

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2020.09.010

· 综述 ·

颌骨组织工程支架材料机械强度增强方法研究进展

徐鸿玮, 韩冰

吉林大学口腔医院口腔颌面外科, 吉林 长春(130021)

【摘要】 骨组织工程作为治疗口腔颌面部外伤、炎症和肿瘤等引起的颌骨缺损的新兴方式,因其材料来源广泛、免疫排斥风险低及可个性化治疗的优点,是近年来研究的热点。但由于口腔颌面部咀嚼、表情等功能性活动,对支架的机械强度具有较高要求。本文对近年增强颌骨组织工程支架材料机械强度方面的研究进行归纳、总结,综述了增强颌骨支架机械强度的方法。研究结果显示,用于增强颌骨组织工程支架机械强度的方法主要有复合改性法、交联法、涂层、仿生支架和其他新型加工方式。其中复合改性研究最早,虽然过程简单但引入其他物质增加降解产物,需调控其复合比例;交联法因交联剂的使用存在细胞毒性风险;涂层法不改变原支架基础结构仅做表面改性,如克服界面应力集中问题可更好地应用;仿生支架和微观调控支架是近年新兴的技术,能够改善材料内部分子排列方式,从而增强机械强度。因此,在完善传统方式的基础上,未来的研究重点将转向纳米级新材料、仿生支架及对支架微观结构精确控制的新方法等方面。

【关键词】 骨组织工程; 支架; 纳米材料; 原位矿化; 3D打印; 仿生支架; 机械强度; 颌骨缺损; 骨再生

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)09-0600-07



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 徐鸿玮, 韩冰. 颌骨组织工程支架材料机械强度增强方法研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(9): 600-606.

Research progress in mechanical strength enhancement methods of jaw tissue engineering scaffolds XU Hongwei, HAN Bing. Department of Oral and Maxillofacial Surgery II, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: HAN Bing, Email: 569869924@qq.com, Tel: 86-431-85579316

【Abstract】 Bone tissue engineering, as an emerging method for the treatment of jaw defects caused by oral and maxillofacial trauma, inflammation, tumors and other diseases, has been a research hotspot due to its advantages of wide sources of materials, low risk of immune rejection and personalized treatment. However, due to functional activities such as chewing and expression in the oral and maxillofacial regions, the mechanical strength of scaffolds is highly required. A single component of scaffolds can not fully meet the requirements of oral and maxillofacial bone defect repair. In this paper, the methods of strengthening the mechanical strength of jaw bone tissue engineering scaffolds are summarized by summarizing the research on strengthening the mechanical strength of scaffolds in recent years. A review of the literature showed that, composite modification, crosslinking, coating, bionic scaffolding and other new processing methods have been used to enhance the mechanical strength of scaffolds. Among these studies, research on compound modification occurred the earliest. Although this process is simple, other substances have been introduced to increase the number of degradation products, and the compounding ratio needs to be adjusted. The crosslinking method has the risk of cytotoxicity due to the use of crosslinking agents; the coating method does not change the original structure and only changes the surface modification; however, it can be better utilized if the problem of stress concentration between interfaces is solved. Biomimetic scaffolds and microregulatory scaffolds are emerging technologies in recent years that can

【收稿日期】 2019-07-01; **【修回日期】** 2020-05-17

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81771041)

【作者简介】 徐鸿玮, 住院医师, 硕士研究生在读, Email: 346429422@qq.com

【通信作者】 韩冰, 主任医师, 博士, Email: 569869924@qq.com, Tel: 86-431-85579316

improve the internal molecular arrangement of materials, thus enhancing mechanical strength. Therefore, on the basis of perfecting the traditional method, future research will focus on new nanoscale materials, bionic scaffolds and new methods for the precise control of scaffold microstructure.

【Key words】 bone tissue engineering; scaffold; nanoscale materials; in situ mineralization; 3D print; bionic scaffolds; mechanical strength; jaw defects; bone regeneration

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(9): 600-606.

骨组织工程是指在体外合成适宜修复相应缺损的支架材料,在支架上复合种子细胞,并搭载与之相匹配的生长因子,植入体内后通过细胞的增殖和分化,达到修复骨缺损的目的。其相比于自体骨和异体骨移植,克服了常规治疗手段来源受限、手术难度大和免疫排斥风险等问题。支架材料作为种子细胞和生长因子负载的基础,是组织工程领域研究的重中之重。因此研究具有足够机械强度和力学性能的支架材料,对于骨组织工程的发展具有举足轻重的意义。本文通过对近几年增强颌骨组织工程支架材料机械强度方面的研究进行归纳、总结,对增强颌骨支架机械强度的方法作一综述。

1 骨组织工程支架材料的性能要求和发展现状

骨组织工程的支架材料经历了天然高分子材料、人工合成材料、复合材料等发展阶段。不论单一组分或是复合支架材料,都必须具备良好的生物相容性、骨诱导性和可降解性,并具有一定的机械强度^[1]。其中,支架的机械性能必须满足手术植入和组织正常活动的要求,并且其强度和植入部位的组织相匹配从而达到支撑组织的目的。抗压强度常常作为衡量材料机械强度的指标。颌骨松质骨和皮质骨的抗压强度分别为2~12 MPa和1.7~20 GPa^[2-3]。颌骨在日常活动中运动频繁,因此口腔颌面部骨组织工程的支架材料往往需要具有足以负荷颌面部应力的机械强度。颌骨组织工程支架的抗压强度常要求达到松质骨的标准,即2~12 MPa^[4]。

1.1 天然高分子材料

以壳聚糖、胶原蛋白和透明质酸等为代表的天然高分子材料具有优异的生物相容性,并且具备抗炎特性,然而其力学性能较差,降解速度难以控制。

1.2 人工合成可降解聚合物

聚乳酸、聚乙二醇等人工合成可降解聚合物

在具备良好生物相容性的同时,其结构、形态及降解速率可按照要求进行调节,但往往因疏水性影响细胞黏附和组织再生^[5]。

1.3 无机材料

无机材料包括羟基磷灰石、磷酸三钙和生物陶瓷等,此类材料组成和天然骨组织类似,骨诱导性能较好,不产生免疫排斥反应,但其降解速率难以控制,脆性较大。

2 增强支架材料机械强度的方法

2.1 复合其他材料改性法

复合支架材料能够将多种材料的优势结合,既具备足够的强度,又具有高生物活性。而增强复合材料的机械强度,可以通过改变支架中的组分材料实现。常用于提高强度的添加材料有金属、生物陶瓷、高分子有机物等。

2.1.1 复合金属 各种金属及合金在抗压、抗弯曲性能方面具有其他材料无法比拟的优势,鉴于支架材料高生物活性的要求,金属可用于与其他材料复合增强机械性能。Ma等^[6]对复合了金属锂的聚磷酸钙支架研究发现,锂离子直径较小,通过将摩尔比98:2的聚磷酸钙和锂粉末研磨后锻压成型并煅烧,锂离子可分散于磷酸钙孔径中而不影响支架原有的结合,最终得到的含2%锂聚磷酸钙支架力学检测结果抗压强度达到7 MPa,且支架的降解和新骨形成速率相匹配。Li等^[7]在多组分的硅酸钙中加入0.5 wt%的硝酸锶进行煅烧,得到含锶元素的生物陶瓷粉末,以其制备的复合支架抗压强度达到4.5 MPa,植入羊体内后影像学检测观察到支架与骨断端结合良好无微动,组织学分析发现术区的新骨在应力刺激下从编织骨转变成板层骨。

2.1.2 复合生物陶瓷 生物陶瓷包括羟基磷灰石、磷酸钙、二氧化硅、碳素等,其具备良好的生物相容性和力学相容性,化学性能稳定,单独作为支架材料已应用广泛。复合支架中使用生物陶瓷,在

保证支架生物活性的基础上,可以有效改善支架的抗压强度和抗弯曲强度。Tithito等^[8]将30%wt的羟基磷灰石溶液与壳聚糖和聚甲基丙烯酸甲酯(质量比3:7)混合后冻干,羟基磷灰石颗粒能够在支架基质中均匀分布,复合支架样本的抗压强度的平均值为15.7 MPa。Nabavinia等^[9]将羟基磷灰石和明胶及藻酸盐混悬后通过溶液-凝胶法制备复合支架并检测其机械性能,含0.5%HA支架抗压强度为0.173 MPa,HA含量提高到1.5%后抗压强度达到0.395 MPa,藻酸盐明胶支架的高降解速率也得到控制。Chen等^[10]以原硅酸四乙酯乙酯、磷酸三乙酯和四水合硝酸钙 $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ 为原料,使用溶液-凝胶法和干压成型技术制备了 SiO_2 - CaO - P_2O_5 (60%、36%、4%)生物陶瓷复合支架,片状材料的抗压强度为26.12 MPa,并且在三(羟甲基)氨基甲烷缓冲液中浸泡15 d仍能保持形态,具备植入后维持一定时间机械强度的能力。

2.1.3 复合高分子有机物 高分子有机物具有良好的降解性和生物相容性,已广泛应用于组织工程支架材料中。由于有机高分子富含-OH、-COOH等官能团,在发挥生物活性的同时,能够加强复合支架材料各组分间的结合,从而增强支架的机械强度。常见的高分子有机物包括壳聚糖、聚乳酸和聚己内酯等。Liu等^[11]通过混合丝素蛋白溶液后冻干增强双相磷酸钙支架的强度,当丝素含量为40%时,抗压强度达到最大为40.8 MPa,且孔径和孔隙率与丝素的含量成正比。低温打印明胶支架复合丝素蛋白后抗压强度提高,这主要是由于丝素在明胶支架中形成了 β -折叠结构^[12]。Qian等^[13]通过在磷酸钙悬液中添加1 wt%的葡甘聚糖和瓜尔胶,改善磷酸钙的抗分散性,加速3D打印时的凝固,从而获得更好的可塑性,且支架抗压强度达到14.48 MPa,满足修复松质骨需要。

2.1.4 复合其他物质 碳素生物材料以其高强度、低重量、化学性质稳定的特点,被应用于增强支架强度^[14]。Han等^[15]使用熔融沉积成型技术制备碳纤维增强的聚醚醚酮(poly-ether-ether-ketone, PEEK)支架,抗压强度为3.51 MPa。Farshid等^[16]在聚富马酸丙二醇酯(poly propylene fumarate, PPF)的氯仿溶液中混合氧化石墨烯(graphene oxide, GO)后烧结得到含0.2%氧化石墨烯的支架,抗压强度为18.4 MPa,相比对照组提升26%。以上研究表明,碳素作为新兴组织工程材料在支架机械性能方面具有广阔的应用前景。

一些原本用于增加支架生物活性的物质,也可发挥提高机械强度的作用。Shi等^[17]发现在磷酸钙骨水泥中加入赖氨酸,赖氨酸可以增加磷酸钙粉末之间的直接接触而提高支架孔隙率,同时赖氨酸可以与钙离子结合,从而起到粘结作用,这两种特点使加入赖氨酸后的磷酸钙骨水泥抗压强度提高至22.5 MPa。

新组分的引入可明显改善支架的机械强度,在材料改性方面具有研究价值,但由于不同物质有各自的优缺点,在改善机械强度的同时可能存在一些缺陷。无机材料如金属和生物陶瓷的复合,发挥了新组分力学性能的优势,但同时带来了新组分降解速率难以控制的问题。复合人工合成高分子材料虽然在强度、降解速率方面具有优势,然而某些人工合成材料如聚乙醇酸的亲水性差,可能造成无菌性炎症反应,复合后存在降低材料生物活性的风险。对于疏水性的人工合成材料,在制备支架时往往需要使用有机溶剂,若溶剂在制备完成后未能完全去除,将影响材料的生物相容性^[18]。丝素蛋白作为近几年研究较多的天然高分子材料,因出色的延展性可在修复弯曲的颌骨缺损时保持支架的机械强度^[22],并且相比于胶原等有机物更耐高温,消毒限制少,但提取、制备过程复杂,且不易保存,给其应用带来不便。同时不同材料的复合,需要考虑各自特点,互相弥补和促进,研究各组分最佳比例,从而最大地发挥复合材料的优势。

2.2 交联法

交联是线型或支链型分子通过共价键或氢键结合形成网格样结构,可分为化学交联和物理交联。交联后的材料(多为聚合物)由于分子结合更牢固,其机械强度、抗溶解性、抗磨性等得到提高。

2.2.1 物理交联 常见的物理交联方法有干热法、紫外照射等,通过物理交联,可以增强材料内部分子的结合。例如,Luo等^[20]使用连续数字光处理技术,通过精确控制的可见光逐层固化,使聚富马酸丙二醇酯物理交联,交联的树脂聚合物中分子质量分布较常规合成方法更均匀,树脂粘度更加符合3D打印要求,使用此物理交联树脂制备的支架材强度为15 MPa。物理交联的突出优势是生物相容性好,安全无毒,但存在交联结合程度低和反应时间长等弊端。

2.2.2 化学交联 化学交联通过使支架材料分子间形成共价结合改善其机械性能,在有机材料间、

有机与无机材料间均可发挥作用。

有机材料交联可以获得单组份材料不具有的机械强度:丝胶纤维与二醛羧甲基纤维素通过席夫碱反应交联后可提升材料的抗拉伸性能^[21];聚丙烯酰胺与葡聚糖通过胶束共聚合交联制备的支架在模拟体液中矿化后最高抗压强度达到了6.5 MPa^[22];纳米纤维素硫酸化和磷酸化后,纤维素分子间由于醛和胍官能团的引入发生交联,支架的抗压强度提高,硫酸化的交联纳米纤维素力学性能更优越^[23]。

有机相与无机相交联可更好地发挥无机物的机械性能:Thomas^[24]在明胶支架制备中使用交联技术,以戊二醛为交联剂,将含二氧化硅、氧化钙、五氧化二磷等成分的生物陶瓷与明胶交联,生物陶瓷在戊二醛的结合下形成网孔状结构,抗压强度达到5.7 MPa,高于未交联的支架;Lu等^[25]以京尼平为交联剂将羟丙基壳聚糖和纳米羟基磷灰石交联,支架的抗压强度显著提高;聚醚醚酮与羟基磷灰石经疏丙基三乙氧基硅烷修饰进而发生交联,在提高支架机械强度的同时,共价键可减少羟基磷灰石颗粒与聚合物基质之间的脱键作用,防止微裂纹发生,增强了应力的传递^[26]。

交联可在原材料的基础上加以改性,使材料分子间的结合更紧密,从而达到增强支架机械强度的目的。但在交联过程中,往往需要使用交联剂。目前常见的化学交联剂有戊二醛、京尼平、碳化二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺、柠檬酸、乙二醇二缩水甘油醚(ethylene glycol diglycidyl ether, EGDE)等。

戊二醛交联作用强,但具有明显的细胞毒性,支架制备过程中若未能充分去除,将对组织产生刺激性;EGDE是一种环氧基交联剂,毒性较戊二醛小,却存在抗酶解能力低的弊端^[27];碳化二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺的优点是不参与最终产物,易被清除,然而交联时涉及细胞黏附相关的官能团,会使支架的细胞活性降低^[28];京尼平即使是从天然物质中制备得到相对无毒,但有研究发现其能介导肝细胞凋亡^[29];柠檬酸在人体内大量存在,作为交联剂不仅生物相容性优异,在增强支架强度的同时还可提供大量生物活性位点^[30]。根据现有研究成果不难看出,影响交联剂使用的一个普遍问题是其细胞毒性,同时每种交联剂能够结合的物质种类有限。所以,在今后的工作中寻找低毒或无毒、交联物质更广泛的交联剂是一项重要任务,并且在支架制备过程中,对于交联剂的使用量

也应制订详细的标准进行严格控制。

2.3 涂层法

各种金属、矿物和聚合物涂层,在覆盖支架表面后可凭借自身的高强度、耐腐蚀、生物活性等特点,改善支架的性能。镁是一种高生物活性的金属,体内易降解因而限制了其应用,在镁支架表面覆盖纳米羟基磷灰石颗粒,可以提高金属镁的抗腐蚀性,降低降解速率,延长在体内机械强度的保持时间。HA涂层镁支架在模拟体液中浸泡6周仍能保持86%的抗压强度(275 MPa),远高于无涂层对照组的66%(208 MPa)^[31]。

钛支架具有足够的机械强度和耐腐蚀性,然而过高的机械强度会造成骨骼修复时的应力屏蔽。Tsai等^[32]将镁-硅酸钙和壳聚糖溶液涂覆于钛支架表面进行冷冻干燥,形成复合物涂层,抗压强度达到50.3 MPa,且机械强度与骨骼匹配,可避免单纯钛支架的应力屏蔽,从而增强支架和骨的结合,提高支架的应用潜力。Hirota等^[33]在钙磷比为1.67的前驱体溶液中浸泡钛支架,并进行加热和超声处理,从而形成能够均匀覆盖支架内部的HA涂层,以其修复下颌骨节段性缺损,可增强骨的致密性,并且其力学性能可达到即刻负载,促进颌骨的功能恢复。

涂层可简单、快速地完成对支架材料的改性,适用于大部分组织工程支架。然而涂层支架可能存在支架和涂层力学性能不匹配而导致的涂层裂隙、脱落等。Ke等^[34]对钛支架表面超声下进行冲洗和喷砂后,通过等离子喷涂技术沉积了连续的、浓度呈梯度变化的羟基磷灰石涂层,减小了支架与涂层的热膨胀系数的差异,烧结后的支架与涂层粘结强度增加,两个界面紧密结合,无缝隙存在。因此涂层的使用不仅是增加一层薄膜,而应全面地考虑与基底材料的结合效果,与基底材料力学性能和热膨胀性能之间的差异。

2.4 原位矿化法

原位矿化是将具有骨诱导性能的支架材料与体液或模拟体液相互作用,从而产生和天然骨组织矿物沉积相似的过程。通过模拟体内骨骼形成的矿化过程,可形成矿物晶体排列方向较一致的支架,从而提高机械性能。Moeini等^[35]将聚己内酯溶液和钙磷前驱体溶液搅拌均匀后在60℃~150℃进行聚合,可得到HA纳米棒均匀分布的聚合物,控制使最终产物的HA比例为20 wt%,然后冷冻干燥制得仿生支架,其抗压强度为19 MPa,相

比于传统聚己内酯/羟基磷灰石 (polycaprolactone/hydroxyapatite, PCL/HA) 支架 (15 MPa) 力学强度提高。

天然骨组织是胶原纤维的基础上, HA 沉积、矿化, 形成的矿化纤维束聚集并分层环状排列成为骨单位。Gao 等^[36]将质量比为 9:1 的聚乳酸和丝蛋白静电纺丝制备的层状支架在模拟体液中矿化, 得到与天然板层骨中胶原和 HA 排列类似的支架, 抗压强度达到 91 MPa, 力学性能明显高于非原位矿化支架 (7.79 MPa)。这说明原位矿化技术在提高支架的强度方面具有十分显著的作用。模拟体液 (即前驱体溶液) 中, 成分和正常组织液相似, 不含有毒成分, 生物相容性高, 并且模拟骨组织形成时的矿化过程, 生物活性能够兼顾。

然而目前原位矿化技术的研究远不如复合支架、涂层等技术深入, 大部分研究中的模拟体液目标仅仅为模拟骨组织矿化, 种类和配方多样性不足, 对于成骨的同时负载其他离子等方面的改性研究仍然匮乏。通过改变模拟体液中的离子组成及浓度, 可以产生不同的效果。例如 Saha 等^[37]的研究表明, 通过调整矿化溶液中 Na_2CO_3 和 CaCl_2 的浓度比, 可以得到最佳矿化效果的矿化溶液, 这将促进原位矿化技术广泛应用。

原位矿化将组织工程与仿生学结合, 在以往单纯使用支架修复骨缺损的基础上, 拓展了支架材料在骨诱导性能上的能力, 开辟了今后研究的新思路。

2.5 其他新型加工方法

3D 打印、CAD/CAM 等技术兴起, 使得精确控制支架的几何形状、三维结构和孔径成为可能。通过一些特殊的加工方式, 可以使材料分子之间的结合、排列受到调控, 从而增强支架的机械强度。

2.5.1 选择性激光融化技术 选择性激光融化技术 (selective laser melting, SLM) 是将金属粉末在波长较短、能量密度高的激光作用下熔化, 逐层沉积并焊合, 最终冷却可得到精确设计的结构。金属支架可通过这一技术改变分子连接方式, 调控其机械性能使其更适合骨缺损修复治疗。研究表明模拟天然骨骼的螺旋结构可提高支架的机械性能。传统方式制作的钛支架中的微观结构为立方晶格, 边缘为直角, 转折角度大, Zhu 等^[38]在计算机中建模后使用选择性激光融化技术将钛支架形成类似骨骼的三周期极小曲面 (three-period minimum

surface, TPMS) 结构, 相比于传统钛支架, 获得了更高的强度 (670 MPa)。并且具有规则均匀孔隙结构的钛支架可以有效避免应力屏蔽现象, 保证支架和骨组织的紧密结合。类似的技术还有电子束熔化技术 (electron beam melting, EBM) 和选择性激光烧结技术 (selected laser sintering, SLS), 不同之处在于前者通过电子进行加热, 后者未完全将金属材料熔化而仅仅进行烧结。笔者认为这种精确加工技术在个性化治疗、调控微观结构方面都具有十分广阔的应用前景, 将会是支架制备方式的发展方向。

选择性激光融化技术由于加工时支架逐层受热、冷却, 可能存在未熔化的粉末, 若未能及时去除会对组织产生刺激, 因此其支架往往孔径大于金属颗粒直径。烧结支架制备过程中, 受热均匀能促进晶粒生长, 有利于材料的致密化^[1]。有学者提出使用特殊粘合剂, 以热固性聚合物环氧基树脂作为粘合剂, 使用直写成型技术先将钛金属粉末堆积成预先设计的结构, 然后整体同时进行加热烧结, 由于克服了局部加热冷却产生的结构不均匀和残余应力, 使钛支架的抗压强度得到提高, 达到了 340 MPa^[39]。因此, 经过不断研究和改进, 此类加工方式会成为组织工程支架的大趋势。

2.5.2 纳米微球技术 纳米微球是直径在纳米到微米级的小分子球, 颗粒表面可以存在细微的孔径, 纳米微球技术正是利用这一特点, 将不同种类的分子结合到一起, 从而对材料进行改性。聚合物材料往往分子质量变化较大, 在支架中分布不均匀可导致机械强度下降。例如各种金属材料在复合加工时常因为分布不均匀形成团块, 影响材料整体强度。Shuai 等^[40]通过纳米微球技术将磷脂包裹纳米金刚石, 磷脂的亲水端与纳米金刚石形成氢键连接, 疏水端则促进金刚石颗粒在聚乳酸基质中均匀分布, 与未改性支架相比, 抗压强度提高了 162.8%, 达到了 101.24 MPa。这种技术改变了传统复合材料的结合方式, 通过形成复合微球将不同材料的分子结合, 使不同组分分布更加均匀, 结合更牢固, 并且在传统复合材料成分选择方面的研究基础上, 其分子改性策略选择众多, 可以在短时间内获得较大进展。

2.5.3 电荷作用 分子间的排布往往受静电作用影响。壳聚糖溶解需要经过酸溶液质子化, 分子链由于静电排斥而溶解, Xu 等^[41]将壳聚糖溶液冷冻并使用饱和氯化钠和三磷酸盐溶液交联, 由于

Cl⁻与壳聚糖分子链的NH³⁺结合屏蔽了分子间的斥力,从而防止壳聚糖在交联时发生溶解,使支架维持相互连接的孔隙网络结构,其发现调节溶液氯离子浓度可通过中和交联支架所带电荷,从而控制支架的结合强度。生物陶瓷材料也可通过静电作用改善分子分布而提高机械强度。Hu等^[42]将20 wt%的丝素蛋白溶液经过饱和氢氧化钙处理,调节溶液呈碱性,使丝素蛋白在静电作用下分子链伸展,同时在磷酸钙骨水泥中分布更均匀,增强了有机相和无机相的结合,支架的抗压强度达到了50 MPa,在骨修复中能起稳定的支撑作用。

3 小 结

通过以上几种技术,可提高支架的机械强度,增大支架材料的应用空间,为骨组织工程发展拓展空间。改变材料组分虽然可产生单一材料不具有的机械性能,但有机溶剂对材料的生物相容性和安全性能造成不利影响,大部分交联剂具有细胞毒性,这也限制了其进一步应用;涂层在改善机械强度同时也可增强支架的黏附、负载性能,但支架和涂层之间的界面应力集中要求两者膨胀系数等相匹配,是研究新涂层时必须注意的问题。

纳米技术可将原有分子以新的方式结合,从微观上改变了材料分子的分散性、静电作用及连接方式,材料的制备过程安全无毒,且纳米材料的黏附性能、支架的均匀性对比传统支架均有优势。原位矿化技术以其仿生领域的特点,模拟体内骨组织形成过程,可产生与天然骨组织形态最接近的分子、晶体排列方式,是改善支架的机械性能的新思路。但类似于原位矿化的仿生技术支架目前论述尚较少,仍有待进一步研究。在今后的工作中,精确调控材料宏观和微观结构、使材料性能与天然骨匹配以及仿生骨支架等方面的研究,将成为研究的重点。

参考文献

- [1] Tarafder S, Dernell WS, Bandyopadhyay A, et al. SrO- and MgO-doped microwave sintered 3D printed tricalcium phosphate scaffolds: mechanical properties and *in vivo* osteogenesis in a rabbit model[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2015, 103(3): 679-690.
- [2] Subramaniam S, Fang YH, Sivasubramanian S, et al. Hydroxyapatite-calcium sulfate-hyaluronic acid composite encapsulated with collagenase as bone substitute for alveolar bone regeneration[J]. Biomaterials, 2016, 74: 99-108.
- [3] Boughton OR, Ma S, Cai X, et al. Computed tomography porosity and spherical indentation for determining cortical bone millimetre-scale mechanical properties[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 7416.
- [4] Mangano C, Mangano F, Gobbi L, et al. Comparative study between laser light stereo-lithography 3D-printed and traditionally sintered biphasic calcium phosphate scaffolds by an integrated morphological, morphometric and mechanical analysis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3118-3134.
- [5] Elsayy MA, Kim KH, Park JW, et al. Hydrolytic degradation of polylactic acid (PLA) and its composites[J]. Renewa Sust Energy Rev, 2017, 79: 1346-1352.
- [6] Ma Y, Li Y, Hao J, et al. Evaluation of the degradation, biocompatibility and osteogenesis behavior of lithium-doped calcium polyphosphate for bone tissue engineering[J]. Biomed Mater Eng, 2019, 30(1): 23-36.
- [7] Li JJ, Dunstan CR, Entezari AQ, et al. A novel bone substitute with high bioactivity, strength, and porosity for repairing large and load-bearing bone defects[J]. Adv Healthc Mater, 2019, 8(13): e1-e14.
- [8] Tithito T, Suntornsaratoon P, Charoenphandhu N, et al. Fabrication of biocomposite scaffolds made with modified hydroxyapatite inclusion of chitosan-grafted-poly(methyl methacrylate) for bone tissue engineering[J]. Biomed Mater, 2019, 14(2): 1-13.
- [9] Nabavinia M, Khoshfetrat AB, Naderi-Meshkin H. Nano-hydroxyapatite-alginate-gelatin microcapsule as a potential osteogenic building block for modular bone tissue engineering[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 97: 67-77.
- [10] Chen J, Zeng L, Chen X, et al. Preparation and characterization of bioactive glass tablets and evaluation of bioactivity and cytotoxicity *in vitro*[J]. Bioact Mater, 2017, 3(3): 315-321.
- [11] Liu B, Gao X, Sun Z, et al. Biomimetic porous silk fibroin/biphasic calcium phosphate scaffold for bone tissue regeneration[J]. J Mater Sci Mater Med, 2018, 30. DOI: 10.1007/s10856-018-6208-4.
- [12] Lee H, Yang GH, Kim M, et al. Fabrication of micro/nanoporous collagen/dECM/silk-fibroin biocomposite scaffolds using a low temperature 3D printing process for bone tissue regeneration[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018, 84: 140-147.
- [13] Qian G, Li X, He F, et al. Improving the anti-washout property of calcium phosphate cement by introducing konjac glucomannan/κ-carrageenan blend[J]. J Biomater Appl, 2019, 33(8): 1094-1104.
- [14] Kumar S, Chatterjee K. Strontium eluting graphene hybrid nanoparticles augment osteogenesis in a 3D tissue scaffold[J]. Nanoscale, 2015, 7(5): 2023-2033.
- [15] Han X, Yang D, Yang C, et al. Carbon fiber reinforced PEEK composites based on 3D-printing technology for orthopedic and dental applications[J]. J Clin Med, 2019, 8(2): 240.
- [16] Farshid B, Lalwoani G, Mohammadi MS, et al. Two-dimensional graphene oxide-reinforced porous biodegradable polymeric nanocomposites for bone tissue engineering[J]. J Biomed Mater Res A, 2019, 107(6): 1143-1153.
- [17] Shi H, Ye X, He F, et al. Improving osteogenesis of calcium phosphate bone cement by incorporating with lysine: an *in vitro* study

- [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 177: 462-469.
- [18] Sun X, Xu C, Wu G, et al. Poly(lactic-co-glycolic acid): applications and future prospects for periodontal tissue regeneration[J]. Polymers (Basel), 2017, 9(6): 189.
- [19] Koh KS, Choi JW, Park EJ, et al. Bone regeneration using silk hydroxyapatite hybrid composite in a rat alveolar defect model[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(1): 59-68.
- [20] Luo Y, Le Fer G, Dean D, et al. 3D printing of poly(propylene fumarate) oligomers: evaluation of resin viscosity, printing characteristics and mechanical properties[J]. Biomacromolecules, 2019, 20(4): 1699-1708.
- [21] Wang P, He H, Cai R, et al. Cross-linking of dialdehyde carboxymethyl cellulose with silk sericin to reinforce sericin film for potential biomedical application[J]. Carbohydr Polym, 2019, 212: 403-411.
- [22] Fang J, Li P, Lu X, et al. A strong, tough, and osteoconductive hydroxyapatite mineralized polyacrylamide/dextran hydrogel for bone tissue regeneration[J]. Acta Biomater, 2019, 88: 503-513.
- [23] Osorio DA, Lee BEJ, Kwiecien JM, et al. Cross-linked cellulose nanocrystal aerogels as viable bone tissue scaffolds[J]. Acta Biomater, 2019, 87: 152-165.
- [24] Thomas A. Preparation and characterization of gelatin-bioactive glass ceramic scaffolds for bone tissue engineering[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2019, 30(7): 1-16.
- [25] Lu HT, Lu TW, Chen CH, et al. Development of genipin-crosslinked and fucoidan-adsorbed nano-hydroxyapatite/hydroxypropyl chitosan composite scaffolds for bone tissue engineering[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 128: 973-984.
- [26] Hughes EA, Parkes A, Williams RL, et al. Formulation of a covalently bonded hydroxyapatite and poly(ether ether ketone) composite[J]. J Tissue Eng, 2018, 9: 2041731418815570.
- [27] Oryan A, Kamali A, Moshiri A, et al. Chemical crosslinking of biopolymeric scaffolds: current knowledge and future directions of crosslinked engineered bone scaffolds[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 107: 678-688.
- [28] Rezvanian P, Daza R, López PA, et al. Enhanced biological response of AVS-functionalized Ti-6Al-4V alloy through covalent immobilization of collagen[J]. Sci Rep, 2018, 8: 3337. DOI: 10.1038/s41598-018-21685-3.
- [29] Kim BC, Kim HG, Lee SA, et al. Genipin-induced apoptosis in hepatoma cells is mediated by reactive oxygen species/c-Jun NH2-terminal kinase-dependent activation of mitochondrial pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2005, 70(9): 1398-1407.
- [30] Zhao X, Dong R, Guo B, et al. Dopamine-incorporated dual bioactive electroactive shape memory polyurethane elastomers with physiological shape recovery temperature, high stretchability, and enhanced C2C12 myogenic differentiation[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(35): 29595-29611.
- [31] Tian Q, Lin J, Rivera-Castaneda L, et al. Nano-to-submicron hydroxyapatite coatings for magnesium-based bioresorbable implants - deposition, characterization, degradation, mechanical properties, and cytocompatibility[J]. Sci Rep, 2019, 9: 810. DOI: 10.1038/s41598-018-37123-3
- [32] Tsai CH, Hung CH, Kuo CN, et al. Improved bioactivity of 3D printed porous titanium alloy scaffold with chitosan/magnesium-calcium silicate composite for orthopaedic applications[J]. Materials (Basel), 2019, 12(2): 203.
- [33] Hirota M, Shima T, Sato I, et al. Development of a biointegrated mandibular reconstruction device consisting of bone compatible titanium fiber mesh scaffold[J]. Biomaterials, 2016, 75: 223-236.
- [34] Ke D, Vu AA, Bandyopadhyay A, et al. Compositionally graded doped hydroxyapatite coating on titanium using laser and plasma spray deposition for bone implants[J]. Acta Biomater, 2019, 84: 414-423.
- [35] Moeini S, Mohammadi MR, Simchi A. In-situ solvothermal processing of polycaprolactone/hydroxyapatite nanocomposites with enhanced mechanical and biological performance for bone tissue engineering[J]. Bioact Mater, 2017, 2(3): 146-155.
- [36] Gao Y, Shao W, Qian W, et al. Biomimetic poly(l-lactic-co-glycolic acid)-tussah silk fibroin nanofiber fabric with hierarchical architecture as a scaffold for bone tissue engineering[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018, 84: 195-207.
- [37] Saha N, Shah R, Gupta P, et al. PVP-CMC hydrogel: an excellent bioinspired and biocompatible scaffold for osseointegration[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 95: 440-449.
- [38] Zhu LY, Li L, Shi JP, et al. Mechanical characterization of 3D printed multi-morphology porous Ti6Al4V scaffolds based on triply periodic minimal surface architectures[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(11): 3443-3454.
- [39] Chen Y, Han P, Vandi LJ, et al. A biocompatible thermoset polymer binder for direct ink writing of porous titanium scaffolds for bone tissue engineering[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 95: 160-165.
- [40] Shuai C, Li Y, Wang G, et al. Surface modification of nanodiamond: toward the dispersion of reinforced phase in poly-l-lactic acid scaffolds[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 126: 1116-1124.
- [41] Xu Y, Han J, Chai Y, et al. Development of porous chitosan/tripolyphosphate scaffolds with tunable uncross-linking primary amine content for bone tissue engineering[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018, 85: 182-190.
- [42] Hu M, He Z, Han F, et al. Reinforcement of calcium phosphate cement using alkaline-treated silk fibroin[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 7183-7193.

(编辑 张琳,曾曙光)



官网



公众号