

介孔材料促进骨修复的优势

<https://doi.org/10.12307/2022.651>高飞飞¹, 杜斌², 刘铮², 陈浩¹, 陈阳¹, 侯伟¹

投稿日期: 2021-07-03

采用日期: 2021-08-04

修回日期: 2021-10-12

在线日期: 2021-11-23

中图分类号:

R459.9; R318; R363

文章编号:

2095-4344(2022)21-03401-09

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

△通过文献检索及总结, 探究几类主要在骨修复研究中热门的介孔材料的研究进展, 并讨论其材料学及组织学特点。

△探究不同材料的优缺点, 总结其不同的应用条件, 并对几类材料的未来研究做出展望。

介孔材料种类:

- (1) 介孔硅基材料;
- (2) 介孔碳材料;
- (3) 介孔羟基磷灰石;
- (4) 介孔生物玻璃;
- (5) 介孔金属材料。

综述

研究方向:

- (1) 各类介孔材料的组织学特点;
- (2) 介孔化制的方法;
- (3) 材料的优缺点;
- (4) 各类材料涉及骨修复的实验或验证。

总结

应用意义:

- (1) 介孔材料是适合用于骨修复的优异材料;
- (2) 介孔材料在骨修复领域的应用研究将更全面。

文题释义:

介孔材料: 指孔径2-50 nm的多孔材料, 此类材料具有高比表面积、高孔容、孔径连续可控等特点, 是优良的药物缓释载体, 在近30年内逐步从发现走向热门, 并在物理、化学、生物、材料及信息等多学科研究领域被广泛研究。

骨修复: 即在骨缺损部位, 新骨生成修复破损或替代旧骨的过程, 该过程中成骨细胞和破骨细胞在各种细胞因子的刺激下被激活, 并参与到骨吸收与成骨过程中。研究者一直在尝试通过直接调控这些因子来达到成骨目的, 这些因子也需要一类相对稳定材料的制约才能被有效控释。

摘要

背景: 介孔材料具有高比表面积、高孔容、孔径连续可控等特点是优秀的缓释载体材料, 其在骨修复领域应用广泛。

目的: 总结介孔材料在骨修复领域中的应用进展。

方法: 由第一作者检索1990年1月至2021年4月PubMed、Web of Science、中国知网及万方数据库中相关文献, 英文检索词为“Mesoporous nanoparticles, Biological materials, Control release, Bone regeneration, Mesoporous materials, Support material, Nanomaterials, Porous materials”, 中文检索词为“生物材料、介孔材料、骨再生、骨修复、药物控释、支架材料、纳米材料、多孔材料”。最终纳入72篇文献进行分析总结。

结果与结论: ①介孔材料治疗骨缺损疾病有着独有的优势: 介孔低纳米级的孔径可以有效控制药物(如骨形态发生蛋白、庆大霉素等)长期稳定地释放; 一些介孔材料不仅可以被生物体吸收, 甚至自身具有骨诱导活性促进骨生成; 某些材料不仅机械强度高, 而且有更轻便等优良特性。②目前在此方面研究较多的几类材料有硅基材料、碳材料、羟基磷灰石、生物玻璃及金属材料, 这些材料结构稳定、易于表面功能化, 有着良好的生物相容性且机械性能好, 是治疗修复骨缺损的优秀候选材料。③在硅基材料中, 二氧化硅的中空微球结构使其载药量大, 硅酸盐材料可被生物体吸收或者与骨整合。④介孔碳材料有2类, 其一是介孔碳微球, 中空球体, 载药量大, 可被生物体代谢; 其二介孔碳纳米管, 机械强度高, 材料轻便, 具有导电性, 有一定骨诱导能力, 可成为骨替代材料, 这使其成为最富有应用前景的骨修复材料, 甚至替代缺损肢体成为新型生物义肢。⑤羟基磷灰石具有骨传导能力, 在骨修复治疗的临床已得到广泛应用(如牙科修复材料), 其介孔化负载骨形态发生蛋白后, 植入非承重骨缺损部位时, 不仅可促进骨再生而且羟基磷灰石可被生物体吸收。⑥介孔生物玻璃, 即第3代生物玻璃, 其生物体内降解产物具有促骨生成特性, 由于此类材料的合成多样性, 其于强化的结构功能及良好的生物相容性使其成为最优秀的骨修复材料。⑦将金属材料用作骨替代材料的研究发现, 把金属植入体表面介孔化后, 即使不负载药物, 植入物表面的成骨细胞攀附也比普通植入物更好。

关键词: 介孔材料; 生物材料; 骨再生; 骨修复; 药物控释; 支架材料; 纳米材料; 多孔材料

Advantage of mesoporous materials in bone repair

Gao Feifei¹, Du Bin², Liu Xin², Chen Hao¹, Chen Yang¹, Hou Wei¹

¹Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; ²Department of Orthopedics and Traumatology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Gao Feifei, Master candidate, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Du Bin, Professor, Chief physician, Doctoral supervisor, Department of Orthopedics and Traumatology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

¹南京中医药大学附属医院, 江苏省南京市 210029; ²南京中医药大学附属医院骨伤科, 江苏省南京市 210029

第一作者: 高飞飞, 男, 1996年生, 江苏省宿迁市人, 汉族, 2020年南京中医药大学翰林学院毕业, 南京中医药大学附属医院在读硕士, 主要从事骨与关节病研究。

通讯作者: 杜斌, 教授, 主任医师, 博士生导师, 南京中医药大学附属医院骨伤科, 江苏省南京市 210029

<https://orcid.org/0000-0002-4698-870X> (高飞飞); <https://orcid.org/0000-0002-0582-0601> (杜斌)

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(82074471), 项目负责人: 杜斌; 国家自然科学基金青年基金(81804417), 项目负责人:

刘铮; 江苏省卫生健康委科研项目(K2019027), 项目负责人: 杜斌

引用本文: 高飞飞, 杜斌, 刘铮, 陈浩, 陈阳, 侯伟. 介孔材料促进骨修复的优势[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(21):

3401-3409.



Abstract

BACKGROUND: Mesoporous materials are characterized by high specific surface area, high entrance, and continuous aperture control, and good control-released carrier materials. Its application in the field of bone repair is various.

OBJECTIVE: To summarize the application of mesoporous materials in bone repair.

METHODS: The first author searched the relevant articles in PubMed, Web of Science, CNKI, and Wanfang databases from January 1990 to April 2021 with the search terms of "mesoporous nanoparticles, biological materials, control release, bone regeneration, mesoporous materials, support material, nanomaterials, porous materials" in English and "biomaterials, mesoporous materials, bone regeneration, bone repair, drug controlled release, scaffold materials, nanomaterials, porous materials" in Chinese. A total of 72 articles were finally included for analysis and summary.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Mesoporous materials have unique advantages for bone defect diseases. The mesoporous low nanometer pore size can effectively control the long-term and stable release of drugs (such as bone morphogenetic protein and gentamicin). Some mesoporous materials can not only be absorbed by organisms, but also have osteoinductive activity to promote bone formation. Some materials not only have high mechanical strength, but also have excellent characteristics such as light weight. (2) At present, the main types of materials that have been studied in this area are: silicon-based materials, carbon materials, hydroxyapatite, bioglass, and metal materials. These materials have stable structure, easy surface functionalization, good biocompatibility, and good mechanical properties, which make these materials become excellent materials for repairing bone defects. (3) In silicon-based materials, the hollow microsphere structure of silicon dioxide makes it carry a large amount of drug, and the silicate materials can be absorbed by organisms or integrated with bones. (4) There are two types of mesoporous carbon materials. One is mesoporous carbon microspheres, which are hollow spheres with a large drug loading capacity and can be metabolized by organisms. The other is mesoporous carbon nanotubes, which have extremely high mechanical strength, light weight and electrical conductivity. It has a certain osteoinductive ability and can be used as a bone replacement material, which makes it the most promising bone repair material, and even replaces defective limbs as a new type of biological prosthesis. (5) Hydroxyapatite presents osteoconductivity and has been widely used in the clinical treatment of bone repair (such as dental restoration materials). After its mesoporous loading of bone morphogenetic protein, it can not only promote bone regeneration and hydroxyapatite can be absorbed by organisms when it is implanted in non-weight-bearing bone defects. (6) The degradation products of mesoporous bioglass, that is, the third generation of bioglass, in the body have the properties of promoting osteogenesis. Due to the synthetic diversity of such materials, its enhanced structural functions and good biocompatibility make it the best bone repair materials. (7) Research on the use of metal materials as bone substitute materials found that after researchers mesoporated the surface of metal implants, even without drugs, the osteoblasts on the surface of the implants cling better than ordinary implants.

Key words: mesoporous materials; biomaterials; bone regeneration; bone repair; drug controlled release; scaffold materials; nanomaterials; porous materials

Funding: National Natural Science Foundation of China, No. 82074471 (to DB); Youth Foundation of National Natural Science Foundation of China, No. 81804417 (to LX); Jiangsu Provincial Commission of Health Research Project, No. K2019027 (to DB)

How to cite this article: GAO FF, DU B, LIU X, CHEN H, CHEN Y, HOU W. Advantage of mesoporous materials in bone repair. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2022;26(21):3401-3409.

0 引言 Introduction

全世界每年有数百万人由于骨质疏松、肿瘤、感染、运动损伤及交通事故等原因,造成不同程度的骨缺损疾病[1]。但是,由于骨的自我修复和再生能力是有限的,尤其是大量的骨缺损可能导致骨自我修复不足,而需要额外的临床治疗[2]。目前临床治疗骨修复的方法主要有自体骨移植、同种异体骨移植和异种骨移植[3]。虽然自体骨移植是目前临床上最优方案,但此方法常常有手术时间长、供体部位不足、损伤性疼痛、神经损伤、失血等并发症[4]。同种异体移植和异种骨移植又会显著增加免疫排斥、感染和传染性疾病的风险[5]。为了克服天然骨移植的这些局限性,对于可促进骨组织修复或骨替代品需求是迫切的。

介孔材料是近30年来研究中的热门材料,其在骨修复应用研究也是颇丰的。依据国际纯粹与应用化学协会的定义:孔径2-50 nm称为介孔或中孔,有高比表面积、高孔容、孔径连续可控等特点,介孔材料的这些特性使其成为骨组织修复研究领域的新型优秀材料。目前介孔材料在骨修复方面的研究主要有两方面,一方面介孔材料作为药物载体材料在生物体内稳定的负载的促进骨修复的药物分子,或通过化学修饰的手段实现药物的控制性释放;另一方面介孔材料还可以作为支架材料用作骨缺损植入物。文章主要综述了介孔材料作为释药载体用于缓释骨形态发生蛋白以及其他骨再生相关药物的是控释性能,并论述了介孔材料作为药物载体的独特生理、化学和生物特性,以及其近年来其在骨组织修复医学中的研究进展。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

- 1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2021年4月进行检索。
1.1.2 检索文献时限 检索时间为1990年1月至2021年4月。
1.1.3 检索数据库 PubMed、Web of Science、中国知网和万方等数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词: "Mesoporous nanoparticles Biological materials, Control release, Bone regeneration, Mesoporous materials, Support material, Nanomaterials, Porous materials"; 中文检索词: "生物材料、介孔材料、骨再生、骨修复、药物控释、支架材料、纳米材料、多孔材料"。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、病例报告及荟萃分析。

1.1.6 检索策略 以中国知网检索策略为例,见图1。

Table with 2 columns and 8 rows showing search strategy steps and corresponding Boolean logic expressions.

图1 | 中国知网数据库检索策略

1.1.7 检索文献量 初步纳入79篇中文文献及525篇英文文献,共计604篇。

1.2 入组标准

- 1.2.1 纳入标准 ①证据充足,实验具体,论点可靠的介孔类材料的研究; ②同一领域,同一类型的材料优先选择近期的专业期刊文献; ③介孔材料在骨修复领域的研究。
1.2.2 排除标准 ①与所述主题不相符或无相关性; ②重复或相似的研究; ③过程不科学或设计不严谨的研究。
1.3 文献质量评价与数据提取 根据纳入标准和排除标准,作者先阅读题目和摘要,排除中英文重复报道的文献,以及内容与介孔材料的骨修复研究不相关的文献,阅读全文后初步纳入79篇中文文献及525篇英文文献,共计604篇;再依据纳入标准,纳入11篇中文文献,61篇英文文献,总计72篇文献进行分析[1-72],见图2。

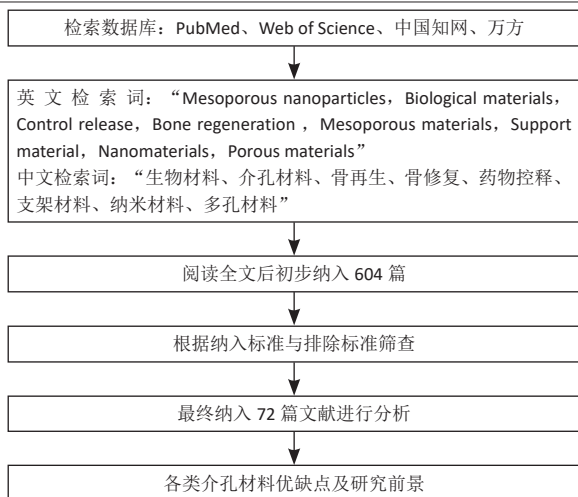


图 2 | 骨修复相关介孔材料文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 介孔材料概述 介孔材料是理想的促骨修复材料，一方面其可以实现药物的控释，另一方面部分介孔材料可以作为支架材料在生物体内起到一定良好支撑作用及骨替代；更重要的是一些介孔材料本身就具有着骨传导甚至骨诱导特性。与普通缓释材料相比，介孔材料突出的特点就在于释药过程的可控、持续而且稳定。如 OH 等^[6]的研究中，负载万古霉素的聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥在释药过程中明显出现了短期暴发和后期持续低浓度释药过程，这就可能导致治疗效果不良。在生物医药领域，一般的生物大分子，如酶、蛋白质及核酸等，它们的相对分子质量为 1-100 万，它们的尺寸通常小于 10 nm^[7]，如骨形态发生蛋白可以促进骨髓间充质干细胞定向分化为成骨细胞以诱导成骨，为骨再生常用诱导药物，仅由 2 个 114 肽亚单位通过二硫键共价连接的^[8]。介孔材料的孔径为 2-50 nm，对于这些药物的控释是分子水平的，故能够通过合成时调节孔径大小或者化学结构修饰的方法达到持久而又稳定的药物释放目的。作者检索以往文献，共总结出 5 类热门介孔材料：

- 介孔硅基材料
- 介孔生物玻璃
- 介孔碳材料
- 介孔金属材料
- 介孔羟基磷灰石

文中不同材料的研究历史也作了简单回顾，并在文中列举了部分研究论证此 5 类介孔材料的特点^[9-16]，见图 3。

2.2 介孔硅基材料在骨修复中的应用 介孔硅基材料虽然目前种类繁多，但主要集中在介孔二氧化硅、介孔硅酸盐的研究。在介孔硅基材料中最具代表性的就是介孔二氧化硅，有研究在 20 世纪 90 年代初首次报道了介孔二氧化硅材料^[16-17]，他们将这种分级结晶分子筛命名为介孔二氧化硅，其制作方法是：前驱体与表面活性剂分子结合，从而形成有序介孔材料。介孔二氧化硅纳米颗粒作为一种重要的多孔材料，因其广泛的高比表面积，孔体积可调，易于表面功能化以及有吸引力的物理化学性质，是当今纳米材料领域的研究热点；在生物医药领域，介孔二氧化硅的这些特性也在逐渐被广泛研究，如单分散二氧化硅微球表面和内部多孔结构的特殊拓扑结构使其具有预期的性能（可以通过调节合成条件来很好地调节其性能）^[18]。这些理想的特性使得介孔二氧化硅在精确控释药物方面有着独有优势。

介孔二氧化硅材料在骨缺损的治疗领域优于人工制备的骨



图 3 | 硅基、碳、羟基磷灰石、生物玻璃和金属材料 5 类介孔缓释材料研究的时间脉络图

修复材料，在研究中上得到了越来越有力的证实。由于骨修复材料活性低以及由此导致的过慢修复速度是众多骨修复材料面临的主要挑战。因此具有突出的诱导成骨分化和促进成骨功能的骨形态发生蛋白 2 已被广泛用于骨修复材料的活性化。然而，骨形态发生蛋白的临床应用受到超高剂量要求、短半衰期、高成本和不良反应（如炎症反应、肿瘤形成和异位骨形成）的阻碍^[19-20]。在应对此问题时，甘琪^[21]研发了可降解的骨形态发生蛋白 2-介孔钙镁氧化硅骨修复材料，此材料具有良好的降解性、缓释性能、生物活性以及具有异位和原位的成骨能力，并且在动物实验中发现可降解的骨形态发生蛋白 2-介孔钙镁氧化硅材料的体内降解速度更好，且生成了更多的新骨。由此可见，介孔硅基材料可以作为一种良好的骨缺损修复材料继续深入的研究。

而 YAO 等^[22]开发的新型介孔硅酸盐纳米粒子结合-3D 纳米纤维明胶支架，用于装载骨形态发生蛋白 2 和去铁胺（可诱导血管生成）实现双重递送，再同时将骨髓间充质干细胞和此微粒整合到一个多孔的 3D 玻璃纤维支架上，由此构成一个仿生成骨微环境。在其研究中，去铁胺和骨形态发生蛋白 2 以不同的释放速率（10 d 和 28 d）从支架中释放，该缓释材料保持了较长时间的血管生成和成骨能力，并成功避免了骨形态发生蛋白 2 和去铁胺的高浓度毒性。

在 LIAO 等^[23]的研究中，研究者将钆（gadolinium Gd）掺入介孔硅酸钙（Mesoporous calcium silicate）和壳聚糖（chitosan）复合支架中（Gd-MCS/CTS），两种支架中的 Gd 掺杂物都有效地激活了 Wnt/ β -连环蛋白信号通路，诱发了细胞增殖和成骨分化能力。但是成骨相关基因如碱性磷酸酶、发育相关转录因子 2 和 I 型胶原在 Gd-MCS 支架中的表达水平显著高于对照组普通支架，且其表达水平与 Gd 掺杂量呈正相关。而且，在其大鼠颅骨缺损试验中进一步证实，Gd-MCS/CTS 支架显著刺激胶原沉积和新骨形成。虽然此研究并未充分排除壳聚糖与介孔硅酸钙的互相干扰因素，但是此介孔支架也的确提供了一个促进促进成骨的平台。

与传统缓释材料相比，介孔硅酸盐可以更有效控释骨形态

发生蛋白,是最经典的介孔材料,介孔的低纳米级孔径可以严格控制药物分子的进出。在其体内外研究中,通过直接测量新骨生成或间接测量成骨基因表达的方式,都证明了此材料的优异缓释性能。其优异的中空球体及表面介孔机构类似与细胞核,其高分散性又使得这些纳米微球可以悬浮于体液中。由此可以设想出,研究者完全可以将装载了骨形态发生蛋白或者相关转录基因片段的介孔硅酸盐纳米微球导入脂肪细胞中,促使这些脂肪细胞也转化为成骨细胞,增加骨缺损部位成骨能力。不仅局限于单纯植入骨缺损部位缓释药物,介孔硅酸盐材料诸多特性并未被完全应用。

2.3 介孔碳材料在骨修复中的应用 介孔碳材料近年来逐步成为纳米材料研究的热点,因其不仅具有介孔材料共有特点,而且介孔碳材料具有其独特的物理特性,如高强度、导电性等^[24]。介孔碳材料作为缓释材料有着明显的优点^[25],包括:①大比表面积和孔径有利于大量载药;②可调节的孔结构使药物释放得到更好的控制;③易修饰的表面便于控制性、靶向给药,提高治疗效果,减少不良反应;④在近红外区域具有良好的热转换能力,为局部靶向光热治疗提供了诸多可能;⑤优异的生物相容性,理化稳定性和力学强度;⑥超分子 π - π 叠加使其具有较高的载药量和持续稳定释放的能力;⑦独特的光学特性以及与发光化合物的容易结合,使体内实时监测和治疗功能成为可能。因此,介孔碳纳米材料被认为是下一代药物传递的优秀候选平台。

目前介孔碳材料在骨修复领域中的研究主要集中在它的吸附性能、物理及电化学性能、药物载体性能、介孔碳的表面润湿性问题及生物相融性的研究^[26],介孔碳材料主要有纳米微粒以及纳米管两种形式。介孔碳纳米微粒的合成方法有很多,有催化活化法、有机凝胶碳化法和模板法等,其最主要的特点就是吸附力强、载药量大,而且制作相对廉价^[27]。如李沫瑶等^[28]采用高温灼烧模板法制备介孔空心碳纳米球,先用正硅酸乙酯及十八烷基三甲氧基硅烷合成硅源,合成出的硅源作为模板,并且使用蔗糖为碳源材料合成的介孔碳微球比表面积和孔隙体积分别为 $S_{\text{BET}}=380 \text{ m}^2/\text{g}$, $V_{\text{total}}=0.26 \text{ cm}^3/\text{g}$,孔径为2.2 nm。即便此方法证明介孔碳微球制作有相对低廉的制作方法,但是介孔碳微球还没有用于骨修复研究。与介孔硅酸盐材料相比,介孔碳纳米微球的安全性不明;载药量也没有中空的硅酸盐材料更多,故其用于骨修复研究也就相对不够理想。但在介孔碳材料中,有一类特殊群体——介孔碳纳米管,比之介孔碳纳米微球,介孔碳纳米管可以说是理想的骨修复材料。

介孔碳纳米管(以下简称碳纳米管)除了具有介孔微球的优秀特性外还具有管状结构的独特优势,在骨修复研究中发挥重要作用,是未来骨修复临床应用的优良备选品,有着可靠的理论支持。首先,碳纳米管良好的强度、弹性和抗疲劳性能使其成为骨组织工程复合支架中优秀的增强材料^[29]。与传统金属或陶瓷相比,碳纳米管不仅具有柔韧性,而且具有更高的强度和更低的密度。这些密度为 $1.3\text{--}2.0 \text{ g/cm}^3$ 的超轻碳纳米管的拉伸强度为 $11\text{--}5 \text{ GPa}$ (杨氏模量),弯曲强度为 $14.2\text{--}8.0 \text{ GPa}$,抗压杨氏模量为 $32\text{--}1470 \text{ GPa}$,表明介孔碳纳米管材料的机械强度比钢大 117% ^[30]。作为已知最坚固的材料之一,它们的强度大约是骨的3倍,已经研究证明,当碳纳米管与少量聚合物混合时,碳纳米管更可以显著提高机械强度^[31]。

其次,碳纳米管的三维多孔结构具有高比表面积,同样有利于更多的蛋白质吸附和细胞黏附生长^[32]。再者,碳纳米管相互连接的纳米网络结构和适宜的孔隙率有利于骨组织细胞外基

质的物质交换。它们可调节的表面化学和对细胞结合蛋白的高亲和力可用于调节细胞形态和促进干细胞分化为骨细胞,特别是成骨细胞和神经元谱系细胞^[33]。碳纳米管通常分为2个亚型:①由类似于单层管状石墨烯形成的单壁碳纳米管;②由多层同心管状石墨烯层组成的多壁碳纳米管。单壁碳纳米管通常呈紧密排列的六边形束,直径约为1 nm,长度可达1 mm或更长。多壁碳纳米管由39根中空石墨纤维组成,其直径比单壁碳纳米管大,从2 nm到100 nm可控范围内^[34],通过调节其介孔直径大小,可以使其适合于递送多种适体、肽、生物分子和各种药物。Li等^[35]证明多壁碳纳米管可以吸附和浓缩更多的肽链,诱导碱性磷酸酶和发育相关转录因子2和1型胶原基因的表达,进而促进体外培养的人脂肪间充质干细胞的成骨分化。此外,在Li等^[35]的实验中,多壁碳纳米管还在体内诱导小鼠背部肌肉组织异位骨形成,表明它们能够在不掺入外源生长因子和其他复杂配体的情况下调节下游干细胞的反应,由此可见多壁碳纳米管具有一定的骨诱导能力。

最后,可控的导电率在调节细胞的生理行为和充当电子-细胞生物传感器方面也可发挥重要的作用^[36]。碳纳米管具有独特的电学性质,从金属、半导体到超导电,它们可控的电子电导率很大程度上取决于它们的排列、直径、纵横比。这种独特的性能使碳纳米管能够用于研究电刺激对细胞增殖和活性的影响,或者作为生物活性分子如DNA、蛋白质和生长因子的电子生物传感器^[37]。因为此特性,碳纳米管在用于骨组织再生和修复中,NEWMAN等^[38]证明它们能够促进相关生物分子和蛋白质的电化学和电子传导相关性,从而加速成骨细胞增殖和骨形成。碳纳米管不仅能产生高速率的细胞和成骨表达标记物,形成板状晶体,还能维持细胞膜的电功能,增强钙离子通道的功能^[39]。此外,碳纳米管基复合材料被认为是最好的电话性纳米纤维,它可以诱导细胞在随机取向和排列的纤维类型中沿电荷方向排列,并显示出良好的抗菌活性^[40]。

更值得一提的是碳纳米管基磁性复合纳米粒子能够有效地将磁靶向技术与生物治疗相结合,为靶向治疗提供新的理论基础。用 Fe_3O_4 修饰的碳纳米管显示出增强的生物相容性特征,当暴露于外部磁场时,对细胞行为有积极的影响^[41],那么在其用于骨修复时,研究员甚至有可能定向促进骨修复。

但是,必须关注的是单一的碳纳米管材料不适合骨组织的再生。纯碳纳米管支架的轴向强度、韧性和杨氏模量远高于骨组织,与人体组织不太匹配,只有通过与其他材料的复合应用,碳纳米管才能发挥其独特的力学、电学和表面性质,进而提高复合材料的整体理化性能和骨导电性。而且作为新型生物材料,介孔碳材料的生物毒性仍然不明确。研究人员发现,介孔碳材料的最基本风险是植入物和支架表面的炎症反应,这也会导致植入物从所需的位置迁移,并将杂质金属离子释放到周围组织中,有引起细胞毒性反应的可能^[42]。到目前为止,碳纳米管的纯化仍然是制备复合医学要求的介孔碳材料的一大障碍。

而且介孔碳材料在体内的代谢途径至今仍然不明确,有对碳纳米管药代动力学的综述,原始的和非共价功能化的碳纳米管可能在脾脏和肝脏中积累,而共价功能化的碳纳米管可能在尿液中排泄^[43-44]。碳纳米管在生产和应用过程中可能对人体健康具有潜在的毒性,这对其在骨再生中的临床应用提出了巨大的挑战。关于介孔碳材料甚至整个碳材料学的毒性需要基于不同细胞系的底物进一步表征和准确鉴定,并在体外和体内进行测试。

如果说介孔碳纳米微球在骨修复研究中完全可以被替代,那么介孔碳纳米管材料的诸多优秀特性还是提供了一种可以克服“合成骨修复材料不具有与天然骨组织相当的机械性能”问题的方法,并使其成为在骨再生领域中挑战生物玻璃及其增强材料目前地位的优秀候选物^[45]。介孔碳纳米管材料不仅是优异的药物控释载体,其自身更是良好的骨替代品,极低的密度、极高的强度、可控的半导体特性等使其甚至有可能制备出生物电控制的义肢,而在骨修复的研究中,介孔碳材料的更多特征及应用潜力还有待发掘。

2.4 介孔羟基磷灰石在骨修复中的应用 介孔羟基磷灰石是羟基磷灰石的一种特殊应用。羟基磷灰石已经广泛用于骨科临床,它是一种天然形成的磷酸钙,是构成人体骨骼中大量的无机成分。羟基磷灰石在人体中是最稳定的磷酸钙,在生理环境中具有低溶解度,其表面可作为体液中骨矿物质的成核位点,因此羟基磷灰石在临床应用时不会引起炎症反应^[46]。同时羟基磷灰石具有骨传导性(但不具有骨诱导性),通常研究者们会在羟基磷灰石中掺入氟、氯、铜、镁、碳酸根离子等多种成分以达到不同的使用要求^[47]。羟基磷灰石在骨再生中的临床应用研究始于20世纪80年代中期,主要用于种植体涂层和移植材料。尽管羟基磷灰石已被用于临床应用,但由于其独特的硬脆特性,尚未被直接用作填充物植入高负荷的骨组织,目前在骨再生应用中还是主要用作种植体涂层或牙科骨修复材料^[48]。例如,金属植入物表面上的介孔羟基磷灰石涂层改善了成骨细胞活性和植入物的生物相容性和生物活性。还可以通过将其与诸多材料混合以制作出更多不同类型的介孔羟基磷灰石,由此控制孔隙率,增强机械强度,改善生物活性和提高易用性等^[49]。LIN等^[50]以 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 的水溶液作为电解液,在纯钛表面通过电化学沉积涂层法制备的羟基磷灰石涂层中分布有连通均匀的微米孔,而这些微米孔是由介孔羟基磷灰石晶体组成的,此涂层具有高的比表面积和孔隙率,可以更有效地促进骨长入,而LIN也设想介孔可以负载促骨修复药物从而促进骨长期而稳定的再生。

但需要注意的是羟基磷灰石还可能具有低生物毒性,在季玉琴^[51]的研究中,通过调整浓度的方式,分别将20, 40, 80 mg的羟基磷灰石样品在10 mL的含体积分数10%胎牛血清的DMEM培养液中,测定样本对骨髓干细胞的细胞毒性。最终通过测得:羟基磷灰石浓度过高时(实验中浓度为8 g/L),可能对骨髓间充质干细胞有低毒性。此结果可以作为羟基磷灰石作为药物载体的释药临床参考。此研究制备了5种介孔羟基磷灰石,粒径为23.1-49.7 nm的介孔羟基磷灰石纳米棒^[51],见表1。

表1 | 羟基磷灰石的比表面积,孔径以及孔体积^[51]

样本	直径 (nm)	长度 (nm)	孔径 a (nm)	孔径 b (nm)	比表面积 (m ² /g)	孔体积 (cm ³ /g)
HAP1	8.5	23.1	1.6	12.5	85.7	0.34
HAP2	26.6	49.7	2.6	17.8	75.0	0.46
HAP3	14.6	42.2	2.0	9.6	74.0	0.29
HAP4	15.2	40.8	2.7	12.4	52.6	0.21
HAP5	11.4	30.6	2.7	3.8	67.7	0.26

表注: a 平均孔径由电镜图测量计算得到; b 平均孔径由N₂吸附脱附分析确定。HAP1-5为1-5型型羟基磷灰石

季玉琴^[51]的研究在测试介孔羟基磷灰石纳米棒对5-氟尿嘧啶的负载量为1%, 5%和10%的缓释效果时发现,释放24 h后,5-氟尿嘧啶的释放百分比和释放量分别为97.3%, 89.2%,

87.3%,随着释放时间的延长,释放百分数以及累积释放量一直在增加。这些结果表明5-氟尿嘧啶的释放速度可以通过选择不同粒径的羟基磷灰石纳米棒或改变5-氟尿嘧啶的负载量调节。在此介孔纳米棒的控释下药物的缓释时间延长至24 h,远远长于5-氟尿嘧啶的生物半衰期(10-20 min)。由此可以看出介孔羟基磷灰石对药物的控释能力是优异的,尤其是此材料还具备体内降解性,完全可以用做非承重骨的直接植入材料。

羟基磷灰石的介孔化处理的优异特征已被广大研究者发现并研究,如李林龙等^[52]的实验中,在制备的γ-苄基-L-谷氨酸-介孔羟基磷灰石薄膜上,比普通羟基磷灰石对照组生成更多骨组织且促进了成骨细胞增殖及细胞外基质分泌和成熟;在兔桡骨缺损修复实验中,进一步证明了此材料对于骨缺损修复的促进作用。介孔羟基磷灰石不仅弥补了传统羟基磷灰石只有骨传导特性不具备骨诱导的缺点,更提供了进一步加强羟基磷灰石在骨修复材料中作用。在促进骨再生中,介孔化处理后的控释药物特性也为研究者提供更多促骨修复的方法。

2.5 介孔生物玻璃在骨修复中的应用 介孔生物玻璃是一类重要的无机生物活性材料,被广泛地用于骨修复研究及应用,其主要成分有Na₂O, CaO, SiO₂, P₂O₅;此类材料具有优异的可降解性、生物相容性和生物活性,能诱导类骨磷灰石形成,与宿主骨骼或软组织发生化学键合,且无炎症、免疫排斥等反应^[53],可用于多种生物医学材料人体骨骼修复、创口愈合等。生物活性玻璃还具有多样性,通过改变其的初始成分和加工方法(熔融淬火或溶胶-凝胶技术)就可制备不同种类的生物玻璃^[54]。

自第3代生物活性玻璃纳米多孔材料研发后,生物玻璃的介孔结构和生物活性特征逐渐成为热点^[55],由YAN等^[56-57]在2004年将溶胶-凝胶法和表面活性剂的超分子化学方法结合起来,开发出了新一类的介孔生物玻璃,这些新一代生物活性玻璃基于CaO-SiO₂-P₂O₅成分,具有高度有序的互联中孔通道,孔径为5-20 nm。与普通生物玻璃相反,介孔生物玻璃显示出更高的比表面积、孔体积、在模拟体液中改善了体外磷灰石矿化和非常好的细胞相容性。

在骨修复应用中,介孔生物玻璃的介孔特性可以改善血管形成、促进成骨细胞黏附、保持酶活性和诱导骨髓间充质干细胞的分化^[58]。除了将介孔生物玻璃用于生产多孔支架之外,它们还可以用于制作各种形状及尺寸的粉末或颗粒。如LALZAWM-LIANA等^[59]在兔股骨骨缺损处植入不同尺寸的介孔生物玻璃粉,并用相应的生物玻璃大颗粒密封,术后第45, 90天收集骨样本用于进一步分析,发现兔股骨缺损的部位新生大量骨质,并且介孔生物玻璃大部分被吸收代谢。该实验结果表明,研究者所制备的介孔生物玻璃材料无毒、可生物降解、机械性能、生物相容性好,适合作为骨替代材料。

研究表明,通过对介孔生物玻璃的化学修饰后,还可以使其某些特性提升或改变,以使其适应更多的应用环境。如CHEN等^[60]将聚乳酸-羟基乙酸共聚物(Polylactic acid-glycolic acid copolymer, PLGA)电纺纤维支架浸渍到介孔生物玻璃前驱体溶液中,制备的电纺纤维支架表面改性介孔生物活性玻璃(PLGA-MBG)表明,掺入介孔生物玻璃后的PLGA支架更有利于人骨髓间充质干细胞的细胞增殖和成骨分化,而且PLGA-MBG支架能够大量装载骨形态发生蛋白2并长期释放。

随着纳米技术领域的快速发展,生物医学科学取得了巨大进步,介孔生物玻璃的这些优异特性使其成为骨修复研究中的合适植入材料^[61],并已被广泛用于其他生物医学科学研究中。

得益于前人对生物玻璃的应用与研究,介孔生物玻璃不仅可以像羟基磷灰石具有骨传导特性,更有骨诱导特性,可以说介孔生物玻璃是目前最有应用价值的骨修复材料。虽然目前仍有很多关于介孔生物玻璃代谢产物安全性的担忧,只要对合成材料及过程严格把控,此问题也将被合理解决。随着各类新型介孔生物玻璃的研发,如: K_2O , MgO , CaF_2 和 B_2O_3 等成分加入,还应考虑这些新开发材料的潜在毒性,以及完善生物体内降解产物的安全限值的研究^[62]。

2.6 介孔金属材料在骨修复中的应用 金属材料有着优秀的承重能力、弹性形变能力、物理稳定性等。在金属材料中,钛合金材料在骨科应用有着至高的地位,钛(Ti)及其合金由于具有良好的生物相容性、适中的力学性能和耐腐蚀性能,常被用作骨科种植材料,并在关节置换以及骨折修复中发挥着重要作用^[63-64]。尤其在关节骨缺损的治疗中,钛基材料常常被直接用做关节替代材料。钛基种植体的早期骨整合和初期稳定性是种植体成功的关键,具有显著的临床实用意义。在骨组织的修复中,细胞与生物材料的初始黏附是组织-植入物相互作用的第一步,随后是细胞增殖、分化、骨形成和最终骨整合^[65]。由于钛的生物惰性阻碍了其与细胞-材料的相互作用和早期骨整合^[66],近年来,人们常通过改变Ti植入表面的表面形貌以获得早期成骨细胞黏附,如植入物表面阳极氧化法制备的二氧化钛(TiO_2)介孔表面结构^[67]。WEBSTER等^[68]发现,与不具有介孔表面结构的钛植入物相比,成骨细胞在有介孔表面的钛植入物上的黏附力增加,在其体内研究表明,与未处理的钛植入物相比,覆盖介孔表面的种植体周围的骨愈合效果更良好。

一些研究也表明,还可以通过赋予介孔 TiO_2 表面额外的化学或生物特征来模拟天然骨结构来改善成骨细胞反应和促进骨整合^[69]。如在Li等^[70]实验中证明了, TiO_2 纳米介孔形貌和羟基磷灰石涂层在促进成骨细胞黏附、增殖、分化和骨整合方面具有协同作用。而在钛金属表面形成的二氧化钛介孔纳米管结构同样可以作为理想的药物缓释层^[71]。WANG等^[72]将重组人骨形态发生蛋白2装载入种植体钛金属表面的介孔纳米管中,不仅持续发挥重组人骨形态发生蛋白2的成骨功能,还避免了如骨过度生长、异位骨形成、免疫反应等不良反应。

金属材料中,除了Ti金属外还有诸多其他相对应用较少的金属,如氧化铝、钽、氧化锆等,但是介孔金属材料用作骨组织移植体还是局限于种植体表面。一方面,介孔金属材料有利于细胞攀附,促进骨-金属整合;另一方面,植入金属材料具有良好的生物惰性以及机械性能,可以替代缺损骨组织,这就使得介孔化处理的金属植入物可以用作长期植入物,并在一定程度上提高植入物的长期生存率。

表2介绍了5类典型介孔材料相关研究的概况。

3 总结与展望 Summary and prospects

介孔材料的研究始于20世纪90年代,从此之后,人们不断探索新型介孔材料,在物理、化学、生物等领域有着众多突破性研究与应用,研究者为满足各种应用条件推陈出新,研究出诸多新型材料。自介孔材料被发现以来,其用于促进成骨研究已有近20年,见图3。在此期间介孔材料种类繁多,但作者认为在诸多材料中,适合骨修复方面的主要有以上5类:介孔硅基材料、介孔碳材料、介孔羟基磷灰石、介孔生物玻璃、介孔金属材料,此五类材料生物安全性相对较高,与骨修复相关研究也相对较多,其用于骨修复优缺点,见表3。

表2 | 各种介孔材料的相关研究概述表

材料类型	第一作者	发表年份	材料相关研究内容	结论及应用意义
介孔硅基材料	KRESGE ^[9]	1992	首次介孔硅酸盐材料	介孔硅酸盐的合成,是世界上首次人工合成介孔材料,自此开始诸多其他介孔材料被合成
	甘琪 ^[21]	2012	骨形态发生蛋白2/介孔钙镁氧化硅骨修复材料	在生物体内、外实验中证明此材料在控释骨形态发生蛋白2的优良性能及体内良好的降解速度
	YAO ^[22]	2018	介孔硅酸盐纳米粒子结合-3D纳米纤维明胶支架	通过将载药介孔硅酸盐颗粒、骨髓间充质干细胞整合到多孔生物玻璃支架上,模拟内环境的方式,排除其他因素干扰验证此支架的诱导成骨能力
介孔碳材料	李沫瑶 ^[28]	2020	模板法制备介孔空心碳纳米球	以蔗糖为碳源材料,以最简单的方法及最低廉的价格合成介孔碳纳米微球
	Li ^[35]	2012	碳纳米管本身具备骨诱导活性	多壁碳纳米管植入在不掺入外源生长因子和其他复杂配体的情况诱导小鼠背部肌肉组织异位骨形成,表明它们直接调节下游干细胞的反应,证明多壁碳纳米管具有一定的骨诱导能力
介孔羟基磷灰石	ALI-BOUCETTA ^[41]	2011	介孔碳纳米管体内代谢途径不明	原始的非共价功能化的碳纳米管可能在脾脏和肝脏中积累,而共价功能化的碳纳米管可能在尿液中排泄
	刘兆强 ^[47]	2019	羟基磷灰石应用多样性	在羟基磷灰石中掺入氟、氯、铜、镁、碳酸根离子等多种成分以达到不同的使用要求
	LIN ^[50]	2011	介孔羟基磷灰石膜镀于金属植入物表面	电化学沉积涂层法在钛金属表面镀羟基磷灰石膜并电沉积试样处理法对其处理后,制出具有介孔羟基磷灰石涂层的金属植入材料
介孔生物玻璃	季玉琴 ^[51]	2016	羟基磷灰石具有潜在生物毒性	在实验中分别对3组不同浓度的羟基磷灰石培养液中的骨髓干细胞活性测定,结果显示:在8 g/L质量浓度的培养液中骨髓干细胞活性降低
	YAN ^[57]	2004	第三代生物玻璃	将溶胶-凝胶法和表面活性剂的超分子化学方法结合起来,开发出的第三代生物玻璃,其具有高度有序的互连中孔通道,孔径为5-20 nm
	LALZAW-MILIANA ^[59]	2019	介孔生物玻璃对兔股骨缺损部位修复实验	此实验中,兔股骨植入介孔生物玻璃手术后第45,90天收集骨样本分析得出,兔股骨缺损处大量骨生成
介孔金属材料	CHEN ^[60]	2015	电纺纤维支架表面改性介孔生物活性玻璃	聚乳酸-羟基乙酸共聚物与介孔生物玻璃共同发挥作用更有利于大量装载骨形态发生蛋白2并长期释放
	NUNE ^[67]	2018	阳极氧化法制备的二氧化硅	通过阳极氧化法在植入物表面制备二氧化硅纳米表面结构为介孔结构,可以促进细胞攀附
	WEBSTER ^[68]	2000	介孔表面的钛植入物上的成骨细胞黏附力增加	比较不具有介孔表面结构的钛植入物与具备介孔表面的钛植入物,成骨细胞黏附力增加,骨愈合效果更良好
	WANG ^[72]	2016	重组人骨形态发生蛋白2装载入种植体表面的介孔纳米管中	实验中,此材料持续发挥诱导成骨功能,还避免了异位骨形成、免疫反应等不良反应

介孔材料促进细胞攀附的特性使其本身就是良好的促骨修复材料,同时其孔径的控释性能也是优良的药物缓释载体,其在促进骨修复中应用也正是应用此特点;而不同的特性都有着相应的使用条件。

众多研究表明介孔属性具有良好的生物功能。如生物玻璃和羟基磷灰石本身就具有较好的细胞攀附性,显著提高了它们在介孔化后的骨修复能力,同时由于其生物体内可降解,在修复骨缺损时也无需后期取出^[46, 53]。作者在综述这五类材料时自拟了评分量表以综合评价各类材料,见表4。

根据评分,最优秀的骨修复材料就是介孔生物玻璃了,不仅限于表中评分项,生物玻璃的可被自由加工的特性为研究者持续后加工提供前提,并且由于第3代生物玻璃本身就具备介孔属性,也为此材料应用节省了大量时间及费用。随着研究

表 3 | 文章总结的 5 类介孔材料用于骨修复的优缺点比较

材料类型	优势	弊端	备注
介孔硅材料	①易于表面功能化; ②理化性质稳定; ③高分散性, 悬浮于体液中避免骨缺损部位的新骨生成不均; ④部分硅酸盐材料可降解或可与骨组织整合	①只有单分散的硅酸盐纳米微球, 缺乏更大体积的聚合体材料, 不可用作承重部位骨组织修复; ②二氧化硅不可降解	在纳米硅基材料应用中, 通过其他骨组织支架材料负载纳米微球的方式以弥补其缺乏负荷能力的特性
介孔碳材料	①可塑形性好, 适用各种骨缺损; ②具有近红外热转换能力; ③良好的生物相容性、理化稳定性、力学强度, 较低的密度, 可以用于承重骨缺损治疗, 甚至替代患肢; ④高载药量和可通过多种方式控释治疗药物	①药代动力学不明, 生物毒性研究不全, 其制作原材料及制备过程中可能掺入其他有害杂质; ②过高的机械强度, 与自然骨力学特征可能不匹配	介孔碳材料作为优秀的骨组织工程候选材料, 目前多处于研究阶段, 距离临床应用还有待进一步验证
介孔羟基磷灰石	①天然骨组织的成分, 不引起炎症反应; ②具有骨传导性, 可骨长入; ③易于制备便于再加工得到其他不同特性的羟基磷灰石; ④可以体内降解	①脆性大, 不适用于高负荷骨组织; ②血清液度过高时可能存生在生物毒性	羟基磷灰石用作骨修复复缓释材料在临床中也有应用, 但用作介孔材料与骨时, 其控释的浓度更精确, 持续时间也更长
介孔生物玻璃	①生物相容性、生物活性优良, 不仅具有骨传导性还具有骨诱导性, 可诱导骨质形成; ②无炎症反应, 可与软组织发生化学键合, 诱导软组织修复; ③可体内降解性; ④部分材料可用于负重骨修复	种类繁多, 新型材料特性不同, 可能具备的生物毒性以及生物代谢毒性不明确	介孔生物玻璃作为人工合成材料, 其大多数特性可被较好调控, 在临床已有应用
介孔金属材料	①优秀的承重能力、弹性形变能力、物理稳定性; ②植入体材料普遍具有抗腐蚀性能力, 生物排斥反应; ③成骨细胞攀附性较好	①制备困难, 造价昂贵; ②多局限在种植体表面应用; ③成骨细胞攀附后影响缓释能力	介孔金属材料目前主要制备方法是阳极氧化法

的进展, 研究者不仅把介孔材料与其他生物材料结合, 开发出可以用于多种类型骨修复和再生的高性能骨组织植入物外, 还对这些材料进行二次修饰, 促进其进入细胞内, 以靶向发挥作用^[24]。不考虑评分表的影响, 这些材料中最具备研究前景的就是介孔碳材料, 其超高的机械强度更适合承重骨缺损治疗。与介孔金属材料不同(金属植入物只可以表面介孔化处理, 负载药物能力也就更少), 介孔碳纳米管本身就是管状结构, 管直径为 2-100 nm^[37]。

从上文 5 类材料的特性可以总结出理想的骨修复介孔材料应该具有的以下几个特性: ①良好的生物相容性和一定的机械强度; ②可降解性, 有适宜的降解速度, 降解产物对人体无害; ③具有骨诱导性和骨传导性; ④易于消毒, 消毒过程不会影响材料的各类性能; ⑤可装载并缓释药物, 并对药物的作用无不良影响。在未来的研究中, 作者相信骨修复介孔材料也会更符合以上特性。

作者认为未来对介孔材料的研究会继续从以下几点进行: ①新的更简单、更高效的合成方法。在介孔材料合成领域, 除了本身就具备介孔属性的材料外, 要想控制孔径在 2-50 nm 的范围, 过程太过复杂。②新型、更适合生物代谢的材料, 以及天然具有介孔特性材料的研究将更深入。如介孔碳材料中, 碳纳米微球的细胞代谢途径相对于碳纳米管药更安全^[39]。③介孔材料的复合应用研究也会更加丰富, 如 CHEN 等^[60]制备的电纺纤维支架表面改性介孔生物玻璃 (PLGA-MBG), 这种复合型介孔材料表现出比单纯介孔生物玻璃更好的生物相容性以及缓释效能。④新型介孔材料的药代动力学和体内代谢毒理学等生物适应性研究也会更深入, 如被寄予厚望的介孔碳材料的药代动力学研究至今不明。作者相信这些问题, 在未来这些必然被逐渐解决。

表 4 | 文章总结的 5 类介孔材料综合性能的评分比较

评分项目	评分参考明细	硅基材料	碳纳米材料	纳米微球	羟基磷灰石	生物陶瓷	金属材料
费用 (-10 分)	(1) 原材料成本 (-4 分); (2) 制作过程中耗材成本 (-4 分); (3) 制作过程其他费用 (如药物装载花费、后期表面修饰花费等, -2 分)	-4	-4	-6	-2	-6	-10
制作难度 (-10 分)	(1) 一次加工难度 (-2 分); (2) 二次再加工难度 (-5 分); (3) 三次及三次以上加工难度 (-10 分), 注: 以上制作过程根据文献中最简单方法, 包括药物装载的加工过程, 此项目为单选项	-3	-3	-10	-3	-5	-8
生物体内可降解程度 (10 分)	(1) 短期降解 (1 分); (2) 降解速度与骨生长相匹配 (10 分); (3) 长期才可降解 (大于 3 个月, 5 分); (4) 不可降解 (1 分); (5) 降解速度可根据制作工艺调控 (10 分), 注: 降解速度以与骨生长相匹配和自由调控为最优, 其中降解速度与骨生长相匹配是理想条件, 此项目为单选项	5	6	4	5	10	1
生物相容性 (10 分)	(1) 相容性差, 炎症反应剧烈 (0 分); (2) 生物惰性, 很少引起炎症反应 (4 分); (3) 免疫原性低, 少有排斥反应 (6 分); (4) 生物相容性好, 可促进细胞攀附 (10 分), 注: 作为生物体植入物研究, 当生物相容性差时应果断排除, 此项目为单选项	8	8	4	10	10	10
材料对促进成骨辅助作用 (15 分)	(1) 细胞攀附效果好, 有骨传导性 (3 分); (2) 有离子交换能力可以促进成骨 (5 分); (3) 可直接骨长入材料表面结构, 骨长入效果较好 (7 分), 注: 不考虑载药后情况	0	0	10	8	15	7
机械强度 (10 分)	(1) 几乎不可承重, 质地松软 (3 分); (2) 有一定承重能力, 但脆性大, 弹性模量较低 (6 分); (3) 有较好的强度及弹性 (10 分), 注: 此项目为单选项	3	3	10	6	10	10
介孔化程度 (20 分)	(1) 合成材料只有少部分具备介孔属性 (2 分); (2) 该材料大部分具备介孔特征, 但有一定的其他属性 (8 分); (3) 介孔大小固定且稳定, 或可微量调整介孔大小 (12 分); (4) 可以通过调整制作工艺自由控制介孔大小 (20 分), 注: 此部分不考虑后期修饰后介孔化程度, 此项目为单选项	12	8	12	12	20	12
可进行再修饰或功能化 (10 分)	(1) 初次加工就可完成表面或内部的功能化 (10 分); (2) 需后期简单改造才可完成功能化 (8 分); (3) 后期需要大量工作才能完成功能化 (4 分); (4) 不具备功能化能力 (1 分), 注: 此项目为单选项	8	8	4	8	10	8
载药及稳定释药能力 (10 分)	(1) 不具备载药能力 (1 分); (2) 有一定的载药能力但稳定释药能力弱 (4 分); (3) 载药能力好释药能力稳定 (8 分); (4) 可通过制作工艺调控载药能力及释药能力 (10 分), 注: 此项目为单选项	8	8	8	8	10	8
生物安全性 (15 分)	(1) 直接用作植入物安全性 (包括植入物可能从组织入血及植入物本身的生物毒性, 5 分); (2) 植入物降解产物的毒副反应大小 (5 分); (3) 植入物及其产物生物体内蓄积所产生的潜在毒性 (3 分); (4) 植入物合成过程中、原材料等附带的潜在毒性 (2 分), 注: 毒性越小, 分值越高	10	5	5	10	12	15
总分	-	47	39	41	62	86	53

表注: 上表为作者自行设计的介孔材料综合性能评分表, 主要从制作费用、介孔性能、生物相容性、生物可降解程度、机械强度等方面综合评价某材料的应用价值。以上评分参考明细中所给分值为最高参考分数, 参考明细栏目中的条目中除去单选项, 必须全部参考, 可以根据具体情况给分 (最高不超过总分, 最低可选择 0 分), 总计最高分为 100 分, 最低分为 -20 分; “费用”及“制作难度”项目的分值为扣分项目, 此两项目中费用越高扣分项目越高, 制作难度越高扣分越多。此评分表为作者自行设计, 各项目总分值设置不同所造成的最终总分干扰无法全部避免; 文章所综述的内容以“介孔材料对骨长入影响”为中心, 故“介孔化程度”评分给予最高分 20 分, “骨长入能力”及“载药及稳定释药能力”其次设置 15 分, 研究不明确的按照低分标准评分

在未来的研究中,或许还有机会看到研究者将装载了骨形态发生蛋白相关 mRNA 的介孔硅酸盐微球或介孔碳纳米微球包装成脂质体,诱导进入脂肪细胞成为“第二细胞核”,直接将脂肪细胞改造为成骨细胞。而某些植入物强度太高(如金属材料)造成的应力遮挡导致医源性骨缺损或骨质疏松的问题,在今后的研究中也会更加充分。

此篇文章旨在归纳以往介孔材料在骨修复研究中的进展,并通过列表的方法比较五类介孔材料在骨修复研究中的优缺点,最后通过评分表的形式对比出最优材料。与前人所论述的某一种材料的应用研究不同,文章综述了五种材料,并简要论述了它们的组织学及材料学特点,以期能给予后来的骨缺损疾病研究者在治疗材料的选择上有所启发。该综述属于回顾性质的文章,对于所有文中涉及的研究无法验证,并且文章内容及体量受限于参考文献量,所以文章还有很多重要的首发研究没有列举出,包括文章中内容也只是简单叙述,缺乏全面且深入的证明。作者也希望未来的研究会逐渐完善介孔材料体系并可以用于骨缺损疾病的治疗,在过程中,期待此篇文章可以激发广大研究者对于介孔材料促进骨修复研究的兴趣,并拓展更多的研究方法及其研究材料。

作者贡献: 论文构思及设计者为刘铮。文献检索及数据收集整理者为高飞飞、陈浩、陈阳和侯伟。论文撰写者为高飞飞。杜斌审校。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金面上项目(82074471),国家自然科学基金青年基金(81804417)及江苏省卫生健康委科研项目(K2019027)”的资助。所有作者声明,该经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] GAO C, FENG P, PENG S, et al. Carbon nanotube, graphene and boron nitride nanotube reinforced bioactive ceramics for bone repair. *Acta Biomater.* 2017;61:1-20.

[2] KADHIM M, HOLMES L JR, GESHEFF MG, et al. Treatment options for nonunion with segmental bone defects: systematic review and quantitative evidence synthesis. *J Orthop Trauma.* 2017;31(2):111-119.

[3] CHENG X, WAN Q, PEI X. Graphene family materials in bone tissue regeneration: perspectives and challenges. *Nanoscale Res Lett.* 2018;13(1):289.

[4] SPIN-NETO R, LANDAZURI DEL BARRIO RA, PEREIRA LA, et al. Clinical similarities and histological diversity comparing fresh frozen onlay bone blocks allografts and autografts in human maxillary reconstruction. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2013;15(4):490-497.

[5] ROBERTS TT, ROSENBAUM AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis.* 2012;8(4):114-124.

[6] OH EJ, OH SH, LEE IS, et al. Antibiotic-eluting hydrophilized PMMA bone cement with prolonged bactericidal effect for the treatment of osteomyelitis. *J Biomater Appl.* 2016;30(10):1534-1544.

[7] 吴海霞,秦玉明,温冲.介孔碳材料的制备和应用研究进展[J].中国石油和化工标准与质量,2020,40(4):170-172.

[8] 费晓娟,金美林,卢曾奎,等.骨形态发生蛋白 2(BMP2) 基因的生理功能和信号通路研究进展[J].中国畜牧杂志,2021,57(3):1-7.

[9] KRESGE C, LEONOWICZ M, ROTH W, et al. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature.* 1992;359:710-712.

[10] LIJIMA S. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature.* 1991;354:56-58.

[11] YNOS ID, EDGAR AJ, BUTTERY LD, et al. Ionic products of bioactive glass dissolution increase proliferation of human osteoblasts and induce insulin-like growth factor II mRNA expression and protein synthesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;276(2):461-465.

[12] VALLET-REGI M, RAMILA A, DEL REAL R, et al. A New Property of MCM-41: Drug Delivery System. *Chem Mater.* 2001;13:308-311.

[13] IQUIERDO-BARBA I, RUIZ-GONZALEZ L, DOADRIO JC, et al. Tissue regeneration: a new property of mesoporous materials. *Solid State Sci.* 2005;7(8):983-989.

[14] HERTZ A, BRUCE JJ. Inorganic materials for bone repair or replacement applications. *Nanomedicine (Lond).* 2007;2(6):899-918.

[15] SADAT-SHOJAI M, KHORASANI MT, DINPANAH-KHOSHDEARGI E, et al. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomater.* 2013;9(8):7591-7621.

[16] SAHITHI K, SWETHA M, RAMASAMY K, et al. Polymeric composites containing carbon nanotubes for bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol.* 2010;46(3):281-283.

[17] POPAT A, HARTONO SB, STAHR F, et al. Mesoporous silica nanoparticles for bioadsorption, enzyme immobilisation, and delivery carriers. *Nanoscale.* 2011;3(7):2801-2818.

[18] ROSENHOLM JM, ZHANG J, LINDEN M, et al. Mesoporous silica nanoparticles in tissue engineering-a perspective. *Nanomedicine (Lond).* 2016;11(4):391-402.

[19] LAD SP, BAGLEY JH, KARIKARI IO, et al. Cancer after spinal fusion: the role of bone morphogenetic protein. *Neurosurgery.* 2013;73(3):440-449.

[20] GOTHARD D, SMITH EL, KANCZLER JM, et al. Tissue engineered bone using select growth factors: a comprehensive review of animal studies and clinical translation studies in man. *Eur Cell Mater.* 2014;28:166-208.

[21] 甘琪.介孔氧化硅基纳米输送体系的构建及其在骨修复材料中的应用[D].上海:华东理工大学,2012.

[22] YAO Q, LIU Y, SELVARATNAM B, et al. Mesoporous silicate nanoparticles/3D nanofibrous scaffold-mediated dual-drug delivery for bone tissue engineering. *J Control Release.* 2018;279:69-78.

[23] LIAO F, PENG XY, YANG F, et al. Gadolinium-doped mesoporous calcium silicate/chitosan scaffolds enhanced bone regeneration ability. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;104:109999.

[24] 王贤书,汪祖华,贾双珠,等.介孔碳材料 CMK-3 及改性介孔碳材料 N,O-CMK-3 对药物的吸附和释放性能[J].化学研究与应用,2020,32(9):1635-1645.

[25] ZHAO Q, LIN Y, HAN N, et al. Mesoporous carbon nanomaterials in drug delivery and biomedical application. *Drug Deliv.* 2017;24(sup1):94-107.

[26] 刘晓蒙,高云鹏,张佳,等.不同孔径介孔碳的合成及对药物的缓释性能研究[J].沈阳化工大学学报,2014,28(2):137-164.

[27] 刘建峰,宁锴,丁昇,等.介孔碳材料合成的研究进展[J].上海电力大学学报,2020,36(6):567-572.

[28] 李沫瑶,金明实.介孔空心碳纳米球的制备研究[J].科学与财富,2020(5):72.

[29] NEGRÍ V, PACHECO-TORRES J, CALLE D, et al. Carbon nanotubes in biomedicine. *Top Curr Chem (Cham).* 2020;378(1):15.

- [30] MUNIR KS, WEN C, LI Y. Carbon nanotubes and graphene as nanoreinforcements in metallic biomaterials: a review. *Adv Biosyst.* 2019;3(3):e1800212.
- [31] ARYAEI A, JAYATISSA AH, JAYASURIYA AC. Mechanical and biological properties of chitosan/carbon nanotube nanocomposite films. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(8):2704-2712.
- [32] GOMEZ-GUALDRÓN DA, BURGOS JC, YU J, et al. Carbon nanotubes: engineering biomedical applications. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2011;104:175-245.
- [33] PATEL H, KWON S. Multi-walled carbon nanotube-induced inflammatory response and oxidative stress in a dynamic cell growth environment. *J Biol Eng.* 2012;6(1):22.
- [34] RODE A, SHARMA S, MISHRA DK. Carbon nanotubes: classification, method of preparation and pharmaceutical application. *Curr Drug Deliv.* 2018;15(5):620-629.
- [35] LI X, LIU H, NIU X, et al. The use of carbon nanotubes to induce osteogenic differentiation of human adipose-derived MSCs in vitro and ectopic bone formation in vivo. *Biomaterials.* 2012;33(19):4818-4827.
- [36] MENEZES BRC, RODRIGUES KF, FONSECA BCDS, et al. Recent advances in the use of carbon nanotubes as smart biomaterials. *J Mater Chem B.* 2019;7(9):1343-1360.
- [37] LIU J, WANG C, TU X, et al. Chirality-controlled synthesis of single-wall carbon nanotubes using vapour-phase epitaxy. *Nat Commun.* 2012;3:1199.
- [38] NEWMAN P, MINETT A, ELLIS-BEHNKE R, et al. Carbon nanotubes: their potential and pitfalls for bone tissue regeneration and engineering. *Nanomedicine.* 2013;9(8):1139-1158.
- [39] GUPTA A, WOODS MD, LLLINGWORTH KD, et al. Single walled carbon nanotube composites for bone tissue engineering. *J Orthop Res.* 2013;31(9):1374-1381.
- [40] MACKLE JN, BLOND DJ, MOONEY E, et al. In vitro characterization of an electroactive carbon-nanotube-based nanofiber scaffold for tissue engineering. *Macromol Biosci.* 2011;11(9):1272-1282.
- [41] CUNHA C, PANSERI S, LANNAZZO D, et al. Hybrid composites made of multiwalled carbon nanotubes functionalized with Fe₃O₄ nanoparticles for tissue engineering applications. *Nanotechnology.* 2012;23(46):465102.
- [42] EDWARDS SL, WERKMEISTER JA, RAMSHAW JA. Carbon nanotubes in scaffolds for tissue engineering. *Expert Rev Med Devices.* 2009;6(5):499-505.
- [43] ALI-BOUCETTA H, AL-JAMAL KT, KOSTARELOS K. Cytotoxic assessment of carbon nanotube interaction with cell cultures. *Methods Mol Biol.* 2011;726:299-312.
- [44] ALI-BOUCETTA H, AL-JAMAL KT, MULLER KH, et al. Cellular uptake and cytotoxic impact of chemically functionalized and polymer-coated carbon nanotubes. *Small.* 2011;7(22):3230-3238.
- [45] WANG W, ZHU Y, LIAO S, et al. Carbon nanotubes reinforced composites for biomedical applications. *Biomed Res Int.* 2014;2014:518609.
- [46] KIM HD, JANG HL, AHN HY, et al. Biomimetic whitlockite inorganic nanoparticles-mediated in situ remodeling and rapid bone regeneration. *Biomaterials.* 2017;112:31-43.
- [47] 刘兆强, 朱立国. 磷酸钙材料在骨再生中的应用进展 [J]. *中国医疗设备*, 2019,34(10):158-163.
- [48] DHIVYA S, SARAVANAN S, SASTRY TP, et al. Nanohydroxyapatite-reinforced chitosan composite hydrogel for bone tissue repair in vitro and in vivo. *J Nanobiotechnol.* 2015;13:40.
- [49] THORPE AA, CREASEY S, SAMMON C, et al. Hydroxyapatite nanoparticle injectable hydrogel scaffold to support osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Eur Cell Mater.* 2016;32:1-23.
- [50] LIN DY, WANG XX. A novel method to synthesize hydroxyapatite coating with hierarchical structure. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;82(2):637-640.
- [51] 季玉琴. 介孔材料中空 SiO₂、SBA-15 分子筛、羟基磷灰石药物缓释性能研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2016.
- [52] 李林龙, 史新翠, 王宗良, 等. 介孔羟基磷灰石表面聚(γ-苄基-L-谷氨酸)改性及其在骨修复中的应用 [C]. 2017 中国生物材料大会论文集, 2017:1-4.
- [53] 康静. 基于生物活性玻璃/碳纳米纤维骨组织工程材料的制备及性能研究 [D]. 杭州: 浙江理工大学, 2020.
- [54] KARGOZAR S, MONTAZERIAN M, HAMZEHLOU S, et al. Mesoporous bioactive glasses: promising platforms for antibacterial strategies. *Acta Biomater.* 2018;81:1-19.
- [55] VALLET-REGI M. Nanostructured mesoporous silica matrices in nanomedicine. *J Intern Med.* 2010;267(1):22-43.
- [56] YAN X, HUANG X, YU C, et al. The in-vitro bioactivity of mesoporous bioactive glasses. *Biomaterials.* 2006;27(18):3396-3403.
- [57] YAN X, YU C, ZHOU X, et al. Highly ordered mesoporous bioactive glasses with superior in vitro bone-forming bioactivities. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2004;43(44):5980-5984.
- [58] KOTANI S, FUJITA Y, KITSUGI T, et al. Bone bonding mechanism of beta-tricalcium phosphate. *J Biomed Mater Res.* 1991;25(10):1303-1315.
- [59] LALZAWMLIANA V, ANAND A, KUMAR V, et al. Potential of growth factor incorporated mesoporous bioactive glass for in vivo bone regeneration. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2019;91:182-192.
- [60] CHEN S, JIAN Z, HUANG L, et al. Mesoporous bioactive glass surface modified poly(lactic-co-glycolic acid) electrospun fibrous scaffold for bone regeneration. *Int J Nanomedicine.* 2015;10:3815-3827.
- [61] HENCH LL, POLAK JM. Third-generation biomedical materials. *Science.* 2002;295(5557):1014-1017.
- [62] KAUR G, PANDEY OP, SINGH K, et al. A review of bioactive glasses: Their structure, properties, fabrication and apatite formation. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(1):254-274.
- [63] LONG M, RACK HJ. Titanium alloys in total joint replacement--a materials science perspective. *Biomaterials.* 1998;19(18):1621-1639.
- [64] BAGNO A, DI BELLO C. Surface treatments and roughness properties of Ti-based biomaterials. *J Mater Sci Mater Med.* 2004;15(9):935-949.
- [65] DECUZZI P, FERRARI M. Modulating cellular adhesion through nanotopography. *Biomaterials.* 2010;31(1):173-179.
- [66] LIU P, HAO Y, ZHAO Y, et al. Surface modification of titanium substrates for enhanced osteogenetic and antibacterial properties. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017;160:110-116.
- [67] NUNE KC, MISRA R, GAI X, et al. Surface nanotopography-induced favorable modulation of bioactivity and osteoconductive potential of anodized 3D printed Ti-6Al-4V alloy mesh structure. *J Biomater Appl.* 2018;32(8):1032-1048.
- [68] WEBSTER TJ, ERGUN C, DOREMUS RH, et al. Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics. *Biomaterials.* 2000;21(17):1803-1810.
- [69] GUAZZO R, GARDIN C, BELLIN G, et al. Graphene-based nanomaterials for tissue engineering in the dental field. *Nanomaterials (Basel).* 2018;8(5):349.
- [70] LI Y, LI B, SONG Y, et al. Improved osteoblast adhesion and osseointegration on TiO₂ nanotubes surface with hydroxyapatite coating. *Dent Mater J.* 2019;38(2):278-286.
- [71] ZHOU J, FRANK MA, YANG Y, et al. A novel local drug delivery system: superhydrophobic titanium oxide nanotube arrays serve as the drug reservoir and ultrasonication functions as the drug release trigger. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2018;82:277-283.
- [72] WANG Y, CUI H, WU Z, et al. Modulation of osteogenesis in mc3t3-e1 cells by different frequency electrical stimulation. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154924.

(责任编辑: WJ, ZN, ZJP)