

羟基磷灰石复合材料在骨组织工程中应用的研究进展*

魏莉, 马保金, 邵金龙, 葛少华[△]

山东大学齐鲁医学院·口腔医学院·口腔医院牙周科 山东省口腔组织再生重点实验室
山东省口腔生物材料与组织再生工程实验室(济南 250012)

【摘要】 羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAp)是骨骼和牙齿的主要无机成分,具有生物活性和生物相容性。但HAp机械性能差、降解速度慢、功能单一,难以作为支架材料在骨组织工程中单独应用。通过将HAp与其他类型材料复合,可制备具有特定性能的复合材料,拓展其在骨组织工程中的应用。本文首先阐述了HAp材料在骨组织工程生物材料中的重要性及其优缺点,并分类回顾了HAp复合材料在骨组织工程中的研究现状;其次,针对目前HAp复合材料用于骨修复领域的研究热点,列举了代表性研究成果并进行了相应的分析讨论;最后,对HAp复合骨修复材料未来的发展前景进行了展望。

【关键词】 羟基磷灰石复合材料 骨组织工程 临床应用

Advances in the Application of Hydroxyapatite Composite Materials in Bone Tissue Engineering WEI Li, MA Bao-jin, SHAO Jin-long, GE Shao-hua[△]. Department of Periodontics, School/Hospital of Stomatology, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Shandong Provincial Key Laboratory of Oral Tissue Regeneration, Shandong Engineering Laboratory for Dental Materials and Oral Tissue Regeneration, Jinan 250012, China

[△] Corresponding author, E-mail: shaohuage@sdu.edu.cn

【Abstract】 Hydroxyapatite (HAp) is the main inorganic component of the bones and teeth, and it possesses bioactivity and biocompatibility. However, due to its poor mechanical performance, slow degradation speed, and lack of diversity in its function, it is difficult to apply HAp alone as a scaffold material for bone tissue engineering. By combining HAp with other types of materials, composite materials with specific properties can be prepared, and the scopes of HAp applications can be expanded. Firstly, we elaborated on the importance, and strengths and weaknesses of HAp for bone tissue engineering biomaterials and then reviewed the research status of HAp composite materials used in bone regeneration. Secondly, about hot research topics in the field of applying HAp composite materials in bone repair, we summarized the representative findings in the field, and discussions and analysis were made accordingly. Finally, we also examined the future development prospects of HAp composite bone repair materials.

【Key words】 Hydroxyapatite composite materials Bone tissue engineering Clinical application

人口老龄化、外伤、肿瘤等问题造成了骨缺损疾病治疗的巨大需求,骨缺损的治疗成为现代医学和社会经济的重大挑战。自体骨移植作为治疗骨缺损的“金标准”,存在供体不足、高骨吸收率等弊端;而同种异体移植的方式也存在免疫排斥、病原体传播等问题。因此,人们开始使用合成材料作为骨移植替代物。随着相关研究的推进,在20世纪90年代,骨组织工程发展成为独立的研究领域^[1]。

骨组织工程围绕支架材料、种子细胞和生长因子三大要素展开探索,其中,支架材料作为种子细胞的生长载体以及生长因子的附着体,扮演着重要的角色。按材料属性分类,用于骨组织工程的支架材料可以划分为生物陶瓷、金属、聚合物及复合材料等。其中,生物陶瓷类材料与自体骨移植物的引导骨再生能力相当^[2],因而其备受

关注。值得注意的是,与惰性生物陶瓷(TiO₂、Al₂O₃、SiO₂)相比,羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAp)作为一种活性生物陶瓷材料,具有骨传导性、可运输活性离子等优势,更有利于与生物环境中的细胞和组织密切地相互作用。然而,单纯的HAp材料存在断裂韧性不足、疲劳破坏、脆性破坏等问题^[3],且降解时间过长^[4]以致无法达到材料降解速度与骨再生速度相匹配的理想效果。此外,单纯的HAp也无法募集细胞、调控免疫、促进血管再生^[5-6]。因此,这些性能上的不足极大地限制了HAp在骨组织工程中的应用。

为了克服这些不足,最常见的方法是将HAp与具有互补特性并提供协同效应的材料相结合,制备为多功能复合材料。近年来,也有越来越多的学者聚焦于设计制备HAp复合材料弥补单一材料性能的不足。本综述对近年HAp复合材料的代表性研究进行分类回顾,列举此领域的研究热点前沿及相应的研究成果,并对HAp复合材料未来的发展前景进行了展望。

* 国家自然科学基金(No. 81873716、No. 81901009)和泰山学者建设工程专项基金(No. ts20190975)资助

[△] 通信作者, E-mail: shaohuage@sdu.edu.cn

1 骨组织修复HAp复合材料分类

按化学成分的不同,骨组织修复HAp复合材料可分为HAp与无机材料复合、HAp与有机高分子材料复合、HAp与无机材料及有机材料多元复合3种类型,见表1。

1.1 HAp与无机材料复合

无机材料种类繁多,具有多种不同的生物学性能。HAp与无机材料复合,可以显著提升HAp的机械性能并增强其功能性。骨组织工程领域研究中可与HAp复合的无机材料类别包括生物陶瓷如 β -磷酸三钙(β -tricalcium phosphate, β -TCP)、碳基材料(如石墨烯、介孔二氧化硅、碳纳米管)、金属(如Ti、Zn、Ag)、金属氧化物(如 Fe_3O_4 、 TiO_2 、 MgO)、非金属(如C、F、Si)等。

HAp与 β -TCP复合而成的双相磷酸钙(biphasic calcium phosphate, BCP)诱导人间充质干细胞成骨分化

的作用优于HAp^[7]。有趣的是,HAp与 β -TCP二者的比例对BCP的生物学性能也有重要的影响。例如,FARINA等^[8]将HAp与 β -TCP质量比分别为85:15(BCP 1)和15:85(BCP 2)的两种圆柱形植骨材料分别植入比格犬的颌骨缺损,并于4、12和26周后对新骨形成进行检测。结果显示,BCP 2组的新骨形成相对更早且数量更多,这表明BCP 2具有更高的骨诱导潜能。KAMALALDIN等^[9]使用两种质量比(70:30和20:80)的HAp/ β -TCP制备成颗粒,并进行了成骨细胞附着实验。结果显示,细胞在两种材料表面均可附着,但70:30的HAp/ β -TCP复合材料能够允许成骨细胞长入支架内部,具有更好的骨传导性能。因此,调整HAp与 β -TCP二者的比例有可能成为进一步改善BCP材料性能的切入点。目前,BCP已成为骨重建手术中骨替代物的金标准,被广泛用作骨科和颅颌面外科的植骨材料^[29]。

HAp与氧化石墨烯(graphene oxide, GO)或还原氧

表 1 骨组织修复HAp复合材料分类

Table 1 Classification of HAp composite materials used for bone tissue repair

Classification	Example	Preparation	Functions	Ref
Composite with inorganic materials	HAp/ β -TCP	Sintering	Increased osteogenic differentiation of stem cells.	[7-9]
	HAp/rGO	Sintering	Excellent mechanical properties; appreciate degradation rate consistent with the regeneration of bone defects; increased cell adhesion and proliferation of stem cells.	[10]
	HAp/Ti	Biomimetic mineralization	Good biocompatibility and enhance osteoinduction.	[11]
	HAp/ Zn^{2+}	Ion substitution	Enhanced proliferation and differentiation of osteoblasts.	[12]
	HAp/ Ag^+	Ion substitution	Antibacterial, anti-infection and osteogenesis.	[13]
	HAp/ Co^{2+}	Ion substitution	Corrosion resistance, angiogenesis and osteogenesis.	[14]
Composite with organic materials	HAp/Col	Freeze drying	Facilitated cell attachment, reduced fibrous tissue production and promoted bone regeneration.	[15-16]
	HAp/SF	Layer solvent casting, freeze drying	Good mechanical properties; promoted osteogenic differentiation and reduced local inflammation of mesenchymal stem cells.	[17-19]
	HAp/CS	Emulsion chemical cross-linking	Promoted proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells and reduced chronic inflammation.	[20]
	HAp/PLA	Evaporative permeation, 3D printing	Precise repair of rat mandibular defects; high-efficiency repair of critical bone defects.	[21-22]
	HAp/PLGA	Ultrasonic disruption, injection method	Good biocompatibility, enhanced formation and mineralization of new bone.	[23]
	HAp/PCL	Electrospinning, fused deposition modeling, additive manufacturing	Antibacterial and promoted osteogenic differentiation.	[24-26]
Multi-composite with organic/inorganic materials	HAp/CS/ SiO_2	Sol-gel method, 3D printing	Controllable interconnected porous structure; hybridization of the organic phase and inorganic phase at nanometer level; low water absorption and high mechanical strength; enhanced adhesion, proliferation and differentiation of stem cells.	[27]
	CS/Col/ Fe_3O_4 /HAp	Chemical cross-linking, freeze-drying	Good tissue compatibility and promoted bone regeneration.	[28]

HAp: Hydroxyapatite; β -TCP: β -tricalcium phosphate; rGO: Reduced graphene oxide; Col: Collagen; SF: Silk fibroin; CS: Chitosan; PLA: Polylactic acid; PLGA: Poly(lactic-co-glycolic); PCL: Polycaprolactone.

化石墨烯(reduced graphene oxide, rGO)制备的复合材料能够直接介导干细胞的附着、增殖和分化^[30],并促进相关生长因子和激素的分泌^[31],在骨组织工程领域也非常具有应用前景。ZHOU等^[10]制备了一种具有多孔结构和纳米表面形态的HAp/rGO支架。HAp的加入降低了rGO的细胞毒性;同时,rGO的负载促进了骨髓间充质干细胞的黏附、增殖和成骨分化。相比于单纯的HAp支架,HAp/rGO支架机械性能更佳,降解速率与新骨形成速率完全匹配,极有可能成为临床应用骨组织工程支架的候选者。

HAp作为涂层与金属材料复合时,能够通过提供矿物质成核位点,促进矿物质的沉积和骨的形成。例如,YANG等^[11]通过相转移溶菌酶介导的仿生生物矿化在钛表面制备了HAp涂层,与单纯钛表面相比,HAp修饰的钛表面具有更高的生物相容性和骨诱导性,可用于改善金属材料的生物学活性。此外,HAp中的离子被金属元素取代时,根据金属元素的不同,可分别赋予HAp促进成骨、促进血管生成、抗菌和抗腐蚀等多种不同的性能。例如,Zn²⁺取代的HAp可通过激活成骨细胞的增殖和分化来刺激骨的形成^[12],Ag⁺取代的HAp可用于预防骨科或牙科植入物的感染^[13],而Co²⁺取代的HAp能够促进血管的再生并赋予复合材料抗腐蚀性能^[14]。

1.2 HAp与有机高分子材料复合

相比于无机材料,有机高分子材料通常具有高的弹性模量。HAp与有机高分子材料复合,可以仿生骨组织的有机、无机复合成分,在改善HAp固有的脆性和低断裂韧性等问题的同时,还能充分发挥HAp促进成骨分化的作用。根据来源不同,与HAp复合的有机高分子材料大致可分为天然有机高分子材料和人工合成有机高分子材料。

1.2.1 HAp与天然有机高分子材料复合 天然有机高分子材料本质上即具有生物相容性和生物可降解性,适于组织工程应用。骨组织工程领域研究较多的天然有机高分子材料主要包括胶原(collagen, Col)、丝素蛋白(silk fibroin, SF)和壳聚糖(chitosan, CS)等。

由于Col与HAp皆是天然骨的主要成分,选择二者复合开发支架材料具有合理性。不仅如此,Col还含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列,能够提供细胞识别位点,有利于细胞附着^[15],是细胞进一步增殖、分化的先决条件。UEZONO等^[16]设计了HAp/Col复合涂层钛棒并通过大鼠颅骨骨膜下植入实验证明了HAp/Col复合材料的快速骨整合能力:将钛棒、HAp涂层钛棒和HAp/Col复合涂层钛棒分别植入大鼠颅骨骨膜下,于4周后进行组织形态学检查。结果显示,钛棒及HAp涂层钛棒周围形成了大量的纤维组织;而HAp/Col复合涂层钛棒周围几乎完全被新

生骨组织包裹,并且植体和周围组织的结合强度最高。

SF易于获得和加工,具有优异的力学性能。在与HAp复合后,SF主要以 β -折叠构象存在,整个SF胶体相当于一张网,对HAp颗粒具有网捕作用,二者接触面积大且混合均匀,因而得到的SF/HAp复合材料具有优良的应力分散的特性,且能显著改善HAp晶体的脆性^[17]。并且,SF与HAp的复合材料还支持间充质干细胞的成骨分化^[18]、减轻炎症反应^[19],是骨组织工程的理想材料。通过层溶剂浇铸和冷冻干燥技术可以成功地制备多孔HAp与SF的复合材料用于组织工程。对材料进行表征发现,质量分数为5%的SF与HAp的复合支架中形成的孔更均匀和规则;体外实验中,与空白培养板上的细胞相比,骨髓间充质干细胞在质量分数为5%的SF/HAp复合支架上附着并向四周铺展,且对细胞活力无影响;体内实验中,将质量分数为5%的SF/HAp复合支架埋入大鼠背部皮下以评估植入材料相关的免疫反应,结果显示,无论短期(1周)还是长期(4周),实验组淋巴细胞数量与对照组相比均无明显增加^[32]。

CS具有良好的生物相容性、生物可降解性和抗菌活性,其化学结构与骨的细胞外基质成分相似,被广泛应用于骨组织工程。LI等^[20]通过乳液化学交联法制备了一种协同抗炎和促进成骨的多功能HAp/白藜芦醇/CS复合微球,用于加速骨质疏松状态下骨缺损的愈合:在释放实验中,微球中负载的白藜芦醇在急性炎症期快速释放,随后持续、缓慢释放;在体外实验中,复合支架有效地促进了骨髓间充质干细胞的附着、增殖和成骨分化,减少了巨噬细胞中活性氧及一氧化氮合酶的表达,具有保护细胞和减轻慢性炎症的作用;在体内实验中,植入HAp/白藜芦醇/CS复合微球的分组显示出更强的骨骼重建能力。

1.2.2 HAp与人工合成有机高分子材料复合 相比于天然有机高分子材料,人工合成有机高分子材料的最大优点是可通过化学修饰选择性地合成具有目标性能的支架材料。骨组织工程领域应用较多的人工合成有机高分子材料主要有聚乳酸(polylactic acid, PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(polylactic-co-glycolic acid, PLGA)和聚己内酯(polycaprolactone, PCL)等。

PLA完全降解产物为二氧化碳和水,对人体无任何毒副作用。HAp与PLA的复合材料对成纤维细胞、牙周膜干细胞、成骨细胞前体细胞等均具有良好的相容性^[33]。我们课题组^[21]将PLA涂覆在HAp膜单侧表面,制备了“双面神”复合膜:复合膜的HAp面具有纳米结构,能够促进脂肪间充质干细胞的成骨分化并促进骨再生;而涂覆PLA的一面光滑、疏水不利于细胞的黏附生长,能够抑制

术后粘连。这种结构可用于骨组织的精确、定向修复。此外,也有研究将HAp与PLA通过均匀混合的方式制备复合材料用于骨修复^[27]。

PLGA具有良好的生物相容性和力学性能,但单一使用缺乏骨诱导性,对骨组织修复效果不理想。有研究表明,相比于PLGA支架材料,在PLGA基体中混入质量分数为30%的HAp颗粒能够明显地提高有机物支架材料的抗压强度^[34]。CIESLIK等^[23]对PLGA、PLGA/HAp、PLGA/碳纤维(carbon fiber, CF)3种复合材料的体外性能、体内性能进行了全面的评估:体外实验结果表明,3种支架材料的细胞毒性值都在允许范围之内,但相比于PLGA、PLGA/CF支架,PLGA/HAp支架引发的细胞毒性反应更低,这可能与生物活性纳米HAp粒子对细胞的刺激相关。在体内实验中,将PLGA/HAp、PLGA/CF复合支架分别植入兔下颌骨缺损处,于3周后行组织病理学检查,结果表明,PLGA/HAp复合支架具有良好的细胞相容性,能够提高成骨细胞的活性,促进新骨形成及矿化。

PCL也是一种可生物降解的高分子聚合物,具有出色的力学性能。早在1980年,PCL就已作为手术缝线在临床手术中应用。FURTOS等^[24]通过静电纺丝技术制备了基于PCL、HAp和阿莫西林的复合材料,用于牙科和组织工程中减少细菌污染和促进组织再生。结果显示,PCL/HAp/阿莫西林复合支架不仅具有良好的细胞相容性和促进成骨分化的作用,还可以缓释阿莫西林以达到抗菌效果。除静电纺丝技术之外,也有学者通过熔融沉积成型^[25]、增材制造^[32]等方法制备HAp和PCL的复合材料。

1.3 HAp与无机材料及有机材料多元复合

HAp多元复合材料能够结合无机材料的多功能性与有机材料的高弹性模量,充分发挥不同类别材料的优势,为骨组织工程材料设计提供了新的思路。DONG等^[27]结合溶胶-凝胶法和3D打印技术制备了新型生物活性HAp/CS/SiO₂复合支架:复合支架具有可控的互连多孔结构,且支架组分中的有机相和无机相实现了纳米级的均匀杂交。相比于CS/SiO₂支架,HAp/CS/SiO₂支架吸水率低、机械强度高,并且支持小鼠骨髓间充质干细胞的黏附、增殖和成骨分化。近年来,一些研究利用“第四因素”(外界磁场、电场、光)的作用配合体内植入材料,共同促进成骨。ZHAO等^[28]将原位结晶和冷冻干燥技术制备的磁性Fe₃O₄纳米粒子和HAp掺入CS/Col有机基质中,制备了CS/Col/Fe₃O₄/HAp复合支架。在体外实验中,该复合支架显示了优异的促进细胞黏附、增殖以及成骨分化的作用;在以颅骨缺损为模型的体内实验中,CS/Col/Fe₃O₄/HAp复合支架与对照组相比具有更好的组织相容性和更强的促进骨再生能力。CS/Col/Fe₃O₄/HAp复合支

架的骨再生效应可归因于地磁场和磁性Fe₃O₄纳米粒子的相互作用,但关于磁效应的具体机制仍需进一步研究。多元复合材料涉及因素复杂,尤其是在涉及联合“第四因素”共同作用时,需要进行更加深入的研究。

2 研究热点前沿

2.1 通过制备仿生材料促进骨修复

有关天然骨的成分和纳米结构的深入研究为生物材料设计提供了重要的生物学基础^[35-36]。HAp和Col作为骨的主要成分,如仅将二者简单地混合,并无法复制天然骨中矿化胶原蛋白的纳米级组装。而通过分子模板诱导生物矿化的方法能够实现HAp晶体在胶原纤维内部和之间的可控沉积,以模拟天然骨的生物学特性,减少骨组织工程材料对纯生物提示(例如活细胞或生长因子)的依赖性^[37-38],从而支持骨的再生。模板诱导的生物矿化已被证明是制备具有改善的骨传导性甚至骨诱导性的纳米复合生物材料的有效途径。此外,很多研究也通过在HAp中掺杂微量离子^[39]、复制天然骨表面的拓扑结构特征^[40]及利用骨组织固有的压电性^[41]等方式构建仿生物材料。这些进步将使基于支架的骨组织工程疗法更加安全、便捷并降低成本,从而更加满足临床转化的需求。

2.2 通过控制材料的孔性质促进骨修复

支架材料的孔隙控制关系到血管形成和营养交换,适当的孔径、孔隙率和互联性有利于血管向内生长。在临界骨缺损修复中,血管的形成更为重要。LEE等^[42]将孔径为250 μm或500 μm的HAp/Col/CaSiO₃/聚多巴胺复合支架植入大鼠的临界骨缺损区,并在8周后通过影像学和组织学检查评估新骨形成。结果显示,支架孔径为500 μm的分组新骨形成更为明显。但是,这一最佳孔径数据可能不适用于其它材料,因此,在将每种材料用作骨组织工程支架之前,应具体研究其孔径的最佳大小。HAN等^[43]设计了聚多巴胺/聚赖氨酸涂层功能化的HAp复合支架用于骨组织的再生:复合支架具有分层且互联的多孔结构,孔隙率约为66.5%,体外细胞培养和体内异位骨形成实验均证明了这种多孔结构复合支架具有优异的生物学性能。

2.3 通过调控材料降解促进骨修复

致密羟基磷灰石块的降解可能需要数年甚至数十年^[4,44],很难实现材料吸收速度与新骨生长速度相匹配的理想目标。SU等^[45]合成了HAp/Col复合支架,并将负载或不负载骨形态生成蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)的HAp/Col复合支架分别植入兔股骨缺损处。结果显示,BMP-2不仅促进了骨的形成,还加速了HAp/Col复合支架的降解。还有研究表明,溶酶体或癌

细胞附近的HAp有快速降解的能力^[46],这可能会成为未来构建智能降解材料的研究基础。

另外,一些聚合物(如聚乳酸)的降解产物为酸性,不利于局部矿物离子的沉积。ZHANG等^[47]通过调整PLA/HAp复合材料中二者的比例改善材料降解部位的pH值,以创造有益于矿化的局部微环境。结果表明,随着HAp含量的增加,pH值逐渐升高,当PLA与HAp的质量比为2:8时,pH值升高到7.39,在体液的正常pH波动范围(7.35~7.45)之内,可以更好地促进骨组织的修复。

2.4 通过3D打印技术制备材料促进骨修复

口腔颌面部骨组织在解剖形态与生理功能方面存在一定的特殊性,传统的组织工程支架制备方法(冷冻干燥、静电纺丝等)难以制备出个性化的骨支架材料。借助于计算机辅助设计以及制造技术,3D打印既可以制备外部结构与缺损形状相匹配的生物材料,也可以打印预设计的表面拓扑结构与内部孔隙结构。MA等^[48]根据兔骨缺损模型的实际骨缺损轮廓,通过3D打印技术构建了个性化的HAp/Col/Ti₆Al₄V支架。机械性能测试显示,HAp/Col/Ti₆Al₄V支架具有类似骨骼的杨氏模量,可用于承重部位的大骨缺损修复;组织学评估显示,HAp/Col/Ti₆Al₄V复合支架显著促进了血管生成和骨整合。

2.5 通过改善材料力学相容性促进骨修复

在负荷状态下,生物材料与周围组织的弹性形变相匹配的性质和能力称为力学相容性^[49]。骨替代材料应具备力学相容性,否则有可能导致材料承载作用不足或应力遮蔽性骨吸收。众所周知,单纯的HAp存在断裂韧性不足和脆性破坏等问题,极大地限制了其在组织修复中的应用。因此,一些学者通过构建HAp复合材料,以改善HAp的力学相容性从而提高骨修复效率。例如,LIAO等^[3]通过原位合成方法制备了HAp/藻酸钠/CS复合材料,并使用万能试验机对其机械性能进行了评估。结果显示,HAp/藻酸钠/CS复合材料的抗压强度为34.3 MPa,与在天然松质骨组织中观察到的强度相匹配,符合负重骨要求。杨辉等^[17]制备了SF/HAp复合材料,其抗压强度可达63 MPa,符合骨组织工程支架机械强度要求。此外,与金属及有机材料不同,HAp及其复合材料的纳米结构具有一定特殊性。在植入体内后,新生骨组织可向HAp内部的孔隙中生长,导致其强度、刚度逐渐增加^[49]。因此,对于HAp及其复合材料,不仅要考察植入体内前的静态力学相容性,对于植入后的动态力学相容性的考察同样重要。

3 骨组织工程用羟基磷灰石复合材料产品

Collagraft[®]是一种临床使用的自体骨移植物的替代

品,于1994年获得美国食品药品监督管理局批准。它是由质量分数为65%的HAp、质量分数为35%的 β -TCP和高纯度化的Col-I组成的混合物,并以无菌冻干的形式提供。CORNELL等^[50]报道了一项Collagraft[®]用于治疗急性长骨骨折的临床研究:自1986至1991年共有267例患者进入此项临床试验,所有患者均被随机分配接受松质骨自体移植或Collagraft[®]移植。6个月和12个月的随访数据表明,Collagraft[®]在用于治疗急性长骨骨折时与自体移植骨功能相当。

Ossceram[®] nano是由质量分数为60%的HAp和质量分数为40%的 β -TCP组成的安全、可吸收的骨替代材料。组分中的 β -TCP分解迅速而HAp却不易降解^[29]。若 β -TCP加快了新骨置换速度,HAp仍可维持支架的体积。此外,Ossceram[®] nano的微孔结构有利于生物材料的离子交换,大孔结构有利于血管长入,而纳米结构可支持骨骼形成。

Geistlich Bio-Oss[®]骨填充材料是从天然牛骨中提取的高纯度HAp基生物材料^[51],被广泛地应用于牙周骨缺损和颌面外科骨缺损的修复。在化学成分上,Bio-Oss[®]可与人体骨无机结构相匹配。此外,Bio-Oss[®]骨填充材料与人类多孔骨的宏观与微观多孔结构相似,有助于植入处新骨的形成与生长。

髌金[®]骨修复材料由约质量分数为45%的HAp和质量分数为55%的Col-I组成,是骨科和牙科常用的骨替代材料。通过在体外模拟生物矿化和自组装过程,髌金[®]模仿了天然骨的成分和微结构特征,其中的HAp晶体有序生长在胶原纤维的间隙。此外,髌金[®]的力学性能与松质骨类似,降解速率与新生骨组织的生长速度相匹配,具有良好的生物学性能。

其它商品化的HAp复合材料的名称、成分、用途已在表2中列出。虽有一些临床研究报道了特定HAp复合材料用作骨移植替代产品的疗效,但这些基本都是观察性研究,总的来讲,仍然缺乏针对某种产品的高质量临床证据^[52]。

4 总结与展望

目前,HAp材料在骨组织工程中已显示出不可替代的地位。但是,由于其固有的脆性、低强度、功能单一等弊端,极大地影响了HAp材料的骨修复的效果。通过将HAp与其它材料复合,可以极大地提升材料性能。本综述不仅分类阐述了用于骨再生的HAp复合材料的研究现状,还聚焦于提升HAp复合材料骨修复效率的研究热点。在未来的研究中,还需更加关注HAp复合材料植入体内后引发的免疫反应,从而为促进伤口愈合和组织再

表 2 部分产品化的HAp复合材料的名称、成分和用途
Table 2 The name, composition, and applications of some HAp composite products

Products	Composition	Applications
Adbone [®] , Novoss [®]	75% (m/m) HAp, 25% (m/m) β -TCP	Bone substitute
MimetikOss Granules [®]	80% (m/m) decalcification HAp, 20% (m/m) β -TCP	Bone substitute
Nanobone [®]	61% (m/m) HAp, 39% (m/m) SiO ₂	Oral hard tissue osteoinduction
Biosteon [®]	HAp particles in PLA matrix	Reattach soft tissue to bone

HAp: Hydroxyapatite; β -TCP: β -tricalcium phosphate.

生提供有利的局部免疫微环境。由于巨噬细胞在生物材料植入相关免疫反应中占据核心地位,因此设计HAp复合材料以调控巨噬细胞极化,从而协同促进骨组织再生可能是非常值得探索的方向。此外,目前主要通过水热法合成HAp,反应条件苛刻且难以实现批量生产。因此,如何简化制备工艺,降低生产成本,成为制约HAp产品化生产的重要因素。毫无疑问,上述热点问题在得到突破后,将进一步赋予HAp复合材料多重功能,提高骨缺损修复效率并促进研究成果的转化。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] KOONS G L, DIBA M, MIKOS A G, *et al.* Materials design for bone-tissue engineering. *Nat Rev Mater*, 2020, 5: 584–603.
- [2] TATARA A M, KOONS G L, WATSON E, *et al.* Biomaterials-aided mandibular reconstruction using *in vivo* bioreactors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(14): 6954–6963.
- [3] LIAO J, LI Y, LI H, *et al.* Preparation, bioactivity and mechanism of nano-hydroxyapatite/sodium alginate/chitosan bone repair material. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2017, 16(1): 28–35.
- [4] PROUSSAEFS P, LOZADA J, VALENCIA G, *et al.* Histologic evaluation of a hydroxyapatite onlay bone graft retrieved after 9 years: A clinical report. *J Prosthet Dent*, 2002, 87(5): 481–484.
- [5] JI X, YUAN X, MA L, *et al.* Mesenchymal stem cell-loaded thermosensitive hydroxypropyl chitin hydrogel combined with a three-dimensional-printed poly(epsilon-caprolactone)/nano-hydroxyapatite scaffold to repair bone defects via osteogenesis, angiogenesis and immunomodulation. *Theranostics*, 2020, 10(2): 725–740.
- [6] LI X, WEI L, LI J, *et al.* Multifunctional SDF-1-loaded hydroxyapatite/poly(lactic acid) membranes promote cell recruitment, immunomodulation, angiogenesis, and osteogenesis for biomimetic bone regeneration. *Appl Mater*, 2021, 22: 100942 [2021-04-09]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S235294072100007X>. doi: 10.1016/j.apmt.2021.100942.
- [7] SILVIO L D, GURAV N, SAMBROOK R, *et al.* The fundamentals of tissue engineering: New scaffolds. *Med J Malaysia*, 2004, 59(Suppl B): 89–90.
- [8] FARINA N M, GUZON F M, PENA M L, *et al.* *In vivo* behaviour of two different biphasic ceramic implanted in mandibular bone of dogs. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19(4): 1565–1573.
- [9] KAMALALDIN N A, JAAFAR M, ZUBAIRI S I, *et al.* Physico-mechanical properties of HA/TCP pellets and their three-dimensional biological evaluation *in vitro*. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1084: 1–15.
- [10] ZHOU K, YU P, SHI X, *et al.* Hierarchically porous hydroxyapatite hybrid scaffold incorporated with reduced graphene oxide for rapid bone ingrowth and repair. *ACS Nano*, 2019, 13(8): 9595–9606.
- [11] YANG J, ZHANG K, QUE K, *et al.* Surface modification of titanium with hydroxyapatite layer induced by phase-transited lysozyme coating. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 92: 206–215.
- [12] THIAN E S, KONISHI T, KAWANOBE Y, *et al.* Zinc-substituted hydroxyapatite: A biomaterial with enhanced bioactivity and antibacterial properties. *J Mater Sci Mater Med*, 2013, 24(2): 437–445.
- [13] LYASNIKOVA A V, MARKELOVA O A, DUDAREVA O A, *et al.* Comprehensive characterization of plasma-sprayed coatings based silver- and copper-substituted hydroxyapatite. *Powder Metall Met Ceram*, 2016, 55(5): 328–333.
- [14] DREVET R, ZHUKOVA Y, DUBINSKIY S, *et al.* Electrodeposition of cobalt-substituted calcium phosphate coatings on Ti22Nb6Zr alloy for bone implant applications. *J Alloys Compd*, 2019, 793: 576–582.
- [15] SHEPHERD J, BAX D, BEST S, *et al.* Collagen-fibrinogen lyophilised scaffolds for soft tissue regeneration. *Materials*, 2017, 10(6): 568 [2021-04-09] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28772927/>. doi: 10.3390/ma10060568.
- [16] UEZONO M, TAKAKUDA K, KIKUCHI M, *et al.* Hydroxyapatite/collagen nanocomposite-coated titanium rod for achieving rapid osseointegration onto bone surface. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater*, 2013, 101B(6): 1031–1038.
- [17] 杨辉, 张林, 张宏, 等. 丝素蛋白/羟基磷灰石复合材料的制备及性能表征. *复合材料学报*, 2007, 24(3): 141–146.
- [18] SHANG L, MA B, WANG F, *et al.* Nanotextured silk fibroin/hydroxyapatite biomimetic bilayer tough structure regulated osteogenic/chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells for osteochondral repair. *Cell Prolif*, 2020, 53(11): e12917 [2021-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001510/>. doi: 10.1111/cpr.12917.
- [19] MELKE J, MIDHA S, GHOSH S, *et al.* Silk fibroin as biomaterial for bone tissue engineering. *Acta Biomater*, 2016, 31: 1–16.
- [20] LI L, YU M, LI Y, *et al.* Synergistic anti-inflammatory and osteogenic n-HA/resveratrol/chitosan composite microspheres for osteoporotic bone regeneration. *Bioact Mater*, 2021, 6(5): 1255–1266.
- [21] MA B, HAN J, ZHANG S, *et al.* Hydroxyapatite nanobelt/poly(lactic acid) Janus membrane with osteoinduction/barrier dual functions for

- precise bone defect repair. *Acta Biomater*, 2018, 71(15): 108–117.
- [22] LIU Z, GE Y, ZHANG L, *et al*. The effect of induced membranes combined with enhanced bone marrow and 3D PLA-HA on repairing long bone defects *in vivo*. *J Tissue Eng Regen Med*, 2020, 14(10): 1403–1414.
- [23] CIESLIK M, MERTAS A, MORAWSKA A, *et al*. The evaluation of the possibilities of using PLGA co-polymer and its composites with carbon fibers or hydroxyapatite in the bone tissue regeneration process: *in vitro* and *in vivo* examinations. *Int J Mol Sci*, 2009, 10(7): 3224–3234.
- [24] FURTOS G, RIVERO G, RAPUNTEAN S, *et al*. Amoxicillin-loaded electrospun nanocomposite membranes for dental applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2017, 105(5): 966–976.
- [25] RUMINSKI S, OSTROWSKA B, JAROSZEWICZ J, *et al*. Three-dimensional printed polycaprolactone-based scaffolds provide an advantageous environment for osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(1): e473–e485[2021-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27599449/>. doi: 10.1002/term.2310.
- [26] RONCA D, LANGELLA F, CHERCHIA M, *et al*. Bone tissue engineering: 3D PCL-based nanocomposite scaffolds with tailored properties. *Procedia CIRP*, 2016, 49: 51–54.
- [27] DONG Y, LIANG J, CUI Y, *et al*. Fabrication of novel bioactive hydroxyapatite-chitosan-silica hybrid scaffolds: Combined the sol-gel method with 3D plotting technique. *Carbohydr Polym*, 2018, 197: 183–193.
- [28] ZHAO Y, FAN T, CHEN J, *et al*. Magnetic bioinspired micro/nanostructured composite scaffold for bone regeneration. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 174: 70–79.
- [29] BOULER J M, PILET P, GAUTHIER O, *et al*. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone reconstruction: A review of biological response. *Acta Biomater*, 2017, 53: 1–12.
- [30] PLACHA D, JAMPILEK J. Graphenic materials for biomedical applications. *Nanomaterials*, 2019, 9(12): 1758[2021-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31835693/>. doi: 10.3390/nano9121758.
- [31] DU Z, WANG C, ZHANG R, *et al*. Applications of graphene and its derivatives in bone repair: Advantages for promoting bone formation and providing real-time detection, challenges and future prospects. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 7523–7551.
- [32] GHOLIPOURMALEKABADI M, MOZAFARI M, GHOLIPOURMALEKABADI M, *et al*. *In vitro* and *in vivo* evaluations of three-dimensional hydroxyapatite/silk fibroin nanocomposite scaffolds. *Biotechnol Appl Biochem*, 2015, 62(4): 441–450.
- [33] FANG R, ZHANG E, XU L, *et al*. Electrospun PCL/PLA/HA based nanofibers as scaffold for osteoblast-like cells. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, 10: 7747–7751.
- [34] FISHER P D, VENUGOPAL G, MILBRANDT T A, *et al*. Hydroxyapatite-reinforced *in situ* forming PLGA systems for intraosseous injection. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103(7): 2365–2373.
- [35] LIU Y, LUO D, WANG T. Hierarchical structures of bone and bioinspired bone tissue engineering. *Small*, 2016, 12(34): 4611–4632.
- [36] DU Y, GUO J, WANG J, *et al*. Hierarchically designed bone scaffolds: From internal cues to external stimuli. *Biomaterials*, 2019, 218: 119334[2021-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31306826/>. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119334.
- [37] WANG J, ZHOU W, HU W, *et al*. Collagen/silk fibroin bi-template induced biomimetic bone-like substitutes. *J Biomed Mater Res A*, 2011, 99(3): 327–334.
- [38] QIU Z, CUI Y, TAO C, *et al*. Mineralized collagen: Rationale, current status, and clinical applications. *Materials*, 2015, 8(8): 4733–4750.
- [39] ZOFKOVA I, NEMCIKOVA P, MATUCHA P. Trace elements and bone health. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(8): 1555–1561.
- [40] SAIZ E, ZIMMERMANN E A, LEE J S, *et al*. Perspectives on the role of nanotechnology in bone tissue engineering. *Dent Mater*, 2013, 29(1): 103–115.
- [41] ROSS C L, SIRIWARDANE M, ALMEIDA G, *et al*. The effect of low-frequency electromagnetic field on human bone marrow stem/progenitor cell differentiation. *Stem Cell Res*, 2015, 15(1): 96–108.
- [42] LEE D J, KWON J, KIM Y I, *et al*. Effect of pore size in bone regeneration using polydopamine-laced hydroxyapatite collagen calcium silicate scaffolds fabricated by 3D mould printing technology. *Orthod Craniofac Res*, 2019, 1: 127–133.
- [43] HAN L, JIANG Y, LV C, *et al*. Mussel-inspired hybrid coating functionalized porous hydroxyapatite scaffolds for bone tissue regeneration. *Colloids Surf B*, 2019, 179: 470–478.
- [44] GOTO T, KOJIMA T, IJIMA T, *et al*. Resorption of synthetic porous hydroxyapatite and replacement by newly formed bone. *J Orthop Sci*, 2001, 6(5): 444–447.
- [45] SU W, MA X, SUN Z, *et al*. RhBMP-2 and concomitant rapid material degradation synergistically promote bone repair and regeneration with collagen-hydroxyapatite nanocomposites. *J Mater Chem B*, 2018, 6(26): 4338–4350.
- [46] BISHT S, BHAKTA G, MITRA S, *et al*. pDNA loaded calcium phosphate nanoparticles: Highly efficient non-viral vector for gene delivery. *Int J Pharm*, 2005, 288(1): 157–168.
- [47] ZHANG Y, WANG J, MA Y, *et al*. Preparation of poly(lactic acid)/sintered hydroxyapatite composite biomaterial by supercritical CO₂. *Biomed Mater Eng*, 2018, 29(1): 67–79.
- [48] MA L, WANG X, ZHAO N, *et al*. Integrating 3D printing and biomimetic mineralization for personalized enhanced osteogenesis, angiogenesis, and osteointegration. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(49): 42146–42154.
- [49] 任朝峰, 侯振德, 赵巍. 动态载荷下羟基磷灰石骨替代材料刚度的力学相容性. *中国科学*, 2009, 39(6): 1138–1143.
- [50] CORNELL C N, LANE J M, CHAPMAN M, *et al*. Multicenter trial of collagraft as bone graft substitute. *J Orthop Trauma*, 1991, 5(1): 1–8.
- [51] TROMBELLI L, PENOLAZZI L, TORREGGIANI E, *et al*. Effect of hydroxyapatite-based biomaterials on human osteoblast phenotype. *Minerva Stomatol*, 2010, 59(3): 103–115.
- [52] GIBSON I. Natural and synthetic hydroxyapatites//WANGER W, SAKIYAMA S, ZHANG G, *et al*. Biomaterials science. 4th ed. New York: Academic Press, 2020: 307–317[2021-04-09]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128161371000234>.