

· 研究进展 ·

羟基磷灰石基复合骨修复材料研究进展

陈涛^{1,2#}, 付海洋^{1#}, 李岩^{2*}, 付步芳^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 北京航空航天大学材料科学与工程学院, 北京 100191)

摘要: 羟基磷灰石因为接近骨组织成分, 具有优良的生物相容性, 而被广泛应用于骨修复领域。由于单一材料不具有多种优异的生物学性能, 因此, 制备性能优越的羟基磷灰石/聚合物复合骨修复材料成为骨修复材料领域的热点之一。本文综述了设计羟基磷灰石基复合骨修复材料的一些要点, 总结了近几年国内外羟基磷灰石/聚合物复合材料的研究状况, 并介绍了载药羟基磷灰石骨修复材料的研究情况, 最后对羟基磷灰石基复合骨修复材料的发展提出展望。

关键词: 骨修复; 羟基磷灰石; 复合材料; 载药

中图分类号: R318.08 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)03-0302-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.03.011

Research Progress of Hydroxyapatite-based Composite Bone Repair Materials

Chen Tao^{1,2#}, Fu Haiyang^{1#}, Li Yan^{2*}, Fu Bufang^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. School of Materials Science and Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

Abstract: Hydroxyapatite is widely used in the field of bone repair because it is similar to bone tissue components and has excellent biocompatibility. Because single material does not have a variety of excellent biological properties, the preparation of hydroxyapatite/polymer-based composite bone repair materials with superior performance has become one of the hotspots in the field of bone repair materials. This paper reviews some key points of designing hydroxyapatite-based composite bone repair materials and summarizes the research status of hydroxyapatite/polymer-based composites at home and abroad in recent years. In addition, this paper introduces the research situation of hydroxyapatite bone repair materials for drug-loading and puts forward some prospects for the future development of hydroxyapatite-based composite bone repair materials.

Keywords: bone repair; hydroxyapatite; composite materials; drug-loading

对骨肿瘤、先天性骨异常、创伤等造成的骨缺损或骨损伤的修复, 一直以来是临床骨修复的难题。目前, 主要的修复方式有自体骨、同种异体骨和人工骨修复材料移植^[1]。由于自体骨来源受到

限制以及取材会对患者造成二次手术的伤害等, 使得自体骨移植手术不能满足大面积骨缺损患者的需求。同种异体骨移植会使患者面临免疫排斥和严重疾病传播所带来的二次风险。毫无疑问, 由于临床

基金项目: 国家重点研发项目(编号 2017YFC1105000)

作者简介: 陈涛, 硕士; E-mail: chentao803@foxmail.com

并列第一作者: 付海洋, 硕士研究生; 副主任药师; 研究方向: 医疗器械生物学评价; Tel: (010) 53852585; E-mail: fuhaiyangnifdc@163.com

通信作者: 李岩, 教授, 博士生导师; 研究方向: 生物医用材料与功能材料; E-mail: liyan@buaa.edu.cn

付步芳, 主任药师, 研究生导师; 研究方向: 生物材料和医疗器械的质量控制; E-mail: fb377@163.com

骨修复的压力,人工骨修复材料的需求量会愈来愈大。

在人工骨修复材料领域中,生物可吸收性陶瓷磷酸钙(Calcium Orthophosphates, CaPs)被广泛使用。已知的对生物体没有毒性反应的磷酸钙就有10种以上, Ca/P比在0.5到2.0之间,而在CaPs中使用最多、研究最广泛的是羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HA)^[2-3]。

羟基磷灰石具有良好的生物相容性,能够和宿主组织形成化学键结合^[4-5],这在临床植入物中是显著优于其他非自体骨植入物的。羟基磷灰石虽然有上述优异的特性,但是高脆性依然严重限制其在骨修复领域的使用。单一的材料很难同时具有多种优良性能,因此,科学家通过模仿自然骨的成分和结构,研发制备了一系列羟基磷灰石和聚合物复合的骨修复材料,充分结合了两种材料的优异性能。本文首先介绍了羟基磷灰石复合骨修复材料的设计,接着总结最近几年羟基磷灰石复合骨修复材料的研究进展。

1 羟基磷灰石复合骨修复材料设计

羟基磷灰石化学组成为 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, 钙和磷的原子摩尔比为1.67,十分接近骨组织的无机成分,是一类具有良好生物相容性、可刺激骨形成和骨结合的生物活性材料^[4-6]。常用的羟基磷灰石合成方法有水热合成法、固相法、沉淀法等。

骨是一个在个体生命周期中不断地进行重建与生长的组织^[7],其组成主要为径向排列的胶原纤维和分布于胶原纤维空隙里的羟基磷灰石,以及各种必需蛋白质和细胞^[7-8]。骨组织在重建和生长的过程中,主要有两种细胞参与,分别是进行骨吸收的破骨细胞以及合成并分泌骨有机基质、参与钙化过程的成骨细胞^[1]。骨组织的性能强烈地依赖于细胞外基质的结构和组成,而这个细胞外基质的组织是分级结构,尺寸变化从微观(纳米)到宏观(厘米),跨越几个数量级^[4,8-9]。由于这种纳米复合结构,使得骨具有良好的抗压强度和高的断裂强度^[9]。因此,修复和重建骨损伤组织的材料需要具备从纳米尺寸到宏观尺寸的仿生复合结构。

科学家最初设计的骨修复材料仅仅是在物理化学性能上与骨的相关性能相匹配,材料的毒性作用要求最小,这种材料也被称为生物惰性材料。但

是,这些材料最大的缺陷就是弹性模量远远高于骨的弹性模量,这样会产生应力屏蔽,导致修复的效果不理想和正常骨的萎缩。此外,这些材料不可降解,会妨碍新生骨的生长,成为最终愈合的障碍。

传统的金属材料、无机材料很难满足骨修复所需要的生物性能,无法与植入组织生物适配。为了解决上述问题,我们需要制备出具有以下性能或特点的羟基磷灰石复合人工骨修复材料:

1) 良好的生物化学性能。与羟基磷灰石复合的骨修复材料植入体内后,不会引起机体的免疫反应,不会出现全身毒性、刺激、致敏等不良的生物学反应;骨修复材料应该具备一定的骨传导性,使得那些可以促进骨形成的细胞能够在材料表面黏附、迁移、增殖、分化以及分泌并形成细胞外基质;骨修复材料还需具备一定的骨诱导特性,促使干细胞向成骨细胞分化。目前,与羟基磷灰石复合的材料有天然材料,比如壳聚糖和胶原蛋白;也有人工合成材料,比如聚乳酸和聚酰胺。这些材料都具有良好的生物化学性能,降解产物无毒且能正常代谢。

2) 良好的力学性能。对于大面积以及承重部位的骨缺损,特别需要考虑骨修复材料的力学性能。一种可以和骨组织力学性能相匹配的材料才可以给新生骨的生长提供一个稳定、可靠的环境,还需要避免出现对周围正常组织的影响。皮质骨的弹性模量和抗压强度分别在15~20 GPa和100~150 MPa,而松质骨分别为0.1~2.0 GPa和2~20 MPa^[9]。

3) 良好的生物降解性能。骨修复材料在植入之后,会逐渐地被降解吸收,取而代之的是新生的骨组织,最终完成骨缺损位置骨的修复和重建。良好的生物降解性能不仅需要材料的降解产物无毒无刺激作用,还需要材料的降解速率与骨生长速率相匹配。

4) 合适的孔径和孔隙率。三维的孔隙结构利于细胞的黏附、迁移和生长,便于营养物质和代谢产物的传输。最利于成骨细胞迁移生长的孔的孔径分布于40~150 μm ^[10],材料内部的孔隙率需要达到50%以上^[11]。

目前,研究人员主要通过仿生矿化法、溶液共混法、共沉淀法、粒子沥滤法等制备技术来制备具有上述特点的人工骨修复材料。近年来,备受科研人员关注的还有增材制造技术,该技术具有成型

快、可控性强的特点。

2 羟基磷灰石基复合骨修复材料

2.1 羟基磷灰石/壳聚糖基三元骨修复材料

壳聚糖 (Chitosan, Chi), 又名聚氨基葡萄糖, 是甲壳素经过脱乙酰基得到的生物大分子, 化学名称为聚(1, 4)-2-氨基-2-脱氧- β -D-葡聚糖, 是自然界中唯一带正电荷的天然碱性有机多糖, 具有优异的生物相容性、生物降解性能、抗菌性和细胞黏附性能等特点^[12]。由于甲壳素广泛存在于螃蟹、龙虾等节足动物的外壳中以及真菌的细胞壁中, 来源充足, 资源丰富, 制备工艺简单。因此, 壳聚糖广泛应用于人工皮肤创伤修复、药物释放载体、骨修复材料等生物领域^[13]。

羟基磷灰石/壳聚糖二元复合材料虽然具有一些优异的特点, 但是也存在降解速率与机体生长速率不匹配、生物相容性不理想等缺陷, 因此, 有人通过添加第三组元来进一步改善该材料的物理化学性能和生物学性能。

Jin^[14]等人通过原位共沉淀-冷却干燥的方法制备了多种成分的羟基磷灰石/壳聚糖/海藻酸钠的复合组织支架, 当羟基磷灰石的含量较低时, 材料具有50~200 μ m孔径和高孔隙率的特点, 该材料比对照组壳聚糖/海藻酸钠二元材料具有更好的细胞相容性, 在小鼠颅骨植入试验中, 植入8周之后, 缺损基本愈合, 材料完全降解, 因此, 该三元复合材料具有更好的促成骨性和可降解性。

薛震^[15]等人通过模仿生物学原理, 制备了纳米羟基磷灰石/壳聚糖/半水硫酸钙可注射性复合材料, 在兔的肌肉植入结果中, 该材料在兔体内植入的8周之后便基本降解完成, 并且在植入过程中仅有轻微的炎症反应, 具有很好的降解性能。

王菲^[16]等人采用粒子沥滤法制备出了纳米羟基磷灰石/壳聚糖/聚丙交酯的三元复合材料, 研究表明, 制备的三种不同成分的复合支架孔隙率均高于80%, 而且复合材料的抗压强度(4.568~10.898 MPa)与人松质骨抗压强度(0.5~11.0 MPa)基本匹配; 三者质量比为20:10:70的复合材料人骨髓间充质干细胞的黏附效果最好, 在诱导成骨分化试验中细胞碱性磷酸酶活性和钙骨素的表达也是最好。

羟基磷灰石/壳聚糖复合材料是极具潜力的一类生物材料, 具有良好的综合力学性能和生物学

性能。目前, 学者在进一步对该复合材料进行完善, 比如, 通过对壳聚糖进行羧甲基化, 改善壳聚糖的亲水性能。经过羧甲基化的壳聚糖与羟基磷灰石复合的骨修复材料体内降解速率与新骨的生长速度基本相当, 是一种潜在的、可继续探索的骨修复材料^[17]。

2.2 羟基磷灰石/天然蛋白

2.2.1 胶原蛋白

胶原蛋白 (Collagen, Col) 广泛存在于高等动物的组织中, 不易引起宿主的免疫排斥和炎症反应。此外, 胶原蛋白可以促进矿化过程, 诱导组织分泌趋化因子, 促进骨修复^[18]。自然骨是一种纳米羟基磷灰石增强的胶原纤维复合材料, 为了模仿骨的组成结构, 研究人员制备了纳米羟基磷灰石/胶原复合材料并研究其性能。

韩长菊^[19]等人通过共滴定的方法制备出了纳米羟基磷灰石/胶原复合材料, 其中纳米羟基磷灰石的尺寸由于胶原蛋白链状结构的原因而小于相同条件下制备的单一纳米羟基磷灰石的尺寸, 其平均颗粒尺寸与天然骨中磷灰石尺寸接近。通过红外光谱发现, 羟基磷灰石与胶原之间形成了化学键合, 类似于天然骨的结构特征。

Pek^[20]等人通过溶液混合的方式制备了多孔纳米羟基磷灰石/胶原复合骨修复材料, 骨修复材料和自然骨组织中的骨小梁具有接近的纳米和微米孔分布, 在体外小鼠成骨细胞培养实验以及小鼠股骨缺损修复实验中, 该骨修复材料具有很好的细胞黏附性以及促成骨性能。约克郡长白猪胫骨缺损修复实验结果进一步证明该材料具有良好的促成骨性。

杨春蓉^[21]等人采用冷冻干燥的方法制备出了纳米羟基磷灰石/胶原/磷酸丝氨酸骨修复材料, 所制备的材料具备多孔的三维结构, MC3T3-E1细胞可以很好地在含有该材料的培养基中黏附增殖, 细胞相容性好; 在骨缺损植入试验中, 植入12周之后新骨便已经形成, 证明该材料具有很好的促进成骨的性能。

Xia^[22]等人提出了一种自下而上的将仿生自组装和可控冷冻铸造技术相结合的新技术, 并制备出了具有各向同性等轴或单向层状结构的羟基磷灰石/胶原骨修复支架, 研究了模拟体液中胶原含量对支架中矿物质含量的影响, 以及等轴和层状机构形成的机理, 在小鼠的颅骨缺损模型中, 该材料具有很

好的促成骨能力。

由于胶原蛋白对骨成形具有积极诱导作用,还具有生物活性、无毒性作用等特点,近些年成为骨修复领域的热点之一,但是该复合材料的性能与理想修复材料还有一定的距离,体外制备的纳米纤维结构距离人体骨组织的精细结构尚有一定差距。所以今后还需要继续优化合成方法,通过添加新组元来提升材料性能,改善结构,使得新材料可以兼具诱导骨成形并缓慢生物降解的特性。

2.2.2 丝素蛋白

丝素蛋白(Silk Fibroin, SF)是由18种氨基酸组成的一种结构蛋白,具有良好的生物相容性、生物体内降解性,降解产物不仅无毒还利于病损组织的吸收修复,与此同时,丝素蛋白可以通过化学修饰来提供黏附位点,可以载附细胞或者生长因子^[23-24]。丝素蛋白是一种应用前景广阔天然生物材料。

王江^[25]等人采用溶液滴定的方法,在37℃环境下,仿生制备了纳米羟基磷灰石/丝素蛋白复合材料,该材料的两相之间为化学键结合,仿生颗粒长轴取向,尺寸在50~200 nm,抗压强度为32 MPa,可以作为非关键部位的骨修复材料使用。

孙庆治^[26]通过设计兔单侧股骨中远段骨缺损模型,来验证纳米羟基磷灰石/丝素蛋白复合材料的修复效果,对照组为单一的纳米羟基磷灰石材料,结果显示复合材料修复的骨的生物力学性能优于单一材料修复结果,而且随植入时间增加,性能越好,在植入12周之后,骨缺损区域已经完全愈合,复合材料已经完全降解,显著优于对照组。

Zadegan^[27]等人利用酸性溶液制备出不同羟基磷灰石含量的丝素纤维复合材料,添加3wt%羟基磷灰石的复合材料的弹性模量和断裂应变分别达到63.4 MPa和2.57,通过系列生物性能试验表征,得出该复合材料可以通过增加成骨细胞的迁移和粘附来提高细胞活力并显著增强成骨分化和矿化过程。

2.3 羟基磷灰石/聚乳酸

聚乳酸(Poly Lactic Acid, PLA),是一种生物相容性良好、可降解的聚合高分子。PLA的最终分解产物是水和二氧化碳,不会产生毒副作用。但是PLA的缺陷是降解速度过于迅速,随之会产生一些酸性物质,加上材料本身不易于细胞黏附,所以不利于缺损组织的黏附、增殖和生长^[28]。将羟基磷

灰石和聚乳酸复合,既可以改善前者的脆性,增加材料韧性,还可以延缓后者的降解,从而提高材料的组织相容性。此外,羟基磷灰石可以在酸性环境下提高溶解度,而在植入物周围形成弱碱性的环境,与聚乳酸形成的酸性环境中和,从而控制植入物周围的pH值,强化修复效果^[29]。

沈烈^[30]等人通过溶液共混的方式制备了碳纤维增强的羟基磷灰石/聚乳酸复合材料,该材料的弯曲强度和弯曲模量可以达到430 MPa和26 GPa,体外降解试验结果显示,降解3个月之后上述两个强度指标分别下降30%和60%,吸水率增加到5%,质量损失1.6%,有效减缓了聚乳酸的降解速率。

Tverdokhlebov^[31]等人通过射频放电等离子体在聚乳酸表面溅射沉积羟基磷灰石,改变了材料的结晶过程,使得聚乳酸表面变得粗糙,并且由于钙、磷的加入改变了表面的化学组成,经过改性的材料与骨髓间充质干细胞具有良好的相容性,而没有增加细胞毒性。

Zhang^[32]等人通过3D打印制备了多孔并且具有维管束的羟基磷灰石/聚乳酸骨修复材料,在兔的胫骨修复模型中,实验组和对照组的材料均接种骨髓基质细胞,区别在于是否含有维管束,修复结果显示,实验组的骨缺损处形成了含有血管的新生骨,为大段血管化骨修复提供了实验依据。

除了使用不同的制备方法来提高羟基磷灰石/聚乳酸复合材料的性能外,还可以通过表面改性的方式来增强材料的性能。杨春瑜^[33]等人利用硅烷偶联剂十八烷基三氯硅烷对羟基磷灰石进行表面改性,再通过热诱导相分离法制备了羟基磷灰石/聚乳酸多孔复合材料,扫描电子显微镜(Scanning Electron Microscope, SEM)结果显示两相界面得到了很好的改善,羟基磷灰石颗粒分布均匀,孔隙率大于90%,满足骨修复材料孔隙率的要求,而且细胞试验结果显示,细胞可以很好地黏附于材料表面,并有效生长和增殖。戴延凤^[34]等人探究了经过聚(γ -苄基-L-谷氨酸)改性的纳米羟基磷灰石与聚乳酸复合材料的细胞相容性,结果显示成骨细胞在材料表面生长良好,表示该材料具有良好的生物相容性。

虽然羟基磷灰石/聚乳酸复合材料具有上述优点,但依然存在需要进一步改进的地方,比如如何更好地控制聚乳酸的降解速率、改善聚乳酸的细胞

黏附性和提高两相界面的结合力。所以,对于临床应用,还需要研究人员进一步的研究和探索。

2.4 羟基磷灰石/聚酰胺

因为具有较高的韧性和弯曲强度^[35],聚酰胺(Polyamide, PA)不仅成为重要的工程材料,而且还在复合材料领域有重要的应用。PA可以和羟基磷灰石复合,改善羟基磷灰石的脆性,增加复合材料的综合强度。此外,PA还具有和胶原蛋白相似的极性酰胺结构^[28],生物相容性良好。因此,羟基磷灰石/聚酰胺复合生物材料也得到了广泛的研究。

徐显春^[36]等人制备了应用于髋关节置换的纳米羟基磷灰石/聚酰胺复合骨修复材料,并研究了该材料的成骨性能。置换兔的股骨头实验结果显示,在置换24周之后,组织界面处聚集了大量的成骨细胞,而且已经生成了层状骨组织,表明该材料具有良好的成骨性能。

强巴单增^[37]等人采用化学发泡法制备了多孔的羟基磷灰石/聚酰胺复合生物材料,得到的材料孔分布均匀、联通良好,孔隙率最高达到57%,孔径分布于260~400 μm,材料的压缩强度为21.5~123.5 MPa,符合人体松质骨的压缩强度,红外分析和X射线衍射(X-ray Diffraction, XRD)分析结果显示,发泡剂没有对材料的成分和纳米结构产生影响。

Li^[38]等人利用注射成形制备了纳米羟基磷灰石/聚酰胺复合材料,研究结果显示,经过复合后的材料无论是热稳定性还是机械强度均优于单一聚酰胺材料,细胞实验结果显示,小鼠成骨细胞在含有高填充羟基磷灰石的纳米复合材料上易于粘附和增殖。

羟基磷灰石/聚酰胺复合生物材料在基础研究上已经取得了很大的进展,但是对于真正的临床应用还需要进一步研究其体外、体内降解性能和促成骨性能。

2.5 载药羟基磷灰石复合骨修复材料

随着研究的深入,研究人员将重点转向骨修复材料与药物的结合方面,将骨修复材料作为一种药物的缓释载体,通过靶向释放的作用来提高骨修复效果,这里的药物主要分为抗生素和生物活性因子。

顽固骨髓炎常常伴随于骨修复手术,给术后

的治疗带来了困难。相对于传统的术后给药方式,载药骨修复材料在修复骨缺损的同时还可以一次给药、保持创伤部位的药物维持有效浓度,并且降低传统注射给药对身体其他正常部位所造成的影响。Jiang^[39]等人研究了载万古霉素的羟基磷灰石骨修复材料对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的兔骨缺损和骨髓炎的修复,实验结果显示由于万古霉素快速定点释放,使得在12周之后修复区域的药物浓度依然维持在有效范围内,12周之后,实验组的感染已经痊愈,骨缺损部分修复,显著优于对照组(用未搭载万古霉素的羟基磷灰石修复)和空白组。Bhattacharya^[40]等人制备了抗菌药物头孢曲松-舒巴坦钠浸渍的多孔羟基磷灰石骨修复材料,利用兔胫骨骨髓炎动物模型以及10例人体长骨或下颌骨骨髓炎患者进行了体内评价,体内实验结果显示:动物实验组骨缺损位置的药物有效浓度维持了42天之久;患者的缺损部位骨折愈合、新骨形成,8个月未见炎症复发。

在骨重建过程中,利于成骨和血管化的生物活性因子具有重要作用。近年来,科学家已经证实骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Protein, BMP)和血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)是成骨和血管化的主要活性因子^[41-42],其中BMP-2是应用最多的骨形态发生蛋白。刘广涛^[43]等人制备了搭载BMP-2的羟基磷灰石/壳聚糖骨修复材料,研究了骨髓间充质干细胞在材料表面的增殖、分化情况,实验结果显示,搭载BMP-2的材料比未搭载的材料更能增强细胞的成骨性能。曾建华^[44]等人通过兔桡骨缺损修复实验证明了搭载BMP-2的纳米羟基磷灰石骨修复材料的修复效果优于单一的纳米羟基磷灰石骨修复材料,在修复12周之后,前者修复的区域骨皮质连接完成,后者修复区域仅仅出现了部分新骨组织。Burak^[45]等人建立了兔的胫骨近端的骨缺损模型,通过搭载VEGF的羟基磷灰石/明胶骨修复材料进行修复,对照组为未搭载的修复材料和空白,6周之后的结果显示:搭载VEGF的实验组修复情况显著优于另外两组,在12周之后,搭载和未搭载VEGF的骨修复情况已经相近,说明VEGF在骨愈合的早期具有积极的作用。Khoo^[46]等人制备了高表面积介观羟基磷灰石,通过溶液浸泡成功搭载VEGF,搭载率为35%,骨髓间充质干细胞培养结果显示材料使细胞

分化成了内皮细胞,具有很好的促进分化的效果。

3 展望

以羟基磷灰石为基体的复合骨修复材料,被认为是最接近自然组织的人工合成材料。该材料结合了羟基磷灰石和聚合物两者的优势,制备得到的骨修复材料具有综合的力学性能、生物相容性和促成骨性等特点,此外,载药骨修复材料为提高植入成功率增添了希望。虽然上述复合材料具有相当大的优势,但是进行真正的临床应用还尚有一段距离。部分材料尚存在一些亟待解决的问题,主要包含:复合骨修复材料在植入体内的降解速率与新骨生长速度的匹配问题;合成聚合物在植入体内的稳定性问题;聚合物材料和羟基磷灰石表面结合力问题;复合材料在植入部位对细胞和蛋白质的吸附问题;材料力学强度匹配的问题;复合材料的促成骨、促血管化性能等等。

骨缺损组织的修复过程可以看作是第二次的骨发育过程,主要是破骨细胞吸收、成骨细胞分泌细胞外基质以及矿化成骨过程,再发育过程离不开一系列活性因子的调节作用^[1]。因此,未来的骨修复材料应该还需具备支持破骨细胞和成骨细胞工作,促进骨修复和重建过程的性能,比如给复合材料添加活性因子或者调节材料表面的钙离子浓度等。随着科技水平的提高,临床上追求的便不仅仅是骨修复材料的基本功能,而是可以模仿自然骨的重建过程,并与植入体进行完美的生物匹配。因此,研究者还需要继续探索并完善以羟基磷灰石为基体的复合骨修复材料的性能,以满足临床上日益增长的需求。

参考文献:

- [1] 邓廉夫, 燕宇飞. 骨修复材料的研究现状与进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(7): 815-820.
- [2] Habraken W, Habibovic P, Epple M, et al. Calcium Phosphates in Biomedical Applications: Materials for the Future[J]. Materials Today, 2016, 19(2): 69-87.
- [3] Šupov ů M. Substituted Hydroxyapatites for Biomedical Applications: A Review[J]. Ceramics International, 2015, 41(8): 9203-9231.
- [4] Zhou H, Lee J. Nanoscale Hydroxyapatite Particles for Bone Tissue Engineering[J]. Acta Biomaterialia, 2011, 7(7): 2769-2781.
- [5] Liao S S, Cui F Z, Zhu Y. Osteoblasts Adherence and Migration through Three-Dimensional Porous Mineralized Collagen Based Composite: nHAC/PLA[J]. Journal of Bioactive & Compatible Polymers, 2004, 19(9): 117-130.
- [6] 王新. 纳米羟基磷灰石-壳聚糖骨组织工程支架的研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2007: 5-16.
- [7] Stevens M M. Biomaterials for Bone Tissue Engineering[J]. Materials Today, 2008, 11(5): 18-25.
- [8] Gong T, Xie J, Liao J, et al. Nanomaterials and Bone Regeneration[J]. Bone Research, 2015, 3(3): 15029.
- [9] Olszta M J, Cheng X, Sang S J, et al. Bone Structure and Formation: A New Perspective[J]. Materials Science & Engineering R, 2007, 58(3): 77-116.
- [10] 向鸿照. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺/壳聚糖复合骨修复材料研究[D]. 四川: 四川大学, 2007: 20.
- [11] Xie J, Shao H, He D, et al. Ultrahigh Strength of Three-dimensional Printed Diluted Magnesium Doping Wollastonite Porous Scaffolds[J]. Mrs Communications, 2015, 5(4): 1-9.
- [12] 赵易尔, 金丹. 壳聚糖复合材料在骨组织工程中的应用[J]. 基因组学与应用生物学, 2015, 34(4): 842-848.
- [13] Riccardoa M. Chitins and Chitosans for the Repair of Wounded Skin, Nerve, Cartilage and Bone[J]. Carbohydrate Polymers, 2009, 76(2): 167-182.
- [14] Jin H H, Kim D H, Kim T W, et al. In Vivo Evaluation of Porous Hydroxyapatite/chitosan - alginate Composite Scaffolds for Bone Tissue Engineering[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2012, 51(5): 1079-1085.
- [15] 薛震, 牛丽媛, 安刚, 等. 纳米羟基磷灰石/壳聚糖/半水硫酸钙为可注射骨组织工程支架材料的可行性[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(8): 1160-1164.
- [16] 王菲, 周洪, 郭昱成, 等. 纳米羟基磷灰石/壳聚糖/聚丙交酯支架的体外生物相容性和成骨活性[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(8): 1198-1204.
- [17] 卢志华, 王韶进, 马育栋, 等. 羟基磷灰石/羧甲基壳聚糖组织工程骨的制备及表征[J]. 材料导报, 2013, 27(16): 5-9.
- [18] 李波. 壳聚糖/胶原骨组织工程支架材料的仿生矿化及生物相容性研究[D]. 广州: 暨南大学, 2013: 11-13.

- [19] 韩长菊, 陈庆华, 杨喜昆, 等. 纳米羟基磷灰石/胶原蛋白复合支架材料的制备与性能研究[J]. 材料导报, 2007, 21 (9): 139-141.
- [20] Pek Y S, Gao S, Arshad M S M, et al. Porous Collagen-apatite Nanocomposite Foams as Bone Regeneration Scaffolds[J]. Biomaterials, 2008, 29 (32): 4300-4305.
- [21] 杨春蓉, 王迎军, 陈晓峰. 纳米羟基磷灰石/胶原/磷酸丝氨酸仿生复合骨组织工程支架材料的制备及表征[J]. 科学通报, 2013, 58 (3): 267-271.
- [22] Xia Z, Yu X, Jiang X, et al. Fabrication and Characterization of Biomimetic Collagen - apatite Scaffolds with Tunable Structures for Bone Tissue Engineering[J]. Acta Biomaterialia, 2013, 9 (7): 7308-7319.
- [23] 廖建国, 李艳群, 段星泽, 等. 纳米羟基磷灰石/聚合物复合骨修复材料[J]. 化学进展, 2015, 27 (2): 220-228.
- [24] 刘琳, 孔祥东, 蔡玉荣, 等. 纳米羟基磷灰石/丝素蛋白复合支架材料的降解特性及生物相容性研究[J]. 化学学报, 2008, 66 (16): 1919-1923.
- [25] 王江, 左奕, 杨维虎, 等. 纳米羟基磷灰石丝素蛋白仿生矿化材料的制备研究[J]. 无机材料学报, 2009, 24 (2): 264-268.
- [26] 孙庆治. 纳米羟基磷灰石/丝素蛋白人工骨修复骨缺损[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19 (8): 1190-1194.
- [27] Zadegan S, Vahidi B, Kouhanestani J N, et al. Biocompatibility and Bioactivity Behavior of Coelectrospun Silk Fibroin-hydroxyapatite (SF-Hap) Nanofibers Using Formic Acid[J]. Micro & Nano Letters, 2018, 13 (5): 709-713.
- [28] 刘琼, 廖建国, 闪念. 纳米羟基磷灰石/聚合物骨修复材料的研究进展[J]. 硅酸盐通报, 2014, 33 (3): 558-563.
- [29] 胡堃, 张余, 任卫卫. 羟基磷灰石/聚乳酸人工骨修复材料的研究进展[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2013, (53): 56-62.
- [30] 沈烈, 乔飞, 张宇强, 等. 碳纤维增强羟基磷灰石/聚乳酸复合生物材料的力学性能和体外降解性能[J]. 复合材料学报, 2007, 24 (5): 61-65.
- [31] Tverdokhlebov S I, Bolbasov E N, Shesterikov E V, et al. Modification of Poly(lactic Acid) Surface Using RF Plasma Discharge with Sputter Deposition of a Hydroxyapatite Target for Increased Biocompatibility[J]. Applied Surface Science, 2015, 329: 32-39.
- [32] Zhang H, Mao X, Zhao D, et al. Three Dimensional Printed Poly(lactic Acid)-hydroxyapatite Composite Scaffolds for Prefabricating Vascularized Tissue Engineered Bone: An in Vivo Bioreactor Model[J]. Scientific Reports, 2017, 7 (1): 1-13.
- [33] 杨春瑜, 杨春莉, 田晓红, 等. 改性羟基磷灰石/聚乳酸复合材料制备及其生物相容性评价[J]. 西安交通大学学报, 2010, 44 (12): 114-118.
- [34] 戴延凤, 张好宾, 魏俊超, 等. 改性羟基磷灰石/聚乳酸 (PLLA) 复合材料的制备及细胞毒性[J]. 南昌大学学报: 理科版, 2012, 36 (4): 359-362.
- [35] 冯娇, 刘海蓉, 李永生, 等. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺6医用复合材料的制备及性能表征[J]. 复合材料学报, 2015, 32 (6): 1602-1610.
- [36] 徐显春, 王治, 侯铁奇. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺材料的体内成骨能力[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19 (30): 4769-4773.
- [37] 强巴单增, 刘晓兰. 多孔纳米羟基磷灰石/聚酰胺复合骨修复材料的制备[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20 (3): 392-396.
- [38] Li K, Tjong S C. Mechanical, Thermal and Bioactive Behaviors of Polyamide 6/hydroxyapatite Nanocomposites[J]. Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2011, 11 (12): 10644-10648.
- [39] Jiang J L, Fang T L, Zhou J, et al. Vancomycin-loaded Nano-hydroxyapatite Pellets to Treat MRSA-induced Chronic Osteomyelitis with Bone Defect in Rabbits[J]. Inflammation Research, 2012, 61 (3): 207-215.
- [40] Bhattacharya R, Kundu B, Nandi S K, et al. Systematic Approach to Treat Chronic Osteomyelitis through Localized Drug Delivery System: Bench to Bed Side[J]. Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications, 2013, 33 (7): 3986-3993.
- [41] Geuze R E, Theyse L F, Kempen D H, et al. A Differential Effect of Bone Morphogenetic Protein-2 and Vascular Endothelial Growth Factor Release Timing on Osteogenesis at Ectopic and Orthotopic Sites in a Large-animal Model[J]. Tissue Engineering Part A, 2012, 18 (20): 2052-2062.
- [42] Hernández A, Reyes R, Sánchez E, et al. In Vivo

- Osteogenic Response to Different Ratios of BMP-2 and VEGF Released from a Biodegradable Porous System[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2012, 100A (9) : 2382-2391.
- [43] 刘广涛, 高峰, 徐军, 等. 可注射性纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合支架与骨髓间充质干细胞、骨形态发生蛋白2修复骨缺损的体外实验[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22 (2) : 228-233.
- [44] 曾建华, 熊龙, 李经堂, 等. 纳米羟基磷灰石复合重组人骨形态发生蛋白-2人工骨治疗骨缺损的研究[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2014 (8) : 8-13.
- [45] Ozturk B Y, Inci I, Egri S, et al. The Treatment of Segmental Bone Defects in Rabbit Tibiae with Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) -loaded Gelatin/hydroxyapatite "Cryogel" Scaffold[J]. European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology, 2013, 23 (7) : 767-774.
- [46] Poh C K, Ng S, Lim T Y, et al. In Vitro Characterizations of Mesoporous Hydroxyapatite as a Controlled Release Delivery Device for VEGF in Orthopedic Applications[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2012, 100A (11) : 3143-3150.

(收稿日期 2018年11月14日 编辑 王雅雯)