



[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.02.012

· 综述 ·

骨替代材料的骨诱导性能研究进展

贺钧¹, 李自良¹ 综述; 谢志刚² 审校

1. 昆明医科大学附属口腔医院前兴路门诊, 云南昆明(650000); 2. 昆明医科大学附属口腔医院种植修复科, 云南昆明(650000)

【摘要】 植骨材料已不仅仅是简单的支架材料, 还应具备使细胞生长分化成为成骨细胞的潜能, 也就是骨诱导性能。具有良好骨诱导性能的材料不仅能加速骨缺损的愈合, 还能成功修复更大面积的骨缺损。目前, 对使材料拥有骨诱导潜能的研究层出不穷, 如何最大限度提高材料的骨诱导潜力, 从而最大限度地利用生物材料以生产出更优质的下一代创新生物材料是目前应解决的问题。本文针对目前研究中的几类骨替代材料骨诱导性能做一综述。

【关键词】 生物材料; 骨诱导性; 组织工程; 骨再生; 异位成骨

【中图分类号】 R783.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)02-0124-04

【引用著录格式】 贺钧, 李自良, 谢志刚. 骨替代材料的骨诱导性能研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(2): 124-127.

Research progress on osteoinductive properties of bone substitute materials HE Jun¹, LI Ziliang¹, XIE Zhigang². 1. Qianxing Road Dental Clinic, Affiliated Stomatology Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China; 2. Department of Implantation and Prosthodontics, Affiliated Stomatological Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China

Corresponding author: XIE Zhigang, Email: 13708425039@163.com, Tel: 0086-871-65330099-8070

【Abstract】 Bone graft material is not only a simple scaffold frame, but also a material with the potential to induce cells grow and differentiate into osteoblasts. The material with excellent bone induction properties can accelerate the healing of bone defect, thus repair the large area of bone defect successfully. Currently, plenty of researches regarding the bone induction in bone graft material have been reported, how to maximize the material osteoinductive potential, and to take advantage of these biological materials to produce the next generation of innovative biological material, is the current concerns. In this paper, a review is made on the bone induction properties of several kinds of bone substitutes.

【Key words】 Bone biomaterials; Osteoinductivity; Tissue engineering; Bone regeneration; Ectopic bone formation

随着对骨替代材料的不断深入研究, 各种骨替代材料相继被提出, 包括同种异体骨、脱矿骨基质、人工合成骨传导生物材料等。这些材料均有各自优缺点。自体骨拥有理想骨移植材料的全部特性, 依旧是骨缺损治疗中优先选择的骨移植材料, 而骨诱导性是自体骨拥有的、对骨缺损修复除成骨性之外

最重要的特性。Urist^[1]在1965年首次提出诱导成骨理论, 即具有骨诱导性的生物材料可以通过诱导间充质干细胞趋化、分化成骨细胞, 诱导成骨细胞在局部分泌矿化基质及胶原蛋白, 从而诱导新骨形成, 因而在非骨性环境中同样能形成骨^[2]。这种特性用于骨组织缺损的修复可以加速骨的愈合, 加大缺损修复面积, 从而提高治疗效果。本文就针对目前研究中的几类拥有骨诱导性能的骨替代材料做一综述。

【收稿日期】 2017-02-17; **【修回日期】** 2017-06-17

【基金项目】 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项
资金项目(2012FB072)

【作者简介】 贺钧, 医师, 硕士, Email: junhe2858@yeah.net

【通信作者】 谢志刚, 副教授, 博士, Email: 13708425039@163.com

1 天然骨替代材料

1.1 脱钙骨基质

脱钙骨基质 (demineralized bone matrix, DBM)



是由胶原、非胶原蛋白以及较低浓度的生长因子(如骨形态发生蛋白)等组成的复合物,来自于人体供骨,经过脱水、脱脂、脱钙、冷冻干燥及塑形等处理制成。其结构和化学组成与自体骨相同,具有良好的生物相容性、骨传导性,其骨诱导能力较除自体骨外其他骨移植材料更强^[3]。Liu等^[4]将DBM直接覆盖大鼠臼齿髓腔,观察到DBM具有诱导成牙本质细胞分化和促进牙质发生的能力。但不同制备工艺处理的DBM在骨诱导活性方面存在差异,目前并没有统一的制备标准。此外,虽然DBM的抗原性低,但是与骨诱导性呈负相关,如何在保证低抗原性的同时保持高效的成骨性能等问题仍亟待解决,以保证其临床使用中的安全性和有效性。

1.2 脱矿牙本质基质

脱矿牙本质基质(demineralized dentin matrix, DDM)是将去除牙釉质、牙骨质和牙髓组织的牙进行脱矿、冲洗、冻干、粉碎、病毒灭活、消毒等工艺制成的一种富含多种骨形成蛋白、胶原及蛋白多糖的天然复合物^[5],其免疫原性低,且能够很好的控制释放生长因子^[6]。

同源性脱矿牙本质基质(homogenous demineralized dentin matrix, HDDM)具有与自身性脱矿牙本质基质(autogenous demineralized dentin matrix, ADDM)相似的良好生物相容性以及很强的骨传导性和骨诱导性^[7]。Liu等^[8]研究中发现DDM能诱导牙髓干细胞形成修复性牙本质结构。Koga等^[9]研究中观察到粒径200 μm的DDM能增强成骨细胞活性、增加骨形成蛋白相关基因表达、促进新骨形成。杨胜银^[10]将DDM植入兔的竖脊肌中,观察到DDM与周围组织紧密接触,骨样组织形成。熊航^[11]的研究中将成品DDM与自制DDM分别植入兔竖脊肌中,发现在16周实验过程的不同时间点均能测出BMP-2,且远远高于对照组,表明DDM能够提高植入部位局部的BMP-2的含量。与脱矿骨基质相比,脱矿牙本质基质不存在医学伦理学上的障碍,取材广泛。其中BMP也并不随着年龄的增加而减少,目前已有学者将其用于临床治疗中^[12-13]。但关于DDM具体成骨机制还未完全阐明,需要更多实验来支撑才能使此材料广泛应用于临幊上。

1.3 天然高分子材料

天然高分子材料由于它们参与构成了原生的细胞外基质组织,能够提供良好的生物相容性和生物降解性,如胶原、纤维蛋白、明胶、淀粉、透明

质酸以及聚氨基葡萄糖等。此类材料来源广泛,易于获取,被认为是具有生物活性的材料。Tansik等^[14]观察到,糖胺聚糖(Glycosaminoglycan, GAG)模拟肽纳米纤维能够促进大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化,促进骨组织再生和生物矿化。

天然骨替代材料成分均为机体组成成分,相较其他材料,此种材料生物安全性更好,具备良好的生物相容性、生物可降解性,且大多含有生长因子及多种蛋白多糖,降解产物均能被机体重吸收再利用,具有良好的诱导成骨潜能。天然聚合物的最大缺点是机械强度不足和降解率高。因此,目前它们较少单独使用,往往用于复合材料或化学改性,以改善复合物的机械性能和降解率。除此之外,此类材料大多取材相对有限,无法大量生产供临床使用,且制作工艺未有统一标准,有效性存在差异,仍需进一步研究,统一标准。

2 人工合成骨替代材料

2.1 合成高分子材料

合成高分子材料拥有与骨组织相似的多孔三维结构,还有良好的可生物降解性、一定的机械性能以及丰富的材料来源。目前最常用的有聚羟基乙酸(polyglycolic acid, PGA)、聚乳酸(polylactic acid, PLA)。这些材料的降解产物与人体代谢产物基本一致,能够从自然代谢途径被代谢。与天然的细胞外基质相比,它们拥有较好的机械性能及易成形性^[15]。Winter等^[16]实验表明poly-HEMA除了具有良好的生物相容性,还具有一定的骨诱导能力。Isama等^[17]观察到低浓度PLLA中的成骨细胞碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性高于高浓度PLLA中的ALP,但两种浓度的PLLA均对成骨细胞的分化有影响,PLLA能够促进成骨细胞的分化。但理想骨替代材料还要求有一定的机械强度以承担一定的压力,而合成高分子材料虽有一定的机械强度,但强度不足,无法承受生理所需压力,另一个缺点则是随着此类合成高分子材料生物降解的发生,局部组织会产生高浓度的酸性代谢产物,将会影响细胞的生长及引起炎性反应的发生^[18],而如何解决这一问题仍在研究之中。

2.2 陶瓷类骨替代材料

陶瓷类骨替代材料具有良好的力学性能,对体液有惰性,有稳定的结构和良好的相容性,并且某些含有钙磷盐的陶瓷具有一定骨诱导能力,而且成本较低、易获取。Cheng等^[19]将磷酸钙粉和双



相钙磷陶瓷粉末分别植入小鼠腿部肌肉中,一个月后均观察到有骨组织形成。然而目前生物陶瓷材料仍然存在韧性低、脆性大,抗疲劳性能较差,降解速率不可控,生物活性需进一步提高等问题。因此,还需要更多改进才能达到理想骨替代材料的标准。

2.3 金属骨替代材料

金属骨替代材料拥有优良的机械性能,对于需要负重的骨组织修复来说是一种理想的选择。多孔金属材料在结构和机械性能上和骨小梁类似,有利于骨组织向其内部生长并获得早期固定效果。钛是一种非常活泼的金属元素,即使在室温下都会在表面快速形成一层氧化层。而钛材料的生物相容性就是基于其表面的二氧化钛氧化层。研究表明钛种植体表面的二氧化钛层能够提高细胞的粘附和骨的形成。Fujibayashi等^[20]将不同方法处理(化学处理、40℃热水处理、600℃高温处理)的3种多孔生物活性钛块以及未经处理的多孔生物活性钛块分别植入成熟beagle犬的竖脊肌中,发现骨形成仅仅发生在经过化学和热处理的多孔生物活性钛实验组中,此项研究表明未复合成骨细胞及骨诱导物质的多孔生物活性钛经化学和热处理后,同样拥有骨诱导活性。除钛之外,钽也已在临幊上被用于骨缺损修复、股骨柄假体制造等,并取得了良好的效果^[21-22]。虽然其骨诱导性目前尚未报道,但Wang等^[23]将纳米碳管薄膜通过氧化钽涂层处理,结果显示氧化钽涂层良好地改善了材料的耐腐蚀性、生物相容性和体外成骨潜能。金属骨移植材料虽然拥有良好的机械性能,但仍存在一些缺陷,如多孔金属材料缺乏组织粘附性,可能会导致移植手术失败;另外由于孔隙度的增加,金属呈高表面积状态,金属腐蚀增加,积累产生的金属离子则会增加其毒性风险等。

人工合成骨替代材料模拟人体骨组织结构,具备良好的生物相容性、骨传导性及机械性能且来源丰富,解决了天然骨替代材料取材有限、可塑性欠佳,制作工艺不统一等问题,但此类材料骨诱导性相对天然骨替代材料较低,降解速率不可控,降解产物对机体存在一定影响等,这些都是仍需解决的问题。

3 复合骨替代材料

单种材料作为骨替代材料使用有一定的利弊,而通过和另一种材料复合,能使两种材料的性

能互补,以达到良好的成骨效果。使用具有良好生物相容性、骨传导性及骨诱导活性的金属进行涂层的陶瓷类骨替代材料是其中研究最多的。Danoux等^[24]将PLA/HA(Hydroxyapatite)复合物和单纯PLA分别植入狗的非骨性组织中,观察发现,植入PLA/HA复合物的所有实验动物均产生异位成骨现象,而PLA没有,此项研究表明PLA/HA复合物具有一定骨诱导活性。

目前在骨替代材料中复合BMPs等生长因子、骨代谢刺激因子及干细胞,在增加材料骨诱导性方面取得了令人满意的效果。郭毅等^[25]使用氟化物复合珊瑚骨羟基磷灰石(coral hydroxyapatite,CHA)观察其兔颅面成骨效应,结果表明含氟CHA组新生骨质明显多于CHA组,成骨效应活跃。贾赛雄等^[26]使用Bio-Oss骨粉复合BMP-2和VEGF修复鼠左侧胫骨骨缺损,观察到复合BMP-2和VEGF的Bio-Oss骨粉成骨效果理想,明显优于单纯应用Bio-Oss骨粉。吴珍珍等^[27]将负载人胚胎来源的间充质干细胞的多孔磷酸钙骨水泥复合富血小板血浆植人大鼠颅骨圆形缺损,观察到此种材料对的成骨有促进作用。

此类材料综合了天然骨替代材料和人工合成骨替代材料的优点,能够通过几种材料复合从而调节材料的骨传导性能、骨诱导性能、成骨性能以及生物降解性能、机械性能等。骨替代材料中复合BMPs等生长因子来治疗骨缺损,目前部分已使用于临床治疗中。尽管不同材料的复合能够产生一定的骨诱导活性,但产生的活性也是有限的,因此,如何增加材料的骨诱导性成为必不可少的研究内容。此外,如何处理复合所使用的几种材料的缺点、材料复合比例、材料合成制作难度、材料有效性不稳定、复合所需生长因子浓度的要求以及长期效果如何等,这些问题也亟待更多研究予以解决。

4 小结

植骨材料目前已广泛应用于修复由外伤肿瘤等引起的骨缺损,在过去的数年中,植骨材料已不仅仅是简单的支架材料还具备使细胞生长分化成为成骨细胞的潜能。公认的定义中,理想的支架材料应具备3个特点,①有骨传导性,能够让细胞和血管长入;②有骨诱导潜能,能促使间充质细胞分化形成成骨细胞;③成骨性,即有骨祖细胞,能够形成新骨。自体骨因为拥有以上3个特征,被认为是骨移植材料的金标准,但是也存在一些缺陷,



因此一些骨替代材料相继被提出,如脱矿冻干骨,异种骨如Bio-oss,还有一些人工合成材料,如羟磷灰石,高聚物,磷酸三钙还有生物活性玻璃陶瓷等,但是这些材料大多没有成骨性和骨诱导性,只有骨传导性,而且只能通过添加一些重组生长因子来提供其骨诱导活性。为了最大限度地提高骨诱导材料的潜力,在最大限度地利用这些生物材料以生产出更优质的下一代创新的生物材料,学者Miron等^[28]将Urist的定义精化,提出3个拥有骨诱导性材料的原则:①对间充质细胞有趋化性(各种生长因子PDGFs、BMPs等的存在被证明有此作用);②能诱导未分化的间充质细胞分化成为成熟的成骨细胞(如能够激活RUNX2等转录因子,促使细胞分化,BMP在激活通路中起重要作用);③植入非骨组织部位能够异位成骨(有些能够聚集间充质细胞的因子不能异位成骨,如血小板生长因子)。虽然,目前大多数研究表明骨替代材料的骨诱导性与其化学组成和结构有关,但如何达到骨替代材料最优骨诱导活性的化学组成、孔隙率和形状等还需要更多研究来予以探索。自体骨移植材料一直是骨移植的金标准,改进骨替代生物材料使其与自体骨具有更加相似的性能仍是需要重点研究的方向。

参考文献

- [1] Urist MR. Bone: formation by autoinduction[J]. Science, 1965, 150 (3698): 893-899.
- [2] 陈平. 不同方法制备的DDM异位成骨的实验研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2013.
- [3] 张鸣, 李翔. 脱钙骨基质的临床应用与研究进展[J]. 医学综述, 2013(14): 2540-2543.
- [4] Liu Q, Ma Y, Wang J, et al. Demineralized bone matrix used for direct pulp capping in rats[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e172693.
- [5] 叶蜀新, 谢小平, 江伟, 等. 脱钙牙基质在骨修复中的应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2002, 16(05): 348-350.
- [6] Karfeld - Sulzer LS, Weber FE. Biomaterial development for oral and maxillofacial bone regeneration[J]. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2012, 38(5): 264.
- [7] Kim Y, Lee J, Um I, et al. Tooth-derived bone graft material[J]. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2013, 39(3): 103-111.
- [8] Liu G, Xu G, Gao Z, et al. Demineralized dentin matrix induces odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells[J]. Cells Tissues Organs, 2016, 201(1): 65-76.
- [9] Koga T, Minamizato T, Kawai Y, et al. Bone regeneration using dentin matrix depends on the degree of demineralization and particle size[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e147235.
- [10] 杨胜银. 脱矿牙本质基质骨诱导性及相关细胞鉴定的实验研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014.
- [11] 熊航. DDM异位成骨过程中BMP-2表达的实验研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2015.
- [12] Kim Y, Lee J, Um I, et al. Guided bone regeneration using demineralized dentin matrix: long-term follow-up[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2016, 74(3): 511-515.
- [13] Kim ES. Autogenous fresh demineralized tooth graft prepared at chairside for dental implant[J]. Maxillofac Plast Reconstr Surg, 2015, 37(1): 8.
- [14] Tansik G, Kilic E, Beter M, et al. A glycosaminoglycan mimetic peptide nanofiber gel as an osteoinductive scaffold[J]. Biomater Sci, 2016, 4(9): 1328-1339.
- [15] Danmark S, Finne-Wistrand A, Albertsson AC, et al. Integrin-mediated adhesion of human mesenchymal stem cells to extracellular matrix proteins adsorbed to polymer surfaces[J]. Biomed Mater, 2012, 7(3): 35011.
- [16] Winter GD. Heterotopic bone formation in a synthetic sponge[J]. Proc R Soc Med, 1970, 63(11 Pt 1): 1111.
- [17] Isama K, Tsuchiya T. Enhancing effect of poly (L-lactide) on the differentiation of mouse osteoblast-like MC3T3-E1 cells[J]. Biomaterials, 2003, 24(19): 3303-3309.
- [18] Kohn DH, Sarmadi M, Helman JI, et al. Effects of pH on human bone marrow stromal cells in vitro: implications for tissue engineering of bone[J]. J Biomed Mater Res, 2002, 60(2): 292-299.
- [19] Cheng H, Jiang W, Phillips FM, et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs)[J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85-A(8): 1544-1552.
- [20] Fujibayashi S, Neo M, Kim H, et al. Osteoinduction of porous bioactive titanium metal[J]. Biomaterials, 2004, 25(3): 443-450.
- [21] Elganzoury I, Bassiony AA. Early results of trabecular metal augment for acetabular reconstruction in revision hip arthroplasty[J]. Acta Orthop Belg, 2013, 79(5): 530-535.
- [22] Molcnik A, Hanc M, Recnik G, et al. Porous tantalum shells and augments for acetabular cup revisions[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2014, 24(6): 911-917.
- [23] Wang N, Li H, Wang J, et al. Study on the anticorrosion, biocompatibility, and osteoinductivity of tantalum decorated with tantalum oxide nanotube array films[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2012, 4(9): 4516-4523.
- [24] Danoux CB, Barbier D, Yuan H, et al. In vitro and in vivo bioactivity assessment of a polylactic acid/hydroxyapatite composite for bone regeneration[J]. Biomatter, 2014, 4(1): e27664.
- [25] 郭毅, 周磊, 谢建雅. 氟化物Y500R珊瑚骨羟基磷灰石复合人工骨在兔颅面成骨效应的实验研究[J]. 口腔疾病防治, 2016, 24(12): 695-700.
- [26] 贾赛雄, 杜水红, 欧春培, 等. Bio-Oss骨粉复合BMP-2及VEGF修复大鼠胫骨缺损的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(5): 349-352.
- [27] 吴珍珍, 包崇云, 李明政, 等. 载有人胚胎干细胞的多孔磷酸钙骨水泥与富血小板血浆复合后修复大鼠骨缺损的实验研究[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2017(1): 6-10.
- [28] Miron RJ, Zhang YF. Osteoinduction: a review of old concepts with new standards[J]. J Dent Res, 2012, 91(8): 736-744.

(编辑 罗燕鸿, 谢立本)