sealing around Integral Bilayer Scaffolds for Repairing Osteochondral Defects Based on Photocurable Silk Hydrogels. *Bioactive Materials*, **6**, 3976-3986. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.04.005>