

第一章

骨修复材料的介绍

一、骨修复材料

1. 骨修复材料的概念

骨修复材料指能够在机体的骨组织受到损伤时，通过其修复能力对损伤的部位进行修复，从而促使损伤部位再生的一类功能性的材料，包括同种异体骨、异种骨、金属材料、生物陶瓷、骨水泥、生物玻璃、高分子材料以及含有骨形态发生蛋白、富含血小板的血浆、骨髓抽吸浓缩液的骨材料等。临床上用于骨修复的材料除了需要具备一些良好的理化性质（如机械性能、可加工性能等）外，还必须具有特殊的生物学特性（如良好的生物相容性、优异的骨传导性、骨诱导性以及可降解性等）。随着生物材料科学和技术的发展，骨修复材料的性能和效果日益提升，临床应用前景非常广阔。

2. 骨修复材料的应用领域

肿瘤、外伤、坏死、先天畸形等一系列病因往往会导致大体积的骨缺损产生，如四肢闭合性骨折、难愈合部位骨折、开放性骨折、脊柱椎体间、横突间或椎板间植骨融合、截骨矫形植骨融合、良性骨肿瘤或瘤样病变切除等^[1]。骨折固定是治疗骨折的重要手段，其目的是通过使用内固定（如钢板、髓内钉等）或外固定（如外固定支架）装置，将骨折断端保持在良好的位置，为骨折愈合创造稳定的力学环境。这个过程需要固定材料能够承受肢体活动等产生的各种应力，避免骨折断端移位，从而促进骨折的正常愈合。对于临界尺寸的骨缺损（骨缺损长度达到长骨直径的 1.5 倍），骨组织无法自愈。骨移植是治疗骨缺损的主要方法，自体骨移植、异体骨移植及带血管蒂腓骨移植作为当前治疗大段骨缺损的常用手段，虽然取得一定临床疗效，但自体骨移植是一种以牺牲健康部位骨组织为代价的“以伤养伤”的手段，且

来源有限，极大限制了其临床应用；异体或异种骨移植也面临着免疫排斥以及感染等风险。这种情况下需要借助骨修复材料来促进骨再生，再生修复过程涉及细胞的迁移、增殖、分化等多个复杂环节，骨修复材料在其中起到引导和促进新骨形成、填充缺损区域的关键作用。因此，研发能够有效替代自体骨的移植替代物，建立可用于骨缺损修复全新策略，是临床亟待解决的难题。

骨折固定和临界骨缺损再生修复对骨修复材料有一些共性要求，同时也各有个性要求。在共性方面，生物相容性是基础，材料必须与人体组织良好兼容，避免引发免疫或毒性反应；力学性能也很关键，二者都需要材料提供适当的强度、刚度和匹配的弹性模量来应对应力，为骨愈合或再生创造稳定环境，并且要有抗压、抗弯等多种力学性能；骨传导性同样重要，材料要能引导骨组织在其表面生长，这通过合适的表面粗糙度、孔隙率和化学组成来实现。在个性要求上，骨折固定材料需要有形状和尺寸适配性，根据骨折部位、类型等来设计，确保紧密贴合和准确固定，同时要有固定的稳定性和可调节性，在愈合过程中维持断端稳定并能按需调整；临界骨缺损再生修复材料除骨传导性外还需要成骨诱导性，刺激宿主细胞分化成骨细胞促进新骨形成，并且材料最好是可降解的，其降解速率要与骨组织再生速率相匹配，以免影响骨组织正常的生长和重塑。

所以，理想的骨修复材料应当具有以下特性。①良好的生物相容性：材料具有无抗原、致畸或致癌反应，且移植到体内后不引起排异、炎症和毒性反应，有利于细胞黏附、增殖，降解产物无毒副作用，理想情况下可以刺激细胞的生长、分化或者组织再生；②可塑性：基质材料可预先制作成一定形状，并具有一定的机械强度，为新生组织提供支撑，并保持一定时间直至新生组织具有自身生物力学特性；③可降解性：能在生物体内逐渐降解，最终由自身骨组织所替代，且降解速率可根据骨组织形成中不同细胞再生速率而进行调控；④良好的力学性能：良好的骨修复材料能模拟生物体骨组织的结构、成分和性质，与骨组织力学性能相匹配；⑤可作为载体：调节生物活性因子的释放；⑥较高的孔隙率及渗透性能：适当的孔径与孔隙率有助于营养和氧气进入，代谢产物排出，能够为细胞生长提供足够空间，利于血管和神经长入；⑦良好的骨传导性和骨诱导性：有利于邻近骨组织爬行替代；⑧易于临床操作和灭菌^[1-2]。

二、骨修复材料的分类

骨修复材料可以分为天然骨修复材料和人工骨修复材料两大类。天然骨修复材料可以分为自体骨、同种异体骨、异种骨、脱钙骨基质。人工骨修复材料主要可以分为金属材料、无机非金属材料、高分子材料、复合材料^[3]（表 1-1）。

表 1-1 骨修复材料类别及特性

分类		特性
天然骨修复材料	自体骨	源于患者本身，易于被接受且免疫排斥反应较低，生物相容性较好；骨诱导、骨传导和骨修复能力均较强，业内称为“金标准”；供骨量有限，易发生供区不良反应和神经损伤、出血、慢性疼痛、感染，美容效果差
	同种异体骨	取自死亡或被截肢的人体，来源有限且存在法律和伦理问题，难以满足大规模临床应用的需求；具有良好的骨传导能力；具有引起免疫排斥反应、传播疾病、产生延迟愈合和感染等风险
	异种骨	取自牛、猪等动物，来源广泛；具有良好的骨传导能力；有引起免疫排斥反应、传播疾病的风险；高温煅烧等处理方式能够去除免疫原性，但会导致生物可降解性下降
	脱钙骨基质	主要取自同种异体骨，由胶原蛋白、非胶原蛋白、生长因子、少量磷酸钙及细胞碎片等组成；具有良好的骨诱导能力，保留了大量蛋白成分，免疫原性较强；来源有限且存在法律和伦理问题，难以满足大规模临床应用的需求，临床使用时产生免疫排斥的风险较高，机械强度较差，不适用于承重部位
人工骨修复材料	金属材料	主要包括多孔钛及钛合金、铁镍合金、钽金属、不锈钢等，来源广泛；具有良好的机械强度，是考虑机械强度时的首选；受到腐蚀时会产生材料性质的改变，引起人体内重金属离子水平的变化，进而产生毒副作用；存在应力遮挡，人体自身的骨组织可能会由于得不到足够的力学刺激而产生骨质疏松等症状；不能形成骨整合，存在松脱并对周围组织形成磨损的风险；临床使用时可塑性较差
	无机非金属材料	生物陶瓷 主要包括羟基磷灰石陶瓷、磷酸钙陶瓷、生物玻璃等，来源广泛；具有良好的生物相容性及骨传导能力；脆性较大，机械强度较差，不适合用于承重部位；降解速率难以控制或不降解，不利于新骨生长

续表

分类		特性
人工骨修复材料	无机非金属材料	来源广泛，主要包括硫酸钙、磷酸钙、磷酸镁骨水泥等；具有良好的生物相容性；机械强度较差，不适合用于承重部位；材料降解过程以物理溶解为主，降解速率通常难以控制，不利于新骨生长
	高分子材料	种类繁多，包括胶原蛋白、透明质酸、壳聚糖等天然高分子材料以及聚甲基丙烯酸甲酯、聚氨酯、聚乳酸等合成高分子材料，来源广泛，具有良好的生物相容性及骨传导能力；可根据临床需要调节理化特性和力学特性；降解速率与新骨生长速率不匹配；部分高分子材料降解产物呈酸性，不利于新骨生长
	复合材料	采用两种或两种以上材料复合而成，通常指无机材料与高分子材料复合形成的材料或组织工程材料；能够兼具各组分材料的特性，同时可产生组分材料不具备的新特性

1. 天然骨材料

天然骨是源于生物体，非后天人工合成的骨修复材料。天然骨中成分均为生物体的组成成分，所以临床使用安全性较高，在骨修复中应用较为广泛，这类材料在骨修复领域中应用起步较早，研究也较为深入^[3]（表 1-2）。

表 1-2 天然骨修复材料类别及优缺点

分类	优点	缺点
自体骨	来源于患者自身，不具有任何抗原性，无免疫排斥反应，无疾病传播风险；同时具备骨传导性、骨诱导性和成骨细胞活性，骨融合成功率高	取骨手术造成二次创伤，导致供区疼痛、血肿、感染、神经损伤等长期问题，可供采集的骨量有限；延长手术时间，增加患者失血量；美容效果差
同种异体骨	来源丰富，无供区限制；可根据手术需要提供各种形状、大小和类型的骨材料；避免二次手术及供区并发症；缩短手术时间，减少患者的失血量；使用方便，易于塑形	生物学性能较弱，融合失败率相对较高；免疫排斥风险与疾病传播风险；成本较高；骨整合速度慢
异种骨	来源极其广泛，成本较低；无供区损害；良好的骨传导性；易于加工和塑形	较强的免疫原性，疾病传播风险；生物学性能单一，骨整合速度缓慢；吸收速率与成骨速率不匹配；伦理和宗教考量
脱钙骨基质	显著的骨诱导活性，良好的骨传导性；来源丰富，无供区并发症；可塑性强，使用方便；生物相容性好，免疫原性低	几乎无结构支撑强度；成骨效果存不稳定；骨吸收速率可能过快；需要与载体结合，影响操作性能、残留率和成骨效果；成本较高

自体骨:是目前较传统,但最有效的骨修复材料。源于患者身体其他部位骨组织,不会引起排异反应,因其具有极高的骨诱导、骨生成及骨传导作用,所以自体骨移植一直被视为治疗骨缺损的“金标准”^[3]。然而,自体骨移植存在供区提供的骨组织有限、造成患者二次损伤、供区并发症、延长手术时间、增加出血量、慢性疼痛、感染和美容效果差等一系列问题。随着患者对术后生活质量要求的提升、患者的医疗支付能力的提高,以及骨修复材料技术和产品的日益成熟和发展,减少术中取自体骨,更多选择骨修复材料,是国际上临床植骨的主流发展趋势。

同种异体骨:多源于募捐的尸体或他人捐赠,需要经过深度低温冷冻、辐照等特殊处理才能应用于临床。同种异体骨具有良好的骨传导性能,其愈合方式主要依靠骨传导作用。移植骨通过再血管化、新骨形成等过程将宿主骨床与移植骨相连,多应用于填充骨空隙、诱导局部组织的修复。虽然其来源比自体骨广,但相对于自体骨,同种异体骨易出现免疫排斥反应,有疾病传播的危险。同时,异体骨材料较难获得、价格不菲等也是其不足之处^[4]。

异种骨:取自牛、猪等动物,来源广泛,在使用时要先进行人工处理,以免移植后的受体发生排斥反应。烟台正海公司采用异种骨脱细胞脱脂制备的骨修复材料,克服了这一局限。虽然异种骨经高温煅烧等方式处理后能够去除免疫原性,骨修复的生物力学特性可以得到保留,但诱导干细胞分化的能力缺失,促成骨能力十分有限^[5]。

脱钙骨基质:主要取自同种异体骨,经特殊加工工艺制成,在去除了矿物质成分的同时,保留了胶原蛋白、非胶原蛋白、生长因子、少量磷酸钙及细胞碎片等有机组分,成分明确,但来源有限且存在法律和伦理问题,难以满足大规模临床应用的需求,且机械强度较差,不适合用于承重部位^[6]。

2. 人工骨修复材料

人工骨修复材料包括金属材料、无机非金属材料、高分子材料、复合材料。单一成分的人工骨研究起步较早,目前在临床中已有应用;复合人工骨的研究目前还处于基础研究阶段,虽还有很多未解的难题,但仍有一定的研究成果,目前以复合有骨生长因子或种子细胞的复合材料居多。随着对原位组织再生理解的不断深入以及研究的不断拓展,骨组织工程的研究方向逐渐向基于药物和骨修复材料结合上转

变，即将骨修复材料作为一种药物控释载体。下面将分类介绍人工骨修复材料类别及优缺点（表 1-3）。

表 1-3 人工骨修复材料类别及优缺点

分类	优点	缺点
金属材料	主要包括多孔钛及钛合金、不锈钢、钛镍合金、钽金属等，来源广泛；具有良好的机械强度，是考虑机械强度时的首选	受到腐蚀时会产生材料性质的改变，引起人体内重金属离子水平的变化，进而产生毒副作用，存在应力遮挡
高分子材料	种类众多，包括胶原蛋白、透明质酸、壳聚糖等天然高分子材料以及聚甲基丙烯酸甲酯、聚氨酯、聚乳酸等合成高分子材料，来源广泛；具有良好的生物相容性及骨传导能力，可根据临床需要调节理化特性和力学特性	降解速率与新骨生长速率不匹配；部分高分子材料降解产物呈酸性，不利于新骨生长
无机非金属材料	生物陶瓷：主要包括羟基磷灰石陶瓷、磷酸钙陶瓷等，来源广泛，具有良好的生物相容性及骨传导能力；硫酸钙骨水泥、磷酸钙骨水泥、生物玻璃等：来源广泛，具有良好的生物相容性	脆性较大，机械强度较差，不适合用于承重部位；降解速率通常难以控制或不降解，不利于新骨生长
复合材料	采用两种或两种以上材料复合而成，通常指无机材料与高分子材料复合形成的材料，能够兼具各组分材料的特性，同时可产生组分材料不具备的新特性	制备过程较为复杂

生物医用金属材料：这类材料主要是多孔钛及钛合金、钛镍合金、钽金属和不锈钢等，生物组织相容性好，抗腐蚀性强，其突出优点是机械性能较好，具有良好的韧性和抗拉强度，是骨缺损承重部位应用的选择；缺点是不可降解需要二次手术取出，骨结合性不好，可能会导致植入物松动^[7]。现今锌合金、铁合金、镁合金等可降解金属材料也受到极大关注，并显示出良好的生物相容性和生物降解性。镁离子可以通过 TRPM7/PI3K 信号通路上调 Runx2 和碱性磷酸酶活性，使成骨细胞活性显著增强。下面展示了各生物医用金属材料的具体优缺点（表 1-4）。

表 1-4 生物医用金属材料主要优缺点

金属材料	优点	缺点
多孔钛	多孔结构利于细胞长入和新骨生成，生物力学性能和生物组织相容性好，有与骨相似的弹性模量	抗断强度有待于提升
钛合金	耐腐蚀，密度小，生物力学性能和生物组织相容性好	硬度高，存在应力屏蔽效应，对骨组织生长有不良影响，金属离子的析出积累可能会增加毒性风险
钛镍合金	低弹性模量，高阻尼能力和形状记忆能力，生物力学性能好	镍离子可能会析出，造成组织或细胞的过敏甚至中毒
钽金属	延展性好，耐磨损，耐腐蚀，熔点高，强度高，对机体无害，力学性能好，孔隙率高	长期效果有待于研究；加工难度大，价格昂贵
锌金属	较高的耐腐蚀性和较慢的降解速度，更接近理想的骨修复材料要求；良好的生物安全性；较好的力学性能	热稳定性差；强韧性有待提高；促成骨能力不足
铁金属	良好的生物相容性和力学性能；适中且均匀的降解性；良好的可视性和磁共振兼容性	纯铁的降解速度非常慢，需要添加锰、磷和贵金属等元素加速降解
镁金属	接近人类骨组织的力学性能，生物相容性、生物降解性良好，可增强成骨细胞活性	强韧性不足，耐腐蚀性较差，产生的氢气可能导致碱中毒从而使组织愈合变慢

高分子材料有天然和合成之分，各有优缺点。天然高分子材料：目前此类材料常见的主要有胶原、明胶、透明质酸、壳聚糖、海藻酸盐、丝素蛋白、纤维蛋白等。总体来说，这类材料的优势在于具有较好的生物相容性，安全无毒，细胞亲和性良好。但由于各自天然成分的不同及来源不尽相同，也不可避免地存在着一些不足之处^[8]（表 1-5）。

表 1-5 各天然高分子材料的主要优缺点

天然高分子材料	优点	缺点
胶原	优异的生物相容性与低免疫原性，良好的生物降解性与代谢安全性；天然的细胞黏附与增殖支持能力；可调控的物理结构与力学性能；良好的血液相容性；易复合性与功能拓展潜力	力学强度较低；降解速率难以精准控制；来源受限与成本较高；储存与稳定性较差；潜在免疫风险；抗污染能力较弱

续表

天然高分子材料	优点	缺点
明胶	优异的生物相容性与低免疫原性；良好的生物可降解性与代谢安全性；丰富的功能基团与易修饰性；良好的成胶性与可塑性；来源广泛且成本可控；良好的亲水性与细胞相容性	力学强度低，易溶胀变形；体外的稳定性差，降解速率过快；热敏感性，潜在的免疫原性
透明质酸	细胞外基质的重要组成部分，可作为生长因子和细胞传递的载体，可诱导成骨蛋白表达，促进骨修复	机械强度差，降解过快
壳聚糖	唯一的天然碱性多糖，其水凝胶具有较好的生物相容性和生物降解性，并且降解速度与人类骨骼生长速度相似	生物力学性能较差，不能完全满足植入部位的力学要求
海藻酸盐	生物相容性高，来源丰富，具有良好的亲水性和易形成性	力学强度低，具有一定的抗原性，在修复部位难以降解
丝素蛋白	生物降解，且降解产物安全无毒，亲和性较高，具多孔结构，生物活性高	力学性能有限，需依赖复合改性；成骨诱导活性较弱，需外源性生物因子辅助；加工工艺对性能影响较大
纤维蛋白	天然细胞外基质成分，组织相容性和血液相容性良好，机械性能良好	易急剧萎缩、退化，降解速率过快，力学性能有待提升

合成高分子材料：目前研究较多的用于骨修复的此类材料如聚甲基丙烯酸甲酯（polymethyl methacrylate, PMMA）、聚氨酯（polyurethane, PU）、聚（乳酸-羟基乙酸）[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]、聚乳酸（polylactic acid, PLA）、聚乙醇酸（polyglycolic acid, PGA）、聚己内酯（polycaprolactone, PCL）、聚羟基脂肪酸酯（polyhydroxyalkanoates, PHA）、聚醚醚酮 [poly(ether-ether-ketone), PEEK] 生物相容性骨传导聚合物等。其优点在于材料来源不受限制，可以通过改变成型工艺参数使其具有不同的孔隙率、孔径等，一定程度上可以弥补天然高分子材料的不足，但其也有一定的缺点，如降解速率低、机械性能差、酸性降解产物使 pH 值降低、可能影响局部细胞活性及诱导炎症反应等^[9]（表 1-6）。

表 1-6 各合成高分子材料的主要优缺点

合成高分子材料	优点	缺点
聚乙醇酸	生物相容性、生物降解性、可塑性良好，力学性能良好，安全无毒、均一稳定	降解速度快，降解产物呈酸性，引起局部组织的无菌性炎症反应，对热和水敏感
聚（乳酸-羟基乙酸）	降解性能可调，生物相容性良好，安全无毒，易于加工成型	亲水性较差，力学性能不足，降解产物呈酸性，干扰体内微环境
聚乳酸	机械性能可调，良好的降解吸收性、生物相容性和加工性	细胞黏附性差，代谢产物呈酸性，易热降解、水降解，亲水性差，力学性能较差
聚羟基脂肪酸酯	热塑加工性好，机械性能可调，良好生物相容性和生物降解性	降解速度调控难度较大，降解产物呈酸性，力学性能不足，亲水性较差
聚己内酯	力学性能较好，生物相容性好，可生物降解，良好的加工性能，低熔点和高结晶性	降解速度慢，亲水性差，耐热变形性较差，降解产物呈酸性
聚甲基丙烯酸甲酯	机械强度高，轻量，热导率和电导率低，生物相容性可接受，射线可透性，抗腐蚀，体内不良反应少，质地优良，价格合适	固化温度高，弹性模量差，无骨长入及诱导功能，潜在毒性及变态反应，不被人体所吸收，生物惰性，长期存在体内会由于磨损引起无菌性松动
聚氨酯	持久耐用，坚固度高，生物和血液相容性好，生物稳定性好，低摩擦系数，水透过率低	应力遮挡效应，环境应力开裂，成本较高，金属离子氧化性
聚醚醚酮	生物相容性、稳定性好，耐疲劳、耐辐射、耐高温、耐腐蚀，弹性模量与人体骨相近，射线可透过	生物活性较差，骨整合能力差，细胞黏附性差

无机非金属材料是一类不包含有机碳的固体材料，医用生物陶瓷材料是其中最大的一类，医用生物陶瓷材料有惰性与活性之分（表 1-7）。

表 1-7 各医用生物陶瓷材料的主要优缺点

生物陶瓷材料	优点	缺点
惰性	氧化铝	可合成不同的形式、孔径、孔隙率
	氧化锆	化学性能稳定,生物相容性好,有良好的韧性、弯曲强度和硬度
		韧性低，脆性大，弯曲强度差
		生物活性缺乏

续表

生物陶瓷材料		优点	缺点
活性	羟基磷灰石	生物活性好，生物相容性好，可形成稳定的化学键性结合；骨传导性良好，安全无毒	断裂强度低，脆性大，生物降解性较差
	磷酸三钙	可生物降解，生物相容性和骨传导性较优异，骨形成能力良好，与人骨结构和性质更类似	力学强度不足，生物降解较快
	生物活性玻璃	一种含硅、钙、磷元素的无机材料，可降解，降解产物可增强成骨细胞基因表达，可控制降解速率，与骨组织结合牢固，能与天然骨形成骨性结合，具有骨传导性	生物力学性能不足，脆性大，强度低

惰性材料有氧化铝、氧化锆等，这类材料虽具有良好生物相容性，但缺乏骨整合能力和促进骨再生功能，限制其在大面积骨缺损中的应用。

活性材料包括以下三种。①羟基磷灰石：是自然骨中的无机成分之一，近年来亦有对纳米羟基磷灰石的临床研究报道，临床显示生物相容性良好，无不良反应；②磷酸三钙：研究发现，磷酸钙陶瓷的相组成可能会调节植入物局部微环境中骨诱导因子的数量；③生物活性玻璃：是一种硅酸盐玻璃。总体来说，这类材料来源广泛，成本相对较低，生物相容性和骨传导性较好，可与组织表现出良好的亲和性，美中不足的是生物力学性能不足、脆性大。另外，在不同的植入部位上，陶瓷制作的孔径大小及孔隙率尚未有统一标准^[7, 10]。

其他新型材料包括以石墨烯材料和碳纳米管为主的碳素材料及脱细胞基质材料等^[8, 11]。碳素材料以其优良的导电性和热学性能、独特的机械性能、良好的生物相容性，在生物医学领域备受关注。脱细胞基质是采用一定的方法去除组织或器官中的细胞等成分，获得的接近细胞外基质天然结构与形状、同时保留了部分活性成分的一种材料，具有较好的骨传导性和骨诱导能力。生物衍生骨材料在许多方面（比如孔隙结构和生物降解等）都具有显著的优势，但是其生物力学性能不佳以及免疫原性等问题仍不能令人满意，有待于改善^[9, 12]。

由于单一材料在生物、物理和化学性能方面的局限性，复合骨修复材料在改善生物特性和骨再生的多种性能方面具有综合优势。复合材料主要包括生物陶瓷与高分子材料的复合、制备技术与材料的复合、组织工程技术与材料的复合等（表 1-8）。

此外，现代制备加工技术的飞速发展有机 - 无机材料的结合提供了更大的可能。这些新材料、新技术的融合为下一代骨修复材料的开发开辟了新方向。

表 1-8 几种复合骨修复材料的主要优越性

复合材料	优势
胶原复合纳米羟基磷灰石	有均匀的多孔结构，通过改变纳米羟基磷灰石含量可使力学性能改善
生物活性玻璃 / 胶原蛋白 / 透明质酸 / 磷酸丝氨酸、生物活性玻璃 / 胶原蛋白 / 磷酸丝氨酸	无毒性，无刺激性，生物安全性能良好
生物活性玻璃 / 胶原蛋白 / 透明质酸、生物活性玻璃 / 胶原蛋白壳聚糖复合透明质酸	支架的细胞黏附、增殖以及细胞外基质产物都比单独使用要好
羟基磷灰石、海藻酸盐、明胶和壳聚糖制备成的纳米复合材料	具备高孔隙率，机械强度和生物降解性提升，体外接种成骨细胞显示支架具有良好的维持细胞表型的能力和细胞增殖率
聚乳酸 - 羟基乙酸、丝素和羟基磷灰石纳米颗粒复合支架	丝素的加入延缓了聚乳酸、聚乙醇酸共聚物的降解速率
纳米羟基磷灰石 / 聚乳酸复合线材	具有一定的力学性能，同时细胞黏附性和细胞相容性也较好
凹凸棒石 / I 型胶原 / 聚乙烯醇复合支架材料	30% 凹凸棒石含量的复合支架具有最佳的骨缺损修复效果，其他理化性质也符合要求

三、骨修复材料的沿革

第 1 代骨修复材料以不可降解金属和惰性陶瓷材料等为主要代表，其化学组成相对稳定，对宿主产生的毒性反应较小，理化特性与骨相匹配，是目前应用最广泛的骨修复材料，但是其存在严重的应力遮挡问题。随后观察到无机材料中存在骨形成，由此以生物活性玻璃为代表的第 2 代生物活性骨修复材料蓬勃发展。生物活性玻璃是一种能够与组织结合的人造骨修复无机材料，植入体内后，可在材料组织界面处诱发特定的生物学反应，与组织形成紧密结合。随着对骨修复材料研究的不断深入，骨组织工程蓬勃发展，以既具有生物活性又具有组织诱导特性的第 3 代骨组织工程材料不断涌现。将支架复合种子细胞植入骨缺损部位，随着支架在体内的降解，种子细胞与生长因子逐渐释放，从而诱导干细胞成骨分化，并加快新生骨组织血管化，促进骨组织矿化，最终实现骨修复目的。随着材料科学、组织工程学及再

生医学的发展，第4代智能型骨修复材料得到了快速的发展，可通过调节材料的物理性能、化学性能或生物性能使之逐渐满足骨再生各方面的要求，具有多种刺激响应性，满足患者的个性化定制需求。骨修复材料的沿革进程如图1-1所示。虽然还存在一些挑战，临床转化也任重道远，但可以预见，智能型骨修复材料在未来将有深远的生物医学应用前景。

通过精心设计不同类型的支架材料并对其进行修饰以诱导特定的生物反应，来实现骨组织的再生。在几十年的骨修复材料开发应用历史中，已经有一些产品成功地通过了监管部门的审核，在临床工作中被广泛运用。国内关于骨修复组织工程研究的历史基本与国外保持一致，经过30余年的发展，取得了令人瞩目的成绩。

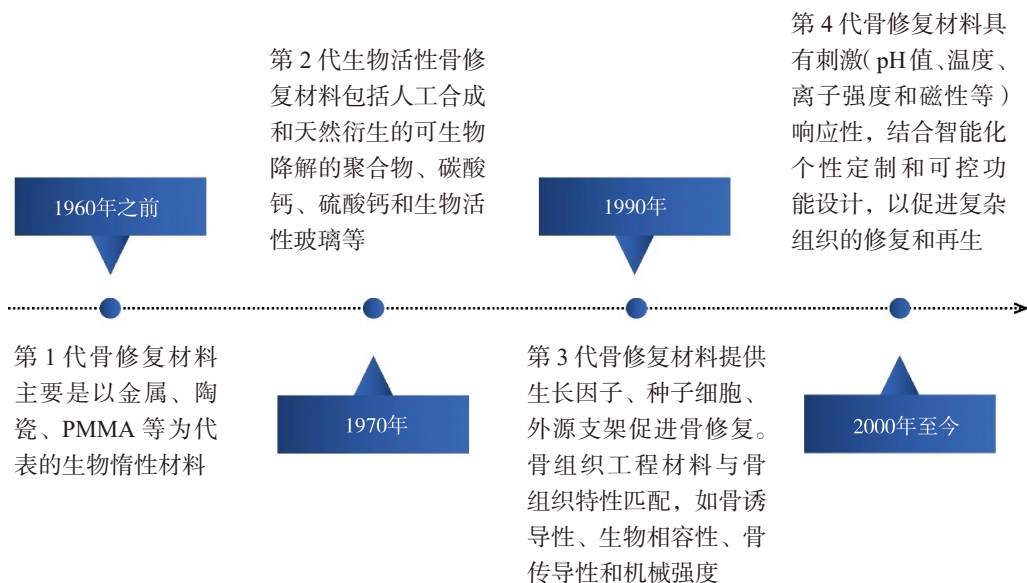


图 1-1 骨修复材料的沿革进程

1. 第1代人工骨修复材料——生物惰性材料

第1代骨修复生物材料于20世纪初开发应用，主要追求材料的理化特性与被替换的组织相匹配，并对宿主产生最小的毒性反应，因而被称作生物惰性材料^[13]。植入体内后，该材料与组织之间的相互作用极为有限，不会刺激骨组织的形成，然而却可能引发纤维组织的生成。

根据材料的成分，第1代生物材料可以分为：金属材料，包括不锈钢、钴铬合金、纯钛等；合成聚合物材料，包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚四氟乙烯等；陶瓷材料，

包括氧化铝、锆石、碳化硅等^[10, 14]。自 20 世纪 50 年代后期, Charnley 研发出不锈钢关节假体之后(图 1-2), 金属人工关节假体在临床的应用取得了巨大成功^[15]。

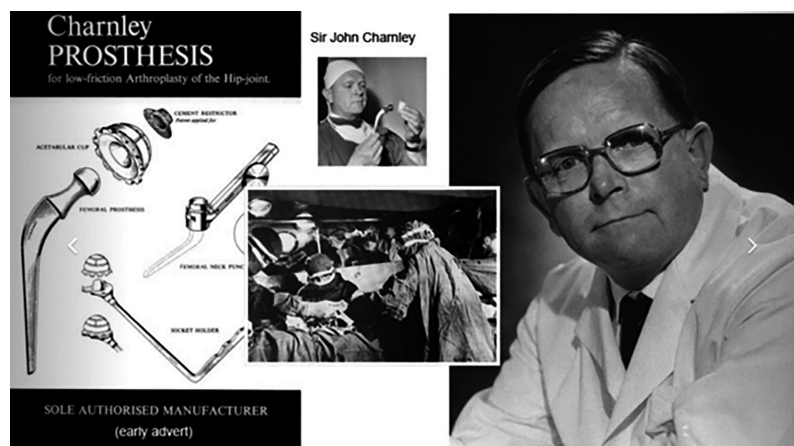


图 1-2 John Charnley 设计的髋关节人工假体

来源: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4471-3159-5>

不锈钢存在耐磨性较差和易被腐蚀等一系列问题, 钴铬合金可作为不锈钢的替代品。虽然钴铬合金具有优异的耐腐蚀性和耐磨性, 但其弹性模量(220 ~ 230 GPa)高出人皮质骨(20 ~ 30 GPa)达一个数量级, 会产生应力遮挡效应, 引起邻近的骨组织吸收, 最终导致植入物失效和松动^[16]。纯钛具有良好的生物相容性, 不会引起机体的排异反应或毒性反应, 且其表面容易形成一层致密的氧化钛(TiO_2)保护膜, 这层膜具有很好的化学稳定性, 能够防止金属离子释放, 减少对周围组织的刺激。其具有较高的强度和韧性, 同时密度较低(约为 4.5 g/cm^3), 比传统的不锈钢轻, 能够更好地满足骨修复材料对强度和轻量化的要求。纯钛无磁性, 不会受到磁场的干扰, 因此在磁共振(MRI)检查中不会产生伪影, 适合长期植入体内。但是纯钛的弹性模量(约 110 GPa)远高于人体骨骼(10 ~ 30 GPa), 同样可能导致应力遮挡效应, 影响长期植入效果。除了金属材料, Charnley 还介绍了引入生物惰性的可自聚合的聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥, 它能够为植入物提供牢固的初始固定。但其存在不能提供生物固定、聚合反应产热、残留单体入血可致脂肪栓塞等缺点。另外, 不可吸收的复合材料, 如聚乙烯等, 也被开发作为内植物应用。与金属材料相比, 聚合物生物材料具有更好的稳定性和较低的刚性, 但是其耐磨性和骨整合性能也较

差^[12]。而惰性陶瓷材料，如氧化铝陶瓷与碳化硅陶瓷等，具有极高的硬度、良好的抗压性与稳定的化学性质，不与人体组织发生反应，适用于承重骨骼部位的修复与关节磨损部位的修复，主要起填充和支撑作用，但因其硬度较大导致脆性较大，容易在高应力状态下断裂或破损，影响其长期使用稳定性。

2. 第2代骨修复材料——生物活性材料

第2代骨修复材料包括以钛合金为代表的金属材料，以及人工合成和天然衍生的可生物降解的聚合物（如聚酯类、胶原蛋白等）、磷酸钙（合成或天然衍生材料，如珊瑚、藻类、牛骨等）、碳酸钙（天然或合成材料）、硫酸钙和生物活性玻璃（SiO₂或非二氧化硅基）等。相比于纯钛，钛合金材料由于具有耐腐蚀、相对低弹性模量（约110 GPa）和低密度（约4.7 g/cm³）的特点，被作为性能更好的骨内植物金属材料^[15]。Branemark 等的研究不仅证明钛合金种植体与骨组织牢固结合，同时引入了用于内植物骨整合性能的概念，即植入物和宿主骨组织之间无软组织形成的直接结合^[17]。此后，骨整合性能成为评估骨修复材料性能的重要指标之一^[11, 18]。随着技术的发展，3D 打印钛合金多孔内植物实现了患者早期肢体功能恢复及远期“内植物-骨”界面的可靠融合^[19]（图 1-3）。通过采用各种表面处理技术，如等离子喷涂、酸蚀刻和阳极氧化等，来增强钛基骨植入物的骨整合性能。

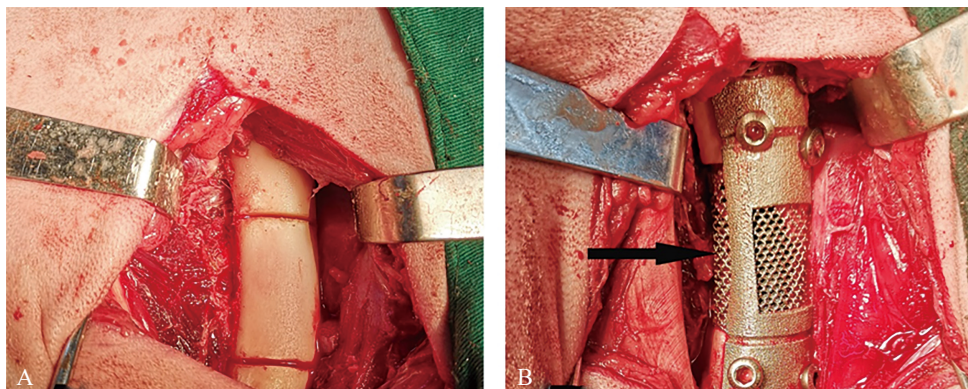


图 1-3 3D 打印多孔钛合金内植物植入羊股骨节段缺损^[19]

注：（A）羊股骨节段缺损；（B）多孔钛合金内植物

天然来源的生物材料作为组织自身的组成部分，具有优异的生物相容性和生物降解性。与某些合成聚合物相比，天然衍生聚合物，如胶原蛋白和透明质酸，可为

细胞提供先天的生物信息指导，从而改善细胞的附着性以及增强细胞趋化反应。但其也存在自身的缺陷，如免疫原性、纯化过程复杂而引起的批次间差异，生物特性设计的限制，以及体内降解速率的变化，因此应用受限^[13]。以此为背景，“生物可吸收/可生物降解材料”应运而生，由 Kulkarni 等于 20 世纪 60 年代提出，该类材料主要为人工合成聚合物，因其在体内能够进行化学分解，并可根据应用目的调整机械性能和降解的动力学特征，而被广泛用于生物材料^[13, 20]。目前研究最广泛的合成的可生物降解聚合物包括聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯、聚羟基丁酸酯以及它们的共聚物等，这些聚合物在骨修复领域已展现出巨大潜力^[21]。在无机材料的发展方面，1969 年，Hench 以直接与骨形成化学结合为目的发明了生物玻璃，这是第一种人工活性玻璃骨修复材料，即后来称为 45S5 的生物玻璃，由 46.1 wt% SiO_2 、24.4 wt% Na_2O 、26.9 wt% CaO 和 2.6 wt% P_2O_5 组成^[22]。是目前广泛使用的骨替代材料，具有良好的生物活性，但也有相当大的缺点，如降解缓慢。将磷酸钙骨水泥与介孔生物活性玻璃结合使用，可在体外和大鼠临界牙槽骨裂缺损中提高降解性能^[23]（图 1-4）。

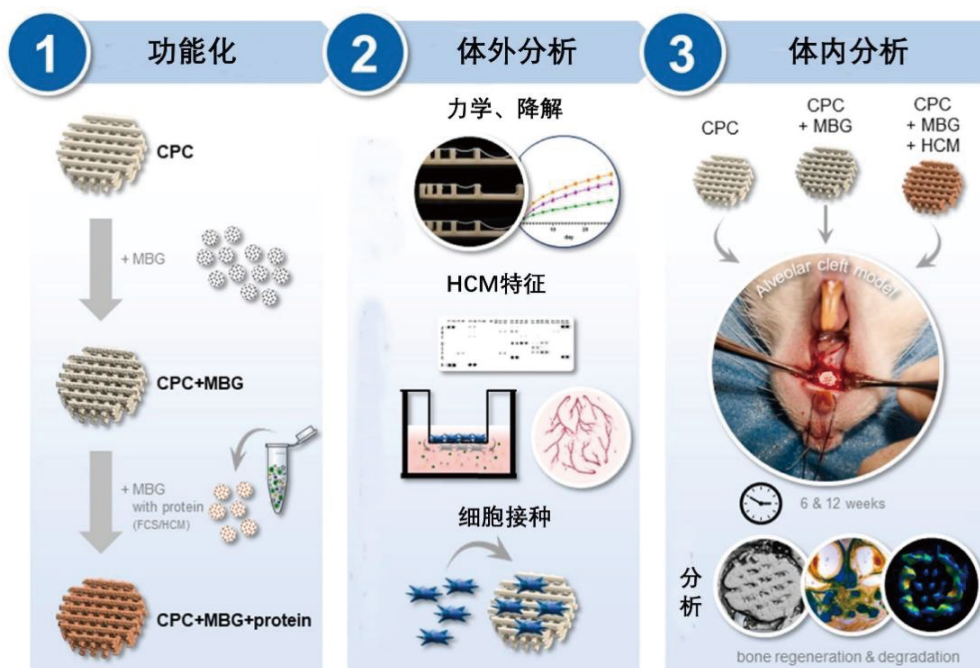


图 1-4 磷酸钙骨水泥和生物活性玻璃治疗临界骨缺损^[23]

在生理环境中，能够产生引起有利生物反应的生物活性成分是“生物活性材料”

的本质特征。植入体内后，可在材料组织界面处诱发特定的生物学反应，与组织形成紧密结合。磷酸钙陶瓷与骨矿物质的成分相似，赋予其优异的生物学性能，可刺激骨形成和骨结合。如羟基磷灰石、磷酸三钙和磷酸八钙的化学式以及 Ca/P 比不同，形成了各自不同的材料学特性。磷酸三钙的 Ca/P 比为 1.5，降解速率较快，材料吸收快；纯羟基磷灰石的 Ca/P 比为 1.67 并且高度稳定，不易降解。另外，含有如锶、镁、硅、氟化物等微量元素成分的材料，也具有促进骨整合的生物学活性，尤其是镁金属材料，由于能够在体内降解和代谢，而被广泛研究（图 1-5）。

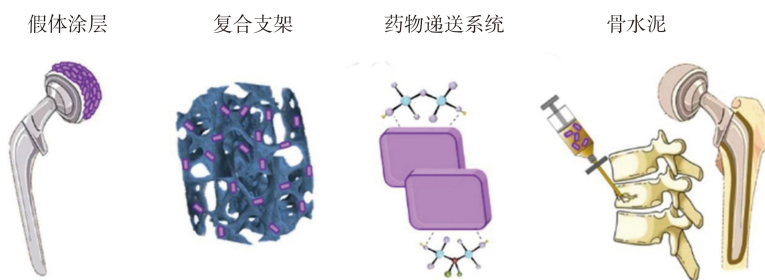


图 1-5 板状和棒状羟基磷灰石在骨再生中的应用

来源：<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-605X/ab5f1a>

3. 第 3 代骨修复材料——组织工程材料

自 20 世纪 90 年代初首次使用“组织工程”这个术语以来，伴随组织工程领域研究重大进展的同时，其与一些新兴领域，包括先进生物材料科学、干细胞科学、发育生物学的相互融合，造就了一种新的多学科范式——“再生工程”^[24]。它被定义为“以复杂组织、器官或系统的再生为目标，整合材料学、组织工程学、干细胞发育细胞生物学及再生医学的科学”。骨组织工程领域在过去几十年里经历了巨大的发展，然而骨组织工程不仅是基于细胞和分子发育生物学与形态学的原理，还在很大程度上受到生物工程和生物力学的指导。组织工程骨主要由四个关键成分组成：①能够产生骨组织基质的成骨细胞；②可模拟细胞外基质的生物活性材料制成生物相容性支架；③可以提供大量营养物质和废物运输的血管化；④引导细胞形态发生信号。

近年来，新一代制造技术备受关注，其中纳米材料制备技术研究广泛，溶胶-凝胶合成、水热合成、分子自组装、冷冻干燥相分离等技术显著推动了纳米复合材料

料的发展,尤其是 3D 打印技术的发展。结合 3D 图像和 CT 数据分析,精确制备结构、孔隙率和性能可控的 3D 打印支架,可匹配特定的骨缺损部位^[25]。此外,基因工程在骨组织工程方面也取得了积极的成果,通过基因转移调控蛋白质和转基因的表达,调节宿主免疫系统,抑制对骨骼的不利影响。骨缺损的修复过程复杂且困难,因此骨组织工程学中的骨修复材料的选择十分重要。骨组织工程学复合支架的物理和化学特性、支架的设计方案以及材料之间的相互作用均可影响细胞诱导分化作用。国内关于骨修复组织工程研究的历史基本与国外保持一致,经过 30 余年的发展,取得了令人瞩目的成绩,为世界组织工程领域的发展作出了巨大贡献,并得到了国际的认可和赞扬^[26](图 1-6)。

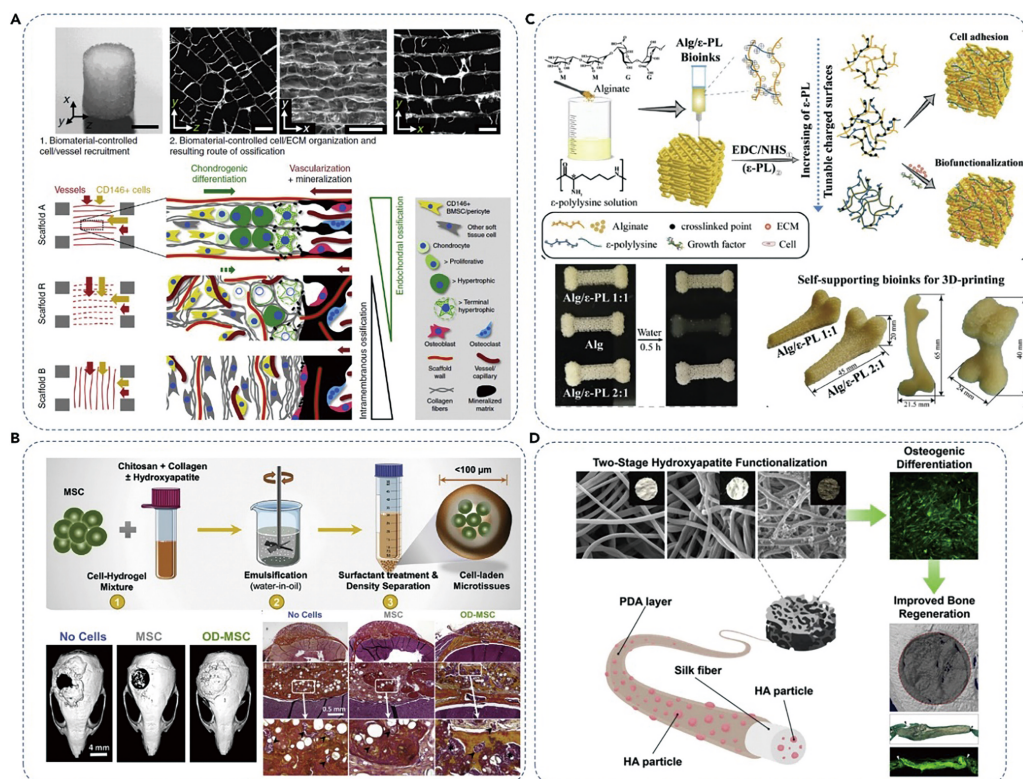


图 1-6 代表性的天然聚合物基骨组织工程支架^[26]

4. 第 4 代骨修复材料——智能型材料

生物智能型骨修复材料由多位中外学者于 21 世纪初提出,它指一类既有生物活性,也可以生物降解的智能材料,在骨修复再生的过程中不仅具有骨传导作用,

还有骨诱导及骨形成作用^[27]。材料内部合适的孔隙率及相互交联的设计,可以为成骨前体细胞的聚集、黏附,以及新生骨组织的相互连接、新生血管的网状吻合提供良好的条件。同时也为骨组织的再生、细胞的增殖提供与机体细胞外基质类似的三维生长环境,极大提高了材料的骨传导性能。智能型材料是可以感知并响应生物体内环境变化(如pH值、温度、应力、生物分子、离子强度和磁性等)的先进材料^[28]。这类材料在骨修复领域具有巨大的潜力,因为它们可以提供更精确的控制和更好的治疗效果。①自适应材料:能够根据周围环境的变化调整其性能,例如,一些智能型骨修复材料可以根据体温或pH值的变化来调整其降解速率,以匹配新骨组织的形成速度^[29](图1-7);②刺激响应材料:可以响应外部刺激,如光、电场、磁场或机械应力,例如,光敏材料可以在特定波长的光照射下促进骨细胞的增殖和分化^[28, 30](图1-8、图1-9);③智能型骨修复材料:可以作为药物载体,实现药物的

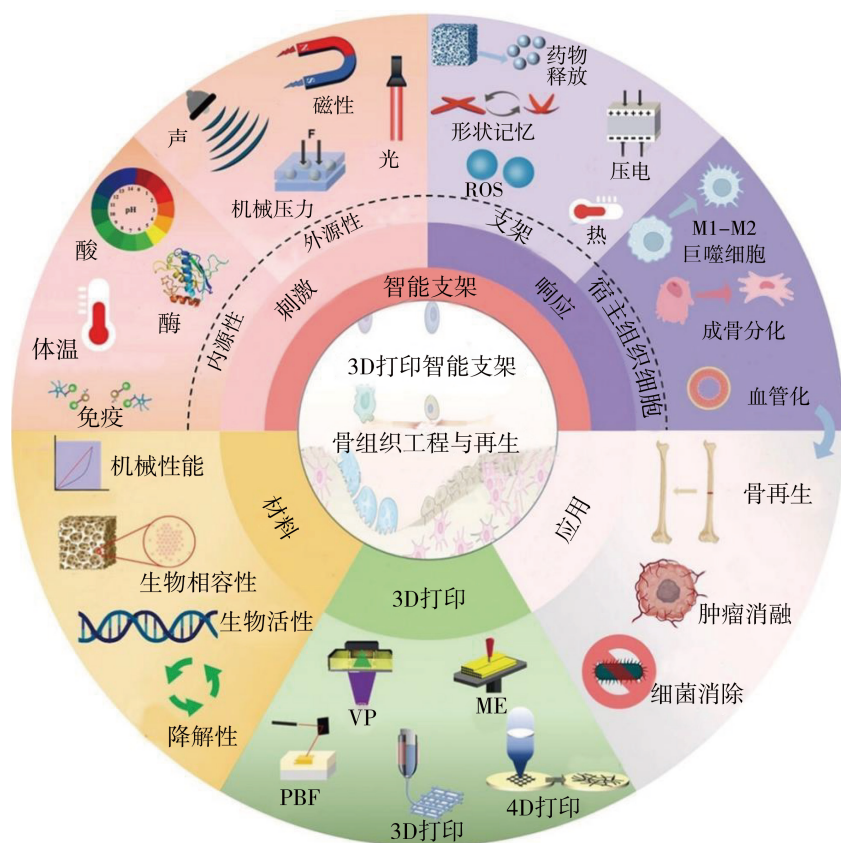
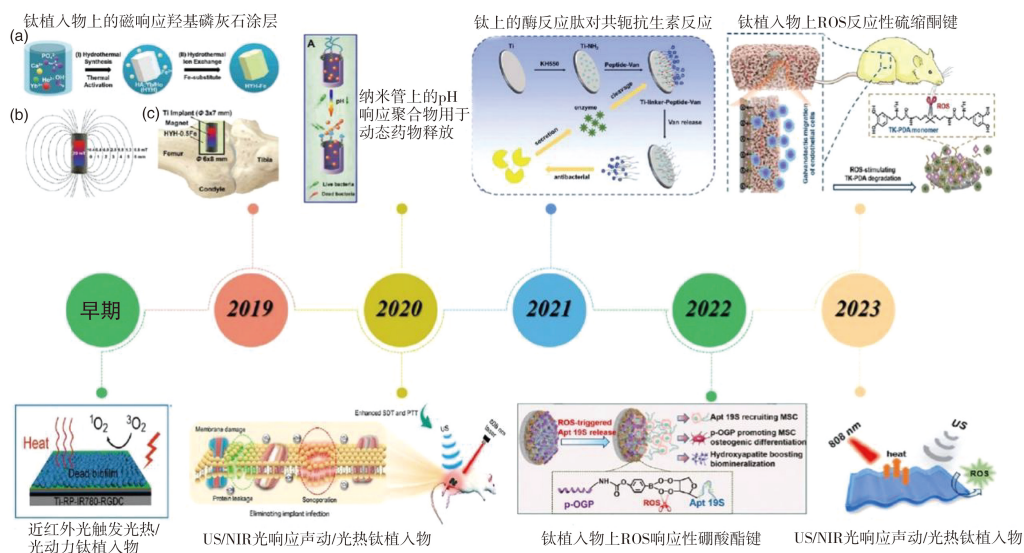
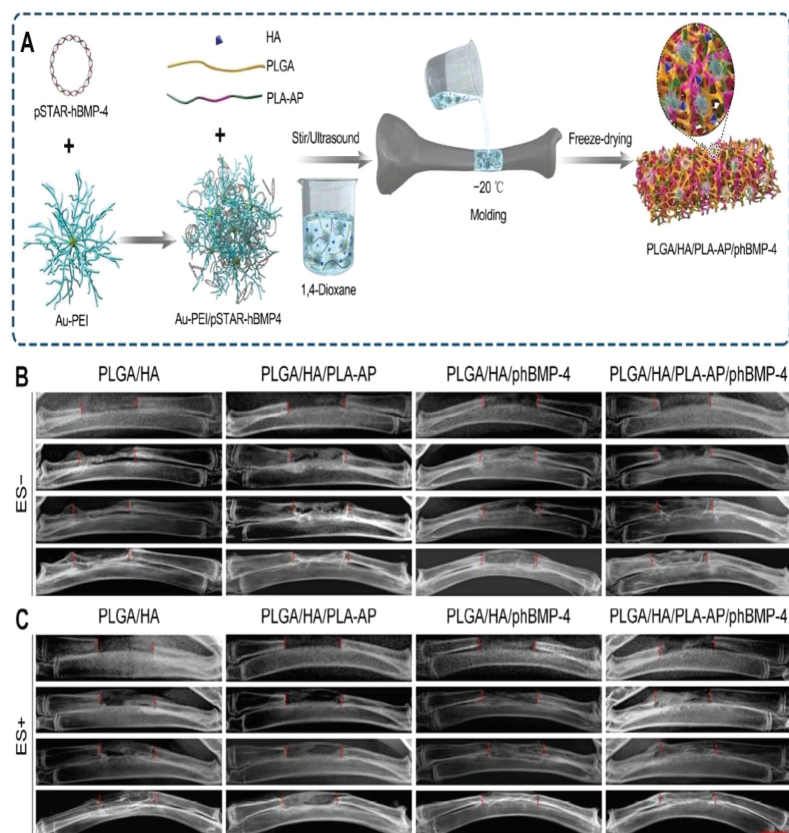


图 1-7 3D 打印智能型骨组织工程与再生的支架概述^[29]

图 1-8 智能型智能刺激响应钛植入物研究^[28]图 1-9 局部表达骨诱导因子的智能型电活性支架协同电刺激促进骨修复^[30]

控制释放，可以响应特定的生物信号，如酶的活性或 pH 值的变化，从而在需要的时候释放药物，如抗生素或生长因子；④纳米技术的应用：纳米技术在骨修复材料中的应用使得材料的表面特性和生物相容性得到了显著改善，纳米粒子可以增强材料的机械性能，同时提供更多的活性位点，促进细胞的黏附和生长；⑤3D 打印技术：结合 3D 打印技术，智能型骨修复材料可以被设计成复杂的三维结构，以更好地适应骨缺损的形状和力学需求，这种技术还可以实现材料的定制化，为患者提供个性化的治疗方案。

一些智能型骨修复材料已经进入了临床试验阶段，并显示出良好的治疗效果和安全性。例如哈佛医学院基于多肽修饰的生物陶瓷研发的可降解智能纳米支架，能精确调控骨细胞分化，骨愈合效率提升约 40%，已进入 II 期临床试验；斯坦福大学医学中心研究的 3D 打印智能干细胞支架材料可模拟骨微环境，显著提高骨缺损修复效率，也已进入 II 期临床试验。不仅如此，基于镍钛合金研发的形状记忆合金可以响应温度变化，产生更高的材料刚度，已被应用于足部关节融合及青少年特发性脊柱侧弯的治疗。随着研究的深入，预计未来将有更多的智能型骨修复材料被应用于临床。智能型骨修复材料的未来发展将集中在集成多种功能，如同时具有药物递送、自修复和生物活性；随着对患者特定需求的更好理解，智能型骨修复材料可能会更加个性化，以适应不同患者和不同类型的骨损伤。材料科学、生物医学工程、分子生物学和临床医学等领域的交叉将推动智能型骨修复材料的发展。总之，智能型骨修复材料在骨组织工程和再生医学领域具有广阔的应用前景。随着技术的不断进步，这些材料有望为骨修复和再生提供更加有效和个性化的治疗方案。