

人工植骨材料的生物学特性与临床应用

周长明, 张家国, 时永臣

Bionomics and clinical application of artificial bone graft materials

Zhou Chang-ming, Zhang Jia-guo, Shi Yong-chen

Abstract

OBJECTIVE: To summarize the bionomics and clinical application of artificial bone graft materials at recent years.

METHODS: VIP database was retrieved by the computer, the time was limited to 1998-01/2010-10. The index words were "bone filling material, bone defect, bone tumor, bone disease, bone tissue engineering" in Chinese. Literatures related to the bionomics and clinical application of artificial bone graft materials were included. The data were selected firstly, and each citation was checked in each article. A total of 15 documents were involved for analysis.

RESULTS: Artificial bone graft materials including inorganic material, organic material and composite material. Composite material combined the advantages of inorganic material and organic material, which had good biological safety, biocompatibility, biological activity and biomechanical properties. Artificial bone was implanted into bone defects at limbs fracture internal fixation or after curettage of bone tumors. The healing process of skeleton was accelerated, the incidence of delayed union or disunion was reduced, and which had a great clinical value.

CONCLUSION: Artificial bone graft material is close to autogenous bone in the promotion of bone healing and effect of vertebral fusion, without rejection, and with good biocompatibility.

Orthopaedic Hospital of Dalian, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Zhou Chang-ming, Associate chief physician, Orthopaedic Hospital of Dalian, Dalian 116011, Liaoning Province, China
zhouyishenggk@sina.com

Received: 2011-01-31
Accepted: 2011-02-21

Zhou CM, Zhang JG, Shi YC. Bionomics and clinical application of artificial bone graft materials. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(12):2225-2228. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

目的: 总结近年有关人工植骨材料的生物学特性与临床应用现状。

方法: 由作者应用计算机检索维普数据库, 检索时限为 1998-01/2010-10。检索关键词: 骨充填材料, 骨缺损, 骨肿瘤, 骨病, 骨组织工程。纳入与各种人工植骨材料的生物学特性与临床应用有关的文献, 对资料进行初审, 并查看每篇文献后的引文。共 15 篇文献符合标准纳入结果分析。

结果: 人工植骨材料包括无机材料、有机材料和复合材料, 复合材料组合了前两者的优势, 具备较好的生物安全性、生物相容性、生物活性及生物力学性能。在四肢骨折内固定或骨肿瘤刮除后于骨缺损处植入人工骨, 明显加速骨骼愈合过程。降低延迟愈合或不愈合的发生率, 有较大临床应用价值。

结论: 人工植骨材料在促进骨愈合、椎体融合效果接近自体骨, 无排异反应, 具有良好的生物相容性。

关键词: 骨充填材料; 骨缺损; 骨肿瘤; 骨病; 骨组织工程

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.12.033

周长明, 张家国, 时永臣. 人工植骨材料的生物学特性与临床应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(12):2225-2228. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

骨移植是治疗节段性骨缺损及椎体融合的常用方法, 大致分为自体骨和异体骨移植, 生物人工材料充填, 组织工程技术及膜技术。众所周知, 自体骨移植时成骨作用确切, 无免疫排斥反应, 但因来源和骨量受限, 难以应用于大面积骨缺损的治疗。异体骨移植诱导作用差, 新骨形成即慢又少并可发生排斥反应, 且存在潜在的传染病传播, 因而临床应用也受到限制, 故骨移植替代材料的研究一直是骨科领域的重要课题。

人工骨包括无机材料、有机材料和复合材料, 复合材料组合了前两者的优势, 具备较好

的生物安全性、生物相容性、生物活性及生物力学性能。本文主要介绍人工骨移植材料的生物特性及临床应用效果。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

纳入标准: ①植骨材料相关的文章。②骨病、骨折存在骨缺损的患者; 椎体需要融合患者。

排除标准: 重复研究。

1.2 资料提取策略 由第一作者应用计算机检索维普数据库(<http://www.cqvip.com/>)中与植骨材料有关的文献, 检索时限 1998-01/2010-10。中文关键词: 骨充填材料, 骨缺损,

大连市骨科医院, 辽宁省大连市 116011

周长明, 男, 1970年生, 山东省荣成市人, 汉族, 1996年大连医科大学毕业, 副主任医师, 主要从事创伤、骨病方面的研究。
zhouyishenggk@sina.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:1673-8225(2011)12-02225-04

收稿日期: 2011-01-31
修回日期: 2011-02-21
(20110221007/M-L)

骨肿瘤, 骨病, 骨组织工程。对资料进行初审, 并查看每篇文献后的引文。

1.3 对纳入文献的评价 文献类型主要为临床非随机对照研究, 病例分析及综述文献。依据纳入排除标准共保留相关文献15篇。

2 结果

2.1 植骨材料研究进展 对于创伤、感染及肿瘤切除等造成的节段性骨缺损, 寻找理想的骨填充替代材料修复是骨科长期致力解决的课题。目前骨移植术有自体骨移植(包括游离骨移植及带血管骨移植)、异体骨移植、异种骨移植、人工骨移植^[1-2]。

理想的人工骨材料应当满足下述几个要求: ①植入体内不引起免疫排斥反应。②术中易于修整, 与不同形状的缺损相匹配。③材料本身可提供一定的机械支持。④植入物应兼具骨诱导和骨传导功能, 启动最优化成骨活动, 促使血管及间充质细胞迅速侵入材料而成骨。在新骨生长过程中, 材料应逐渐被改建和吸收。

2.2 植骨材料生物特性 目前做为骨移植替代品的人工骨很多, 按照组成成分可分为羟基磷灰石人工骨、硫酸钙人工骨、磷酸钙人工骨、骨水泥, 使用时的人工骨形态多为粉末状、颗粒状或可注射式人工骨^[3-4]。

硫酸钙人工骨: 硫酸钙早在1892年曾被Dreesmann报道用于治疗结核患者的骨缺损, 大量研究证实了硫酸钙有良好的生物安全性、组织相容性和促进成骨的作用, 但其具体的作用机制仍不明确。目前认为, 硫酸钙仅具有骨传导性, 填充于骨缺损后, 防止软组织长入, 为骨细胞及血管长入充当支架^[5]。Waish等^[6]则认为, 硫酸钙在被周围骨组织吸收替代的过程中, 可形成局部微酸性的生物环境, 促进植骨周围骨形成蛋白的释放, 吸附成骨细胞, 加速骨缺损愈合。

20世纪90年代, 美国Wright公司在以往普通的硫酸钙制剂“巴黎石膏”的基础上研制出的新型硫酸钙颗粒, 除具备原有的骨传导、骨诱导作用外, 其最大的改进在于通过控制半水化合物晶体的大小和形态而控制硫酸钙颗粒的吸收率, 通常完全吸收为30~60 d。

熊进等^[7]报道27例良性骨病损患者行囊内刮除+硫酸钙颗粒植入术, 平均完全吸收时间为2.5个月, 基本相符, 同时先进的制造工艺可将硫酸钙颗粒的降解率被设计成与血管组织长入率一致, 更利于吸收和成骨的“同步”进行。见表1。

磷酸钙人工骨: 磷酸钙类陶瓷亦是骨代用材料中相当重要的一类。目前对羟基磷灰石和磷酸三钙陶瓷研究较多。此类人工植骨材料在组成、结构上与天然骨盐大体一致, 有极好的生物相容性、骨传导性和与骨结合能力, 且无毒副作用。磷酸钙类陶瓷虽具有上述优点, 但是

它们本身无骨诱导作用。为了克服这一缺陷, 学者们将其与有骨诱导作用的物质如骨形态发生蛋白、成纤维细胞生长因子、骨衍生性因子等复合制备成复合人工骨。见表2。

表1 硫酸钙植骨材料

作者及发表杂志	材料	方法
韩凯伟等 ^[8] , 《中国修复重建外科杂志》	美国瑞特(Wright)医疗技术公司生产的MIIGT人工植骨材料	21例胫骨平台骨折患者, 进行高强度可注射硫酸钙植入
谢幼专等 ^[9] , 《生物骨科材料与临床研究》	硫酸钙/脱钙骨基质颗粒, 它由硫酸钙和人脱钙骨基质组成, 其中脱钙骨基质约占产品体积53%, 脱钙骨基质内含骨形成发生蛋白	应用硫酸钙/脱钙骨基质颗粒与局部自体骨颗粒混合后进行腰椎后路横突间融合31例。腰椎间盘突出症合并腰椎不稳18例, 腰椎滑脱3例, 腰椎管狭窄症10例
作者及发表杂志	结果与结论	
韩凯伟等 ^[8] , 《中国修复重建外科杂志》	所有患者均获得骨性愈合。应用可注射式MIIGT人工植骨材料治疗胫骨平台骨折, 能有效避免骨折再移位和关节面高度的丢失, 与宿主无生物相容性不良反应, 并具有提高关节早期功能锻炼安全性的特点	
谢幼专等 ^[9] , 《生物骨科材料与临床研究》	术后随访12个月, 系列X射线平片观察显示硫酸钙/脱钙骨基质颗粒随植入时间的推移逐渐消失, 融合节段的横突逐渐出现新骨, 最后形成了骨桥。融合节段的Lenke评分随植入时间逐步改善。结果表明应用硫酸钙/脱钙骨基质颗粒与局部自体骨颗粒混合是一种安全、有效地促进腰椎后外侧融合的方法	

表2 磷酸钙植骨材料

作者及发表杂志	材料	方法
陈红卫等 ^[10] , 《中国组织工程研究与临床康复》	固化磷酸钙人工骨(calcium phosphate cement, CPC) 由上海瑞邦生物材料有限公司生产	CPC粉末与固化液按3.0 g : 1 mL比例调制, CPC充填量为3~42 g, 其中单纯CPC填充修复74例, 载药CPC填充修复骨髓炎20例
桑宏勋等 ^[11] , 《中国修复重建外科杂志》	贝奥路TCP人工骨颗粒材料由法国利多哈大学生物材料和生物技术研究所研制、上海贝奥路生物材料有限公司生产	骨纤维结构不良8例, 骨囊肿23例, 嗜酸性肉芽肿12例, 内生软骨瘤13例, 非骨化纤维瘤2例, 骨肉瘤3例。将肿瘤完全刮除, 50%氯化锌烧灼瘤腔壁, 植入多孔TCP人工骨颗粒
作者及发表杂志	结果与结论	
陈红卫等 ^[10] , 《中国组织工程研究与临床康复》	CPC能在人体内30 min内初步固化。材料植入后未见过敏或毒性反应。X射线片随访显示, 植入CPC与宿主骨接触紧密, 界面处未见间隙存在, 随访时部分患者CPC部分降解成骨。20例载药CPC患者在随访时均未见骨髓炎复发, CPC均未完全降解成骨	
桑宏勋等 ^[11] , 《中国修复重建外科杂志》	多孔TCP人工骨修复肿瘤性骨缺损临床效果良好, 其内部多孔三维结构模拟人骨天然仿生“自组织”结构, 有利于细胞长入支架深部, 并可能兼具骨传导和骨诱导的骨愈合机制	

生物活性玻璃:由Hench教授和美国生物材料公司研制的生物活性玻璃产品。当生物活性玻璃产品被植入骨折部位后。其表面迅速与组织液反应, 释放可溶性硅、钙和磷等离子后, 在24 h内形成含碳羟基磷灰石的凝胶层, 促进了与骨修复相关的生物成分(如: 纤维蛋白、骨诱导蛋白等)和各种生长因子的吸附。使骨前体细胞驻扎其表面, 发挥成骨作用。

另一方面, 可溶性的硅离子又刺激细胞自身分泌, 产生各种骨诱导生长因子, 如: 转化生长因子 β 、成纤维细胞生长因子、类胰岛素生长因子等。这些生长因子促进了骨膜间充质细胞增生和分化, 刺激成骨细胞和软骨细胞增生, 最终在生物活性玻璃颗粒表面形成骨组织^[12]。

纳米材料人工骨:纳米羟基磷灰石/胶原复合材料模仿了天然骨的成分和微结构特征, 是一种活性多孔状纳米复合材料, 具有骨传导性能。植入人体后, 能与宿主骨

胶原蛋白末端的氨基或羟基结合, 形成具有生物活性的化学结合界面, 使该材料本身具备与骨键合的能力, 并能激活细胞的特异基因表达, 维持细胞正常表型表达。纳米羟基磷灰石/胶原复合材料具有与天然松质骨类似的三维孔洞网络结构, 形成多孔状、孔隙率达90%左右的骨基质材料。

将这种材料植入到体内后, 由于它的比表面积(表面积/体积)的增大, 并具有良好的细胞亲和性, 有利于微小血管、纤维结缔组织的长入及营养和代谢产物的输送, 引导成骨细胞的贴壁、增殖和迁移生长, 促进新骨的沉积。材料的三维孔洞网络结构同时也有利于材料本身的降解吸收。

实验反映纳米人工骨的降解率4周达19.6%, 材料植入后表现为降解-新骨形成相耦联的过程, 这一现象类似骨组织的重塑过程。临床应用观察发现其效果接近自体骨移植。见表3。

表3 纳米材料人工骨

作者及发表杂志	材料	方法	结果与结论
黄永辉等 ^[13] , 《中国临床康复》	纳米羟基磷灰石/胶原骨修复材料由清华大学材料科学与工程系研制, 北京益尔康生物工程开发中心生产	骨缺损患者 29 例, 其中骨折后骨缺损 22 例, 经骨折切开复位适宜的内固定, 骨缺损处植入纳米羟基磷灰石/胶原骨; 骨折后骨不连 4 例, 将骨折端瘢痕及硬化骨清除, 打通髓腔后植入纳米羟基磷灰石/胶原骨; 骨瘤样病损 3 例, 病灶刮除后植入纳米羟基磷灰石/胶原骨。上述病例术中材料植入量 0.4~3.0 g	纳米羟基磷灰石/胶原骨具有良好的生物相容性, 是安全的新型骨缺损填充材料; 纳米人工骨材料植入骨缺损处 3~6 个月可形成骨性连接, 6~12 个月骨结构塑形改建, 且局部无不良反应
俞兴等 ^[14] , 《中国矫形外科杂志》	纳米晶胶原基骨材料 (nHAc/PLA) 和自体骨颗粒混合	腰椎多节段椎板切除减压、后外侧植骨融合辅助椎弓根螺钉内固定治疗各类腰椎退行性疾病	1 年和 1 年半复诊术后功能恢复优良率分别为 90.3% 和 94.4%, 融合率分别为 83.9% 和 88.9%, 椎弓根螺钉无松动和移位。说明纳米晶胶原基骨材料在腰椎后外侧植骨融合中应用是安全的, 具有良好的生物相容性, 可作为自体骨移植的补充, 两者混合使用效果接近自体骨
彭加友等 ^[15] , 《中国中西医结合影像学杂志》	纳米晶胶原基骨材料由清华大学材料科学与工程系研制, 北京益尔康生物工程开发中心生产	3 例患者, 4 个 III 期股骨头坏死, 通过股骨大转子下方穿刺钻孔, 行坏死区病灶清除和纳米人工骨植入术, 术后每 3 个月复查 X 射线片, 随访 6~11 个月	2 例 3 髋疗效好, 11 个月骨质修复良好, 关节面无进一步塌陷; 1 例疗效差, 因患肢术后早期负重, 加重关节面塌陷。结果表明纳米晶胶原基骨材料是一种优良的骨修复材料, 治疗股骨头坏死效果好, 植骨术后要避免过早负重

2.4 临床验证

对象:

纳入标准: ①高能量的四肢骨折尤其是某些严重的粉碎性骨折有骨折延迟愈合或不愈合倾向者; 及骨折手术复位时存在明显骨缺损。②骨折后骨不连。③骨瘤样病损, 病灶刮除后存在明显骨缺损。④有骨质疏松的老年患者骨端骨折。

选择2007-08/2010-01在大连骨科医院收治的骨缺损患者58例, 男42例, 女16例; 年龄20~85岁, 平均53.5岁。新鲜骨折42例, 其中肱骨外科颈骨折4例, 肱骨骨折8例, 桡骨骨折2例, 股骨转子间骨折3例, 股骨骨折7例, 胫腓骨骨折8例, 胫骨平台骨折6例, 跟骨骨折4例。骨折后不愈合患者10例, 其中肱骨干骨折不愈2例, 股骨干骨折不愈2例, 胫骨骨折不愈6例。骨瘤样病损6例, 其中肱骨上段骨囊肿3例, 股骨上段骨囊肿2例,

胫骨上段骨纤维结构不良1例。

方法:

主要材料:固骼生是由Hench教授和美国生物材料公司研制的生物活性玻璃产品。生物活性成分为: 45%SiO₂、24.5%CaO、24.5%Na₂O、6%P₂O₅。规格: 6•3 g/盒, 条状或颗粒型, 颗粒型外观呈晶体状。直径为90~710 μ m, 密度2.45 g/cm³, 力学强度100~200 MPa。

手术方法:新鲜骨折经切开复位, 选择合适的内固定, 骨缺损部位植入骨修复材料; 骨折不愈合者, 手术切除瘢痕组织及清除骨折端硬化组织, 打通髓腔后植入骨修复材料; 骨瘤样病损者, 经彻底刮除病灶, 生理盐水反复冲洗, 所形成的腔洞型骨缺损由骨修复材料填充。上述病例术中根据骨缺损的范围植入条状或颗粒型生物活性玻璃产品, 材料植入量根据缺损容积来决定。

术后处理: 术后常规应用抗生素预防感染。

评估标准: ①患者生物活性玻璃产品植入后X射线摄片观察结果。②不良反应。③患者骨愈合时间。

结果: 58例患者切口均一期愈合。所有患者均获得随访, 随访12个月。植入材料后均无感染、再骨折、内固定物断裂、延迟愈合和骨不连等并发症。全部骨折均临床愈合。所有患者均未发生过敏反应和免疫排斥反应。

X射线摄片观察显示: 植入材料1~3个月, 骨缺损处边缘模糊。可见程度不同的新生骨痂生长, 骨新生活跃; 植入材料3~6个月, 修复材料植入区内有明显的新骨长入, 骨修复材料与骨组织融合一体, 达到骨性连接, 骨缺损已基本修复; 植入材料6~12个月, 植骨塑形改建。3例骨瘤样病损患者材料植入后1~3个月有新骨形成, 3~6个月骨修复材料与骨组织融合一体, 密度接近正常骨组织。

3 讨论

近年来, 各种人工骨制备的生物材料取得了很大进展, 尤其是随着细胞生物学和生物材料学的发展, 组织工程学作为一门跨学科综合研究的医学生物科学应运而生。组织工程化人工骨以其无抗原性, 来源不受限, 可按预先设计塑形, 具有生物功能等特征, 为其临床应用提供了广阔的前景。最近, 应用基因治疗来促进骨的

再生取得了令人振奋的进展。

4 参考文献

- [1] 周银银, 汪涛, 陶杰. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺66颈前路减压后前方骨缺损损伤生骺骨的制备及性能[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(38):7455-7458.
- [2] 王建钧, 陈建庭, 杨春露, 等. 珍珠层/聚乳酸人工骨植入家犬颈椎椎间的融合效果[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(1): 41-44.
- [3] 康强军, 张卫平. 不同植入材料和方法在颈椎前路手术中的应用[J]. 白求恩医学院学报, 2004, 3(2):35-38.
- [4] 苗军, 马英, 弓臣. 可注射性骨替代材料的生物学特性与临床应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(25):4910-4912.
- [5] Peters CL, Hines JL, Bachus KN, et al. Biological effects of calcium sulfate as a bone graft substitute in ovine metaphyseal defects. J Biomed Mater Res A. 2006;76(3):456-462.
- [6] Walsh WR, Morberg P, Yu Y, et al. Response of a calcium sulfate bone graft substitute in a confined cancellous defect. Clin Orthop Relat Res. 2003; (406):228-236.
- [7] 熊进, 骆东山, 王骏飞, 等. 硫酸钙颗粒在良性骨病损治疗中的应用[J]. 临床骨科杂志, 2007, 10(5):422-423.
- [8] 韩凯伟, 吕建元, 禹宝庆, 等. 高强度可注射型硫酸钙植骨材料治疗胫骨平台骨折21例[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(12): 2369-2372.
- [9] 谢幼专, 张蒲, 赵杰, 等. 应用硫酸钙/脱钙骨基质颗粒促进腰椎后外侧融合的临床研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2010, 7(1): 20-23.
- [10] 陈红卫, 赵钢生, 叶键. 自固化磷酸钙人工骨修复不同病因骨缺损94例[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(19):3779-3782.
- [11] 桑宏勋, 王臻, 郭征, 等. 多孔TCP人工骨修复肿瘤性骨缺损的临床效果与骨愈合机制探讨[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(4): 463-467.
- [12] 王勇, 孙俊英, 杨兴, 等. 生物活性玻璃在跟骨关节内骨折治疗中的应用[J]. 实用骨科杂志, 2009, 15(1):54-55.
- [13] 黄永辉, 沈铁城, 徐晓峰, 等. 纳米羟基磷灰石 / 胶原骨修复骨缺损的效果评估[J]. 中国临床康复, 2006, 10(37):51-53.
- [14] 俞兴, 徐林, 毕连涌, 等. 应用纳米晶胶原基骨材料行腰椎后外侧融合初步效果分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2005, 13(8):586-588.
- [15] 彭加友, 栗国梁, 史德刚, 等. 纳米晶胶原基骨材料在股骨头缺血性坏死Ficat III期的初步临床应用[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2008, 6(6):415-417.

2011 年《按摩与康复医学》杂志征订启事

简介	栏目设置	期刊、邮发代号	联系方式
《按摩与康复医学》杂志由中华中医药学会和广东省中医研究所主办, 国家级优秀医学科技期刊, 中华中医药学会系列期刊。已被《中文科技期刊数据库》、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《万方数据——数字化期刊群数据库》、《中国学术期刊(光盘版)数据库》、《中国学术期刊综合评价数据库》、《中文生物医学期刊数据库》等权威数据库全文收录	征稿范围: 1. 有关按摩、推拿及康复医学的临床研究、学术动态、医疗护理方面的论文。 2. 中医、西医、中西医结合及民族医药等方面的临床、教学和科研成果或学术论著。 3. 临床实践中的新技术、临床经验介绍及新药物研究。 4. 现代医学的诊疗技术临床报道、学术探讨或实验研究。 5. 医疗护理技术或方法以及预防保健、计划生育等方面的论文。 6. 有关医药研究、检查诊断、影像检验方面的论文。 7. 有关医学教育教学方面的论文。 8. 国内外医学动态性文章或文献综述等。 9. 医院现代化管理的实践经验或理论研究、医学继续教育、医疗改革等方面的论文。	现为旬刊, 每月面向国内外公开发行 3 期。本刊国际标准刊号: ISSN1008-1879, 国内统一刊号: CN44-1667/R, 邮发代号: 46-114, 国外发行号: ①DK4406, ②DM6621。	投稿地址: 北京市清华大学 100084-86 信箱 《按摩与康复医学》编辑部 邮编: 100084 电话: 010-86868288 89740953 E-mail: amykfyx@126.com amykfyx@sohu.com