

## · 综 述 ·

## 羟基磷灰石构建组织工程骨支架的研究进展

柴乐<sup>1</sup>, 全仁夫<sup>2</sup>, 黄小龙<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省杭州市萧山区中医院, 浙江 杭州 311201)

**摘 要** 组织工程骨支架作为组织工程骨研究的关键点之一, 是目前骨科及创伤外科研究的热点。羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)是骨组织的主要无机成分, 具有良好的生物相容性和骨诱导性。单纯的 HA 存在机械强度和韧性差等问题, 不能满足人体承重部分骨代替的要求, 因此人们开始转向 HA 复合材料支架的研究。目前已研制出了 HA 复合金属镁、HA 复合胶原蛋白、HA 复合丝素蛋白、HA 复合乳酸、HA 复合二氧化锆、HA 复合聚己内酯等多种具有良好生物特性的 HA 复合材料组织工程骨支架, 同时已开始应用 3D 打印技术制作更加复杂、具有更优异生物特性的 HA 组织工程骨支架。虽然 HA 复合材料组织工程骨支架在实验研究中已获得了成功, 但要将其应用于临床还有很长的路要走。

**关键词** 羟基磷灰石类; 组织工程骨; 组织支架; 骨缺损; 综述

目前, 组织工程骨是骨科及创伤外科研究的前沿课题, 具有广阔的临床应用和产业化前景, 其研究主要集中在种子细胞、支架材料和骨的构建 3 个方面<sup>[1]</sup>。支架材料作为细胞、药物、基因或蛋白等生物因子的载体, 其作用主要是供种子细胞停泊、生长及进行物质交换<sup>[2]</sup>。羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)是骨组织的主要无机成分, 具有良好的生物活性, 是目前组织工程骨支架材料研究的热点。为了使广大骨科医生及科研工作者更清楚地了解 HA 构建组织工程骨支架的研究现状, 本文通过文献检索, 对 HA 构建组织工程骨支架的研究进展进行了综述。

## 1 HA 组织工程骨支架

Jian 等<sup>[3]</sup>通过研究发现, 制备的脱蛋白骨中的主要有机成分为胶原蛋白 I, 无机成分为 HA, 并证明 HA 具有较好的机械性能和组织相容性。Tamai 等<sup>[4]</sup>发现, 内部联通的多孔 HA 泡沫陶瓷材料拥有良好的骨传导效应, 其材料空隙率为 75%, 孔径大小为 10 ~ 80  $\mu\text{m}$ 。Shimomura 等<sup>[5]</sup>通过研究发现, HA 比  $\beta$ -磷酸三钙植入物有更好的骨、软骨修复能力。虽然 HA 具有良好的生物活性, 但其断裂韧性( $< 1.0 \text{ MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$ )、抗弯强度(50 ~ 150 MPa)均不及人体骨骼, 将其作为骨替代材料的可靠性较差<sup>[6]</sup>, 制成多孔材料后其抗弯强度与断裂韧性会进一步降低。因此, 单纯的 HA 材料无法满足人体承重部分骨代替的要求<sup>[7]</sup>。

## 2 HA 复合材料组织工程骨支架

**2.1 HA 复合金属镁组织工程骨支架** Deng 等<sup>[8]</sup>制成 HA 复合金属镁, 并用其修复山羊颅骨缺损模型, 结果显示该材料具有较高的机械强度, 且能改善细胞活力和增殖, 也有利于骨形成和血管生成。

**2.2 HA 复合胶原蛋白组织工程骨支架** 胶原蛋白是人工骨的主要有机成分。Han 等<sup>[9]</sup>认为, 胶原蛋白可以提高纯无机材料的强度和韧性, 具有优异的骨传导性和骨诱导性。Villa 等<sup>[10]</sup>对具有渗透性胶原蛋白-HA 骨架进行了研究, 提出此支架的渗透性可以改善骨形成。Wang 等<sup>[11]</sup>提出胶原蛋白在为细胞提供支架方面起着重要作用, 可影响细胞附着、迁移、增殖、分化和生存, 并且重组蛋白类人胶原蛋白可以植入 HA 的纳米晶体。

**2.3 HA 复合丝素蛋白组织工程骨支架** 丝素蛋白作为一种天然生物蛋白, 主要是从蚕丝中提取的, 具有较好的生物活性和可控降解性<sup>[12-13]</sup>。李东等<sup>[14]</sup>将 MC3T3-E1 细胞在胶原蛋白-丝素蛋白-纳米 HA 复合支架中培养, 细胞生长增殖良好。Park 等<sup>[15]</sup>指出, 丝素蛋白有较好的机械强度、生物相容性和缓慢的退化率。Jin 等<sup>[16]</sup>指出, 丝素蛋白具有良好的生物相容性和低免疫原性, 应用丝素蛋白-HA 支架可增强组织修复的能力。Wang 等<sup>[17]</sup>指出, 丝素蛋白比胶原蛋白具有更好的韧性, 可增强无机材料的韧性; 丝素蛋白-HA 复合材料支架与骨髓间充质干细胞联合应用可作为骨移植替代物。

**2.4 HA 复合乳酸组织工程骨支架** 通过与乳酸复

合,可以增强材料的强度、脆性及生物相容性,并使材料体现出良好的骨传导性和骨键合性<sup>[18-20]</sup>。Zhu 等<sup>[21]</sup>的研究表明,细胞能在多孔 HA-聚乳酸支架上有效扩散,并指出该支架具有一定的承重作用。陈鹏等<sup>[22]</sup>在研究纳米 HA-胶原-聚乳酸和重组人骨形态发生蛋白 2 修复兔颅骨缺损时发现,纳米 HA-胶原-聚乳酸是重组人骨形态发生蛋白 2 的良好支架材料,具有很好的骨缺损修复能力。

**2.5 HA 复合二氧化锆组织工程骨支架** An 等<sup>[23]</sup>在研究二氧化锆-HA 复合材料时发现,当材料中二氧化锆的质量百分比从 50% 增加到 100% 时,支架的抗压强度从 2.5 MPa 增加到 13.8 MPa。Kim 等<sup>[24]</sup>也指出,二氧化锆-HA 复合材料支架具有良好的骨形成能力。

**2.6 HA 复合聚己内酯组织工程骨支架** 艾合麦提·玉素甫等<sup>[25]</sup>在聚己内酯材料修复骨缺损的研究中发现,聚己内酯具有生物相容性和骨诱导性。Xuan 等<sup>[26]</sup>也指出聚己内酯是一种优秀的骨缺损修复材料,具有机械性能好、降解速度慢、生物相容性好的优点;聚己内酯-HA 支架既具有较强的机械强度,又具有良好的骨传导性。

**2.7 其他 HA 复合材料组织工程骨支架** Kim 等<sup>[27]</sup>指出,相似孔隙率的氧化锆支架的抗压强度是 HA 支架的 7 倍,HA 涂覆的氧化锆支架具有更优异的机械强度和骨形成性。陈滨等<sup>[28]</sup>用珊瑚 HA 修复山羊承重骨骨缺损,证实该材料最终可以完全降解,成为新生骨骼的组成部分。任高宏等<sup>[29]</sup>也认为珊瑚 HA 可作为组织工程骨的支架材料。Wang 等<sup>[30-31]</sup>更提出了可用于感染性环境下修复骨缺损的多孔 HA-纤维蛋白-藻酸盐材料支架和 HA 颗粒包封氧化藻酸盐-明胶-双相磷酸钙水凝胶复合物材料支架。

### 3 3D 打印技术在 HA 组织工程骨支架中的应用

随着 3D 打印技术的不断发展,该技术逐步被应用到组织工程骨支架的制作中。通过 3D 打印技术可控制材料的空隙率,有利于细胞黏附、伸展及营养物质和代谢废物的运输<sup>[32]</sup>。Seitz 等<sup>[33]</sup>的研究发现,HA 粉末为原料,应用 3D 打印技术可以制作更加微小,且具有高强度的组织工程骨支架。Tanaka 等<sup>[34-35]</sup>的研究表明,与传统工艺制作的 HA 组织工程骨支架相比,应用 3D 打印技术制作的支架具有更好的骨传导性和骨形成性。

## 4 小 结

HA 虽为骨组织的主要无机成分,但其自身并不具备良好的机械强度,因此单纯的 HA 材料无法满足人体承重部分骨代替的要求。随着组织工程骨不断发展,单一材质的支架已经不符合发展的趋势。不论组织工程骨支架由何种材料制成,但组织工程骨移植成功的关键仍在于术后移植骨内能否有正常的新生骨组织长入,主要体现在 2 个方面:①骨移植处是否能产生足量的新生骨;②组织工程骨与正常骨组织是否能在连接处牢固结合<sup>[36]</sup>。虽然 HA 复合材料支架在实验研究中已获得了成功,但要将其应用于临床还有很长的路要走。

## 5 参考文献

- [1] 毛天球,杨维东,陈富林,等. 组织工程骨的研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2003,17(2):122-124.
- [2] 杨志明. 组织工程骨的研究成果及存在的问题[J]. 中国修复重建外科杂志,2005,19(2):87-89.
- [3] JIAN YK, TIAN XB, LI B, et al. Properties of deproteinized bone for reparation of big segmental defect in long bone[J]. Chin J Traumatol, 2008, 11(3):152-156.
- [4] TAMAI N, MYOUI A, TOMITA T, et al. Novel hydroxyapatite ceramics with an interconnective porous structure exhibit superior osteoconduction in vivo [J]. J Biomed Mater Res, 2002, 59(1):110-117.
- [5] SHIMOMURA K, MORIGUCHI Y, NANSAI R, et al. Comparison of 2 different formulations of artificial bone for a hybrid implant with a tissue-engineered construct derived from synovial mesenchymal stem cells: a study using a rabbit osteochondral defect model[J]. Am J Sports Med, 2017, 45(3):666-675.
- [6] 张敏,汪宏斌,全仁夫,等. 羟基磷灰石-二氧化锆生物复合材料的制备及其生物相容性[J]. 复合材料学报, 2006, 23(2):115-122.
- [7] LINHART W, BRIEM D, AMLING M, et al. Mechanical failure of porous hydroxyapatite ceramics 7.5 years after implantation in the proximal tibial [J]. Unfallchirurg, 2004, 107(2):154-157.
- [8] DENG LQ, LI DH, YANG ZY, et al. Repair of the calvarial defect in goat model using magnesium-doped porous hydroxyapatite combined with recombinant human bone morphogenetic protein-2 [J]. Biomed Mater Eng, 2017, 28(4):361-377.
- [9] HAN XE, LIU HC, WANG DS, et al. Alveolar bone regeneration around immediate implants using an injectable

- nHAC/CSH loaded with autogenic Blood – Acquired mesenchymal progenitor cells: an experimental study in the dog mandible[J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2013, 15(3): 390 – 401.
- [10] VILLA MM, WANG LP, HUANG JP, et al. Bone tissue engineering with a collagen – hydroxyapatite scaffold and culture expanded bone marrow stromal cells[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2015, 103(2): 243 – 253.
- [11] WANG Y, CUI FZ, HU K, et al. Bone regeneration by using scaffold based on mineralized recombinant collagen[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2008, 86B(1): 29 – 35.
- [12] ALTMAN GH, DIAZ F, JAKUBA C, et al. Silk – based biomaterials[J]. Biomaterials, 2003, 24(3): 401 – 416.
- [13] CHEN XF, MENG YC, WANG YJ, et al. A biomimetic material with a high bio – responsibility for bone Reconstruction and tissue engineering[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2011, 22(1/3): 153 – 163.
- [14] 李东, 张振辉, 郑程程, 等. 低温 3D 打印联合冷冻干燥技术制备组织工程骨支架的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2016, 30(3): 292 – 297.
- [15] PARK JY, YANG C, JUNG IH, et al. Regeneration of rabbit calvarial defects using cells – implanted nano – hydroxyapatite coated silk scaffolds[J]. Biomater Res, 2015, 19: 7.
- [16] JIN J, WANG J, HUANG J, et al. Transplantation of human placenta – derived mesenchymal stem cells in a silk fibroin/hydroxyapatite scaffold improves bone repair in rabbits[J]. J Biosci Bioeng, 2014, 118(5): 593 – 598.
- [17] WANG G, YANG H, LI M, et al. The use of silk fibroin/hydroxyapatite composite co – cultured with rabbit bone – marrow stromal cells in the healing of a segmental bone defect[J]. J Bone Joint Surg Br, 2010, 92(2): 320 – 325.
- [18] WANG T, CHOW LC, FRUKHTBEYN SA, et al. Improve the Strength of PLA/HA composite through the use of surface initiated polymerization and phosphonic acid coupling agent[J]. J Res Natl Inst Stand Technol, 2011, 116(5): 785 – 796.
- [19] NIE L, SUO J, ZOU P, et al. Preparation and properties of biphasic Calcium phosphate scaffolds multiply coated with HA/PLLA nanocomposites for bone tissue engineering applications[J]. J Nanomater, 2012, 12(1): 2 – 13.
- [20] Domingos M, Intraruovo F, Gloria A, et al. Improved osteoblast cell affinity on plasma – modified 3 – D extruded PCL scaffolds[J]. Acta Biomater, 2013, 9(4): 5997 – 6005.
- [21] ZHU WM, GUO DQ, PENG LQ, et al. Repair of rabbit cartilage defect based on the fusion of rabbit bone marrow stromal cells and Nano – HA/PLLA composite material[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2017, 45(1): 115 – 119.
- [22] 陈鹏, 刘冰. 活性纳米羟基磷灰石复合胶原/聚乳酸材料修复颅骨极限缺损的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2007, 21(11): 1191 – 1195.
- [23] AN SH, MATSUMOTO T, MIYAJIMA H, et al. Porous zirconia/hydroxyapatite scaffolds for bone reconstruction[J]. Dent Mater, 2012, 28(12): 1221 – 1231.
- [24] KIM HW, SHIN SY, KIM HE, et al. Bone formation on the apatite – coated zirconia porous scaffolds within a rabbit calvarial defect[J]. J Biomater Appl, 2008, 22(6): 485 – 504.
- [25] 艾合麦提 · 玉素甫, 陈统一, 陈中伟, 等. 可降解聚己内酯修复骨缺损的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2005, 19(6): 439 – 442.
- [26] XUAN YW, TANG H, WU B, et al. A specific groove design for individualized healing in a canine partial sternal defect model by a polycaprolactone/hydroxyapatite scaffold coated with bone marrow stromal cells[J]. J Biomed Mater Res A, 2014, 102(10): 3401 – 3408.
- [27] KIM HW, SHIN SY, KIM HE, et al. Bone formation on the apatite – coated zirconia porous scaffolds within a rabbit calvarial defect[J]. J Biomater Appl, 2008, 22(6): 485 – 504.
- [28] 陈滨, 裴国献, 王珂, 等. 组织工程骨修复山羊负重骨大段骨缺损的长期观察[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(6): 770 – 773.
- [29] 任高宏, 裴国献, 顾立强, 等. 成人成骨细胞与珊瑚羟基磷灰石的体外生物相容性[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(11): 974 – 978.
- [30] WANG H, HE XQ, JIN T, et al. Wnt11 plays an important role in the osteogenesis of human mesenchymal stem cells in a PHA/FN/ALG composite scaffold: possible treatment for infected bone defect[J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7: 18.
- [31] SARKER A, AMIRIAN J, MIN YK, et al. HAp granules encapsulated oxidized alginate – gelatin – biphasic calcium phosphate hydrogel for bone regeneration[J]. Int J Biol Macromol, 2015, 81: 898 – 911.
- [32] WANG XH, SHI S, GUO G, et al. Preparation and characterization of a porous scaffold based on poly(D, L – lactide) and N – hydroxyapatite by phase separation[J]. J. Biomater Sci. Polym Ed, 2011, 22(14): 1917 – 1929.
- [33] SEITZ H, RIEDER W, IRSEN S, et al. Three – dimensional printing of porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2005, 74(2): 782 – 788.

---

(上接第 46 页)

- [34] TANAKA M, HANIU H, KAMANAKA T, et al. Physico – Chemical, In Vitro, and In Vivo Evaluation of a 3D Unidirectional Porous Hydroxyapatite Scaffold for Bone Regeneration[J]. Materials( Basel), 2017, 10(1):33.
- [35] DUTTA ROY T, SIMON JL, RICCI JL, et al. Performance of hydroxyapatite bone repair scaffolds created via three – dimensional fabrication techniques [ J ]. J Biomed Mater Res A, 2003, 67(4):1228 – 1237.
- [36] BRANEMARK P, ZARB G, ALBREKTSSON T. Tissue – integrated prostheses [ M ]. Chicago: Quintessence Publishing, 1985:11 – 43.

(收稿日期:2017-11-19 本文编辑:李晓乐)