

# 人体硬组织替代材料的研究进展\*

郑学斌<sup>†</sup> 刘宣勇 丁传贤

(中国科学院上海硅酸盐研究所 上海 200050)

**摘要** 硬组织(骨、牙等)损伤或病变是临床上常见的事件,如果损伤或病变严重到无法进行药物治疗的程度,需要采取硬组织替代材料进行修复或置换。文章对人体硬组织替代材料的类型、力学性能及生物学性能等方面进行了综述,并指出了硬组织替代材料的发展方向。

**关键词** 生物材料,硬组织替代,生物陶瓷

## PROGRESS IN HARD HUMAN TISSUE REPLACEMENT IMPLANTS

ZHENG Xue-Bin<sup>†</sup> LIU Xuan-Yong DING Chuan-Xian

(Shanghai Institute of Ceramics, Shanghai 200050, China)

**Abstract** Damage or disease of hard tissue (bone, teeth, etc.) are common clinical cases. Hard tissue repair or replacement is necessary when the damage or disease is too serious to be medicated. The types, mechanical properties and biological properties of hard tissue replacement implants are reviewed, and future development directions discussed.

**Key words** biomaterials, hard tissue replacement, bioceramics

生物医用材料的研究与开发对国民经济和社会的发展具有十分重要的意义。近三十年来,生物医用材料的研究与开发取得了令人瞩目的成就,使得数以百万计的患者获得康复,大大提高了人类的生命质量。随着科学技术的发展和人口老龄化,以及工业、交通、体育等导致的创伤增加,人们对生物医用材料及其制品的需求越来越大<sup>[1]</sup>。

硬组织材料是生物医用材料的重要组成部分,在人体硬组织(骨、牙等)的缺损修复及重建已丧失的生理功能方面起着重要的作用。1999年,全球生物材料及其制品销售额1000亿美元,其中硬组织生物材料占1/5。根据民政部门报告,我国骨缺损患者近300万,牙缺损患者人数达总人数的1/3到1/5<sup>[2]</sup>。以人工关节为例,目前国内人工关节置换手术35000例/年,年销售额2.5亿人民币/年。随着经济的稳定发展、健康观念的更新进步,关节置换率将以每年约15%—20%的速率递增,最终达到100万例/年的水平。也就是说,人工关节产品在中国有一个80亿人民币/年的潜在市场。随着我国人口的老龄化和人们生活质量的提高,预计10年内我国种植牙

可达到200万颗/年,如以每颗种植牙500元计,市场价值约为10亿人民币/年。从以上统计数据我们可以看出,硬组织替代材料有一个庞大的市场。目前,对硬组织替代材料的研究已经受到广泛关注,发展了金属、高分子和陶瓷等三类硬组织替代材料,并将仿生、纳米、复合材料以及组织工程等先进的技术应用于硬组织替代材料领域的研究。

## 1 人体硬组织结构

为了制备和研究生物医用材料,了解人体硬组织的物理、化学及力学性能非常重要。就根本而言,替代材料的各方面性能应该尽量接近人体本身固有硬组织的性能指标,才能更好地满足人体的需要。人体硬组织材料(特别是骨、牙齿),基本上是结构复杂的陶瓷-有机物复合体。

\* 国家自然科学基金(批准号50102008)资助项目

2002-09-04收到初稿,2002-11-28修回

<sup>†</sup> 通讯联系人, E-mail: xzbzheng@sh163.net

## 1.1 骨

骨的非细胞结构包含三个主要部分:胶原(质量百分数为20%)、羟基磷灰石(HA,质量百分数为69%)和水(质量百分数为9%)。另外还有少量的有机物质,如蛋白质、聚糖、脂类等。以微纤维形式存在的胶原是骨的基质,也是骨具有良好韧性的主要原因。胶原纤维的尺寸约为100—2000nm。HA(通常是含碳的磷灰石)晶体紧密而规律的排列在胶原基体中,使骨具有一定的硬度。HA呈厚板状或细长的杆状结晶,长度约为40—60nm,宽度约20nm,厚度仅为1.5—5nm。HA晶体沿胶原纤维呈平行排列,方向与纤维的长轴一致。胶原纤维在骨板中沿哈佛氏管呈螺旋状排列。虽然骨的构成是常见的胶原纤维和HA,但是由于这两种物质形成了复杂而规律的三维结构,使得骨骼具有断裂韧性强、弹性模量低、硬度适中等特点。

## 1.2 牙齿

牙齿是人体中最坚硬的器官,由牙冠、牙颈和牙根三部分组成。牙冠最外层部分是极为坚硬的牙釉质,主要由HA组成(质量百分数为97%)。牙冠中的HA晶体呈杆状或棱柱状,约25nm厚,40—120nm宽,160—1000nm长。由于HA在牙冠中沿牙齿纵向平行排列,如同一束捆绑的筷子,因此极为耐磨。牙根周围包裹一层牙骨质,根植于上颌骨和下颌骨的牙槽中,与坚韧的结缔组织牙周膜紧密结合。牙骨质的厚度从牙颈处的20—50 $\mu\text{m}$ 逐渐增大到底根部的150—200 $\mu\text{m}$ 。牙骨质成分的一半是无机物,另一半是有机物和水。牙齿每天需要在20MPa的压力下工作大约3000次,而除了出现细微的磨损外不能出现疲劳破坏,这对牙齿来说是非常苛刻的,要求牙齿具有极为出众的力学强度。

## 2 现有的硬组织替代材料

作为硬组织替代材料,在力学性能和生物学性能方面要尽量与硬组织相似。现有的硬组织替代材料主要有金属材料、高分子材料、陶瓷材料以及它们的复合材料。

### 2.1 金属硬组织替代材料

生物医用金属材料是最常用的骨替代材料之一,主要用于整形外科和牙科领域。医用金属材料常作为受力器件植入体内,如人工关节、人工椎体、骨折内固定钢板、骨钉、牙种植体等。金属骨替代材料的选择标准应是:引起的生物反应最小。由于力学和

环境的共同要求,用于骨和关节重建的金属主要有不锈钢(铁基)、钴基合金和钛基材料。其中钛及其合金具有优良的机械性能和良好的生物相容性,得到最为广泛的应用<sup>[3]</sup>。

### 2.2 高分子硬组织替代材料

高分子材料在硬组织替代领域最早应用于骨骼。第一例应用高分子材料是以聚甲基丙烯酸甲酯作头盖骨。现在,尼龙、聚酯、聚乙烯、聚四氟乙烯都已成功地用作人工骨骼材料。

高分子材料在人工关节方面的应用亦较多,如髋关节、膝关节、肘关节、肩关节、腕关节、指关节等,其中以髋关节和膝关节承受的力最大。1963年出现了第一例金属股骨头-聚四氟乙烯髋臼人工关节,开始了高分子人工关节的时代。近年来,人工关节大多是以不锈钢、钛合金、陶瓷等高强度材料制作,以高分子材料为臼配合而成。较理想的高分子材料是耐磨性优异的超高相对分子质量聚乙烯(UHMWPE),相对分子质量约300万,其砂磨损率仅是高密度聚乙烯和尼龙的1/5—1/10,摩擦系数远远小于不锈钢。

有机骨水泥是一类传统的骨用粘合剂,1940年已用于脑外科手术,几十年来一直受到医学界和化学界重视。骨水泥由单体、聚合物微粒(150—200 $\mu\text{m}$ )、阻聚剂、促进剂等组成。骨水泥应用中存在聚合热、单体毒性、组织反应等问题,一直为研究者所关心,并致力于发展新型有机骨水泥。

### 2.3 陶瓷硬组织替代材料

生物陶瓷是生物医用材料的重要组成部分,在人体硬组织的缺损修复及重建已丧失的生理功能方面起着重要的作用。几十年来,生物陶瓷的研究和应用取得了很大的进展,已从短期替换和填充,发展为永久性牢固填入,从生物惰性材料发展到生物活性材料、生物可降解材料及多相复合材料。生物陶瓷材料已广泛用于人工牙齿(根)、人工骨、人工关节和人工眼等。根据生物陶瓷骨替代材料在人体内引起的组织-材料反应情况,可将他们分为生物惰性陶瓷、生物活性陶瓷和生物降解陶瓷三类,见表1。

#### 2.3.1 生物惰性陶瓷材料

生物惰性陶瓷是指化学性能稳定并与机体组织生物相容性好的陶瓷材料。从材料的结构来看,其化学键较强,具有比较高的机械强度和耐磨损性能,可以应用于各种人工关节、人工骨和人工齿根。目前应用和研究的生物惰性陶瓷主要有多晶氧化铝、单晶氧化铝、氧化锆、热解碳等材料。这类材料的特点是

机械强度良好,但是不具生物活性,与体内组织之间主要依靠形态结合,种植体与生物基体间往往形成一定厚度的纤维组织。

表1 生物陶瓷骨替换材料的组织附着类型

生物陶瓷类型	组织附着类型和特点	实例
生物惰性陶瓷	形态结合 耐腐蚀、耐磨损、不降解、不变质,种植体与生物机体之间形成一定厚度的纤维组织。	氧化铝、氧化锆、氧化钛、氮化硅
生物活性陶瓷	生物活性结合 在体内有一定的溶解,部分参与体内的新陈代谢,对骨细胞生长有一定的引导诱发作用,能促进缺损骨组织的修复。	生物活性玻璃、HA陶瓷
生物降解陶瓷	组织替换 在体内的溶解度较大,其溶解产物进入体液后,随血液循环参与机体的新陈代谢,被机体组织所吸收利用,在种植体的部位重新生长出新的骨组织。	磷酸钙陶瓷等

### 2.3.2 生物活性陶瓷材料

生物活性陶瓷材料主要有生物活性玻璃、生物活性玻璃陶瓷、HA等。1969年,美国佛罗里达大学的 Hench L 教授发现一定组成的玻璃、陶瓷、玻璃陶瓷和复合材料能与骨组织形成紧密的结合。某些特殊组分的生物玻璃既能同骨组织结合又能同软组织结合。在此基础上,一种名为 45S5 的生物玻璃成功地应用于人体硬组织的修复<sup>[4]</sup>。生物活性玻璃主要用于骨缺损的修复和替换,但由于其机械强度低,仅能用于承力不大的体位,如牙小骨、指骨以及药物送达和缓释载体等。

为了提高生物玻璃的机械强度、化学稳定性和改善脆性,人们发展了多种生物活性玻璃陶瓷,主要有 Ceravital 微晶玻璃、可切削微晶玻璃和 A-W 玻璃陶瓷等,并相继在临床上进行了应用。Ceravital 微晶玻璃的组分变化范围较宽,不同的组成可以得到不同晶体组成的微晶玻璃<sup>[5]</sup>。这种微晶玻璃的机械力学性能不太理想,不能直接用于承受载荷的场合。可切削微晶玻璃的结晶相主要是各种类型的云母晶体,这种微晶玻璃获得了优良的机械加工性能。它们产生于  $\text{SiO}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3 - \text{MgO} - \text{Na}_2\text{O} - \text{K}_2\text{O} - \text{F} - \text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$  系玻璃,是一种磷硅酸盐玻璃。将配料熔成玻璃后,在一定的热处理制度下,可获得含有云母及

磷灰石晶体的微晶玻璃<sup>[6]</sup>。可切削微晶玻璃在临床上有一定的应用,在骨科和头颈外科中被用作骨置换材料和骨填充材料,如人工听小骨、人工齿根等。A/W 微晶玻璃最早由 Kokubo 等人制得<sup>[7]</sup>。这种玻璃是  $\text{CaO} - \text{MgO} - \text{SiO}_2 - \text{P}_2\text{O}_5$  系玻璃,其基质是磷硅酸盐玻璃。A/W 微晶玻璃具有较好的机械力学性能,其抗折强度、抗压强度、硬度和断裂韧性已经超过了人体皮质骨,可替代自体骨组织。由于它优良的机械力学性能与生物活性,A/W 玻璃已在临床上推广使用,主要用于骨的填充、修复以及置换。

HA 是目前研究较多的一种生物活性材料。它是人体骨骼组织主要的无机成分,含有人体组织所必需的钙和磷元素。植入体内后,在体液的作用下,钙和磷会游离出材料表面,被机体组织所吸收,并形成新的组织。世界各国都对 HA 材料进行了广泛的基础和临床应用研究。

生物陶瓷材料具有良好的耐腐蚀性和优良的生物相容性,但陶瓷材料强度低、韧性差,在生理环境中易疲劳、破坏。因此,采用不同工艺方法将生物陶瓷涂覆在金属基体表面,能充分发挥两类材料的优点,以满足承载硬组织替代材料的临床应用需要。制备生物陶瓷涂层的方法很多,由于生物陶瓷涂层材料有较高的熔点,通常人们大多采用热喷涂、气相沉积和高温熔烧等高温工艺。其中等离子喷涂技术以其工艺简单和易于产业化而成为应用较为广泛的生物陶瓷涂层制备技术。在钛合金表面制备的等离子喷涂 HA 涂层同烧结 HA 块体材料相比,克服了 HA 材料的脆性,充分发挥了钛合金材料强度高、韧性好的特点,提高了材料的承载和抗冲击能力,已在临床上得到广泛应用<sup>[8]</sup>。

但是等离子喷涂 HA 与钛合金基体的结合强度并不高,这主要是由于 HA 的热膨胀系数( $13.3 \times 10^{-6}/\text{K}$ )与钛合金基体的热膨胀系数( $8.4-8.8 \times 10^{-6}/\text{K}$ )相差较大,导致涂层与基体的界面处存在很大的残余热应力。研究制备兼具优良生物活性和高结合强度的生物活性涂层已经成为该领域的重要课题。中国科学院上海硅酸盐研究所最近研制的新型涂层——硅灰石和硅酸二钙等涂层,有望解决这个问题<sup>[9,10]</sup>。这两种涂层的结合强度均高达 40 MPa,约为 HA 涂层的三倍。试验表明,硅酸二钙涂层在模拟体液中浸泡后,表面首先形成富硅层,然后引发碳酸羟基磷灰石(CHA层,亦即类骨磷灰石层)的形成,见图 1(a)。类骨磷灰石层的形成正是涂层具有生物活性的标志之一。成骨细胞培养试验显示,

成骨细胞能在硅酸二钙涂层表面正常攀附生长,并分化繁殖,以致形成层状结构完全覆盖涂层表面,见图1(b),表明涂层具有良好的生物相容性.硅灰石具有与硅酸二钙类似的生物活性和生物相容性.

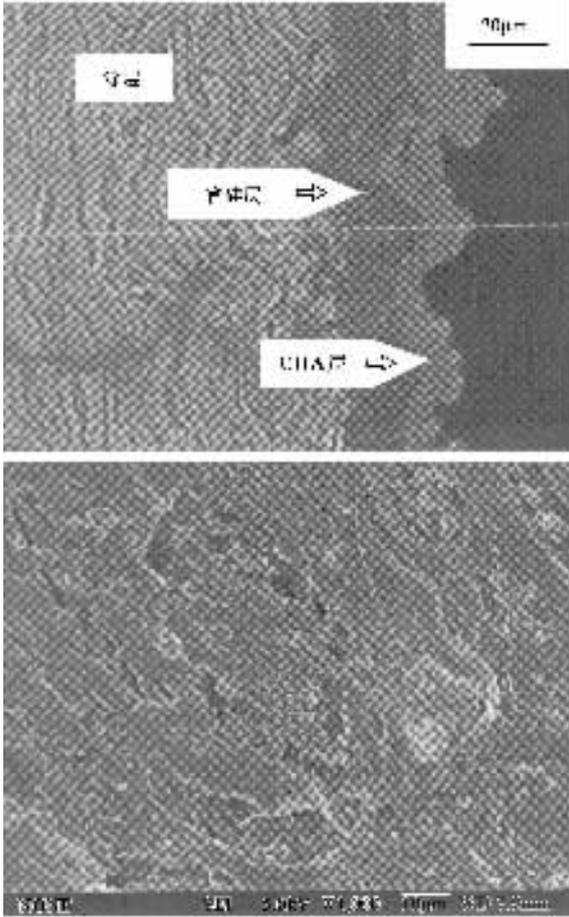


图1 硅酸二钙涂层的SEM照片

- (a) 硅酸二钙涂层在模拟体液中浸泡2天后的截面形貌;
- (b) 成骨细胞在硅酸二钙表面培养4天后的形貌

### 2.3.3 生物降解陶瓷材料

早在1920年,人们就试图用一种骨置换材料,让它能诱发机体骨组织的生长,而材料本身可以被机体组织所吸收.这个过程是一个材料的降解过程,因此称这类材料为生物降解材料.它们一般是钙的各种盐类,现有的生物降解陶瓷材料主要有石膏、磷酸钙陶瓷、磷酸钙骨水泥、硫酸钙等.

## 3 硬组织替代材料发展热点

### 3.1 仿生材料

近20年来,试图仿制天然生物材料、利用生物学原理设计和制造仿生物的材料已成为生物材料研究领域极为活跃的前沿研究方向.这种参照生命系

统的式样和器官材料的规律而设计制造的人工材料即为仿生材料.目前人们已成功地把木、骨、韧带、贝壳等的结构应用到聚合物和复合材料方面,从而获得相似的力学性能.生物仿生材料学已成为一门新兴的交叉学科,包括了材料科学与工程、分子生物学、生物化学、物理学及其他学科内容.

仿生材料的研究综合说来有这样几个方面:符合材料界面的仿生设计;分形结构模拟;仿生螺旋增韧作用;仿生愈合与自愈抗氧化等.如麻省理工学院 David Tirrell 利用基因组装具有新颖性质的化学单元,然后通过细菌的作用制造生物模拟聚合物;用于系统研究蛋白质水合相互作用的弹性蛋白质仿膜材料;用气相生长法制备树根状仿生碳纤维;仿骨哑铃型碳化硅晶须的制备和增塑效应;自愈抗氧化/碳复合材料的研究.

植物四君子之一的竹材是近年来受到广泛关注的天然生物材料.其仿生学模型被设想是由两层成螺旋状缠绕的纤维组成,它的拉伸强度和密度曲线是在径向上变化的,同其他生物材料相比,其弹性模量与人骨十分接近,经过表面修饰后的竹材可用于矫形术和人工骨的仿制.经磷酸酸化和预钙化处理,在模拟体液中竹表面可形成类骨磷灰石,使其具有生物活性<sup>[11]</sup>.

HA陶瓷具有良好的生物相容性和生物活性,能与活性骨形成化学结合,但它是脆性材料,限制了在承载条件下的应用.近年来发展起来的仿生法模仿了自然界生理磷灰石的矿化机制,使磷灰石层在类似于人体环境条件的水溶液中自然沉积出来<sup>[12]</sup>.这种磷灰石层具有如下的优越性:(1)成分更接近于人体骨无机质,可望具有高的生物相容性和骨结合能力;(2)可在低温下工作,为共沉积蛋白质等生物大分子提供了可能性;(3)可在形状复杂和多孔的基体上形成均匀的涂层.

### 3.2 纳米技术的应用

纳米技术是20世纪90年代以来得到迅速发展的崭新的研究领域,由于纳米材料具有表面效应、小尺寸效应及量子效应等独特的性能,使纳米材料呈现出广阔的应用前景.近年来,纳米技术在生物材料领域的应用已经受到关注.其实在自然界中,天然纳米材料早就存在,自然界的蛋白质就有许多纳米微孔.人类的骨骼和牙齿就是由天然无机高分子构成的连续相和弥散于其基质中的HA纳米晶粒所组成的复合材料.

纳米陶瓷在人工骨、人工关节、人工齿等硬组织

替代材料制造及临床应用领域有广阔的应用前景。英国的 Bonfield 成功地合成了模拟骨骼亚结构的纳米物质,该物质有望取代目前骨科常用的合金材料。它的主要成分是与聚乙烯混合和压缩后的 HA 网,其物理性能正好符合理想的骨骼替代物的模数匹配,而且不易骨折,并能与正常骨组织连接紧密。四川大学用硝酸钙、磷酸铵为原料,二甲基甲酰胺为分散剂,在常压下制备出晶体结构类似于骨组织的纳米级 HA 针状晶体,可用于骨组织修复。Luo 等用原硅酸四乙酯在氢氟酸催化下,经 sol-gel 法制得纳米孔结构的  $\text{SiO}_2$ ,再用四甘醇二甲基丙烯酸酯(TEGDMA)经光引发原位聚合制得  $\text{SiO}_2$ /PTEGDMA 纳米复合材料,比传统的牙科用复合材料具有更优异的耐磨性及韧性<sup>[13]</sup>。有人制备了纳米 HA/ $\text{ZrO}_2$  复合材料,其硬度、韧性等综合性能可达到甚至超过骨骼的相应性能。通过调节  $\text{ZrO}_2$  含量,可使该纳米复合人工骨材料具有优良的生物相容性。美国 Arizona 材料实验室和普林斯顿大学的研究人员用聚二甲基丙烯酸酯、聚偏氟乙烯和钛盐作原料,应用 sol-gel 工艺合成纳米  $\text{TiO}_2$ /聚合物复合材料,用其作人工骨,其强度和韧性等力学性能与人体骨相当。

传统的氧化物陶瓷是一类重要的生物医用材料,但是普通陶瓷由于工艺上的原因,很难避免材料的脆性等问题。纳米陶瓷由于晶粒尺寸很小,材料中的内在气孔和缺陷尺寸大大减少,材料不易造成穿晶断裂,有利于提高材料的韧性和强度,而随着晶粒尺寸变小同时又使晶界数量大大增加,有助于晶粒间的移动,这使纳米陶瓷表现出独特的超塑性。

此外,利用纳米碳材料制作的人工骨、人工关节、人工齿、人工肌腱,在强度、硬度、韧性等性能上得到显著提高。随着纳米技术的应用,生物玻璃的强度和韧性也得到不同程度的提高。

### 3.3 复合材料

生物医用复合材料根据应用需要进行设计,由基体材料与增强材料或功能材料组成。常用的基体材料有医用高分子、医用碳素材料、生物玻璃、玻璃陶瓷、磷酸钙基生物陶瓷、医用不锈钢、钴基合金等医用金属材料,增强材料有碳纤维、不锈钢或钴基合金纤维、生物玻璃陶瓷纤维、陶瓷纤维等纤维增强体,另外还有氧化锆、磷酸钙基生物陶瓷、生物玻璃陶瓷等颗粒增强体。

30% HA 与 70% 磷酸钙(TCP)在 1150 °C 烧结,其平均抗弯强度达 155MPa,优于纯 HA 和 TCP 陶瓷,研究发现,HA-TCP 致密复合材料的断裂主要

为穿晶断裂,其沿晶断裂的程度也大于纯单相陶瓷材料<sup>[14]</sup>。当 HA 粉末中添加 10%—50% 的  $\text{ZrO}_2$  粉末时,材料经 1350—1400 °C 热压烧结,其强度和韧性随烧结温度的提高而增加,添加 50%  $\text{ZrO}_2$  的复合材料,抗折强度达 400MPa,断裂韧性为 2.8—3.0  $\text{MPa} \cdot \text{m}^{-1/2}$ 。晶须和纤维是一种有效的增韧补强材料,目前用于补强医用复合材料的主要有:SiC、 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{ZrO}_2$ 、HA 纤维或晶须以及 C 纤维等, SiC 晶须增强生物活性玻璃陶瓷,复合材料的抗弯强度可达 460MPa,断裂韧性达 4.3  $\text{MPa} \cdot \text{m}^{-1/2}$ ,其韦布尔系数高达 24.7,成为可靠性最高的生物陶瓷基材料之一。磷酸钙系生物陶瓷晶须或纤维同其他增强材料相比,不仅不影响材料的增强效果,而且由于其具有良好的生物相容性,与基体材料组分相同或相近,不会影响到生物材料的性能。HA 晶须增韧 HA 复合材料的增韧补强效果同复合材料的气孔率有关,当复合材料相对密度达 92%—95% 时,材料的断裂韧性可提高 40%<sup>[15]</sup>。

生物陶瓷增强聚合物复合材料主要有:HA、AW 玻璃陶瓷、生物玻璃等增强高密度聚乙烯(HDPE)和聚乳酸等高分子化合物。HDPE-HA 复合材料随 HA 掺量的增加,其密度也增加,弹性模量可从 1GPa 提高到 9GPa,但材料从柔性向脆性转变,其断裂形变可从大于 90% 下降至 3%,因此可通过控制 HA 含量调整和改变复合材料的性能。HA 增强 HDPE 复合材料的最佳抗拉强度可达 22—26 MPa,断裂韧性达  $2.9 \pm 0.3 \text{ MPa} \cdot \text{m}^{-1/2}$ 。由于该复合材料的弹性模量处于自然骨杨氏模量范围之内,因此不仅具有良好的生物相容性,而且具有极好的力学相容性。AW 玻璃陶瓷和生物玻璃增强 HDPE 复合材料具有与 HA 增强 HDPE 复合材料相似的力学性能和生物学性能。

### 3.4 骨组织工程

组织工程学是近年来发展起来的一门新兴学科,应用生物学和工程学的原理研究开发能够修复、维持或改善病损组织功能的生物替代物。方法是体外分离、培养细胞,将一定量的细胞种植到具有一定空间结构的三维支架上,然后将此细胞-支架复合物植入体内或体外继续培养,通过细胞间的相互粘附、增殖和分化,分泌细胞外基质,从而形成具有一定结构和功能的组织或器官。目前,应用组织工程方法研究制备出人工骨、软骨、皮肤、肌腱、血管甚至人工胰、人工肝等,其中骨组织工程研究进展较快,已经利用组织工程化骨修复骨缺损取得成功<sup>[16]</sup>。

将组织工程化骨组织应用于骨缺损的修复重建,较现行诸多方法有着显著的特点(1)采用自体组织细胞培养后移植,避免了异体组织移植中免疫排斥反应(2)不受供体来源的限制,避免了自体组织移植中供区的损伤、感染和术后并发症的发生;(3)人工生物材料的形状、大小可根据不同组织及实际需要而设计和塑形,不受供体形状的限制。骨组织工程的最终目的就在于提供一种理想的来源广泛、应用简便、疗效确定的生物活性骨组织。

种子细胞是形成组织工程化骨组织的基本要素之一。骨组织工程研究对于种子细胞的要求主要为:(1)适合临床需要,即来源广泛、取材简便、创伤小;(2)具有明确形成骨组织的能力;(3)能够经过多次传代达到所要求的细胞数量,同时保持其成骨表型。成骨细胞的来源主要包括自体或异体的骨组织、骨膜、组织干细胞以及胚胎干细胞。

在骨组织工程中,细胞外基质替代物(即种子细胞的支架材料)的选择十分重要。骨组织工程支架材料不仅影响种子细胞的生物学特性和培养效率,而且决定移植后能否与受体很好地适应并结合在一起,从而发挥其修复骨缺损的作用。因而在骨组织工程的研究中,寻找理想的支架材料是一大热点。目前骨组织工程支架材料主要有两类:一类是人工合成材料,采用人工技术加工合成。如钙磷陶瓷、生物活性玻璃、聚乳酸、聚羟基乙酸等。另一类是天然生物衍生材料,由天然生物组织经一系列理化方法处理而得,如天然骨、胶原、珊瑚等。Yoshikawa等将鼠骨髓成骨细胞与多孔HA体外复合培养2周后植入鼠皮下,一周后即有新骨生成,以后逐渐增多<sup>[17]</sup>。在此基础上,Bruder等将骨髓成骨细胞接种于多孔钙磷陶瓷上来修复21mm长的狗肌骨节段性缺损,16周时可见植入体与宿主骨融合在一起,使骨缺损得以修复。Arnaud等采用天然珊瑚骨携带骨髓成骨细胞和骨形态发生蛋白(BMP)来修复鼠的颅骨缺损,亦取得良好效果<sup>[18]</sup>。

## 4 结语

硬组织替代材料的研究和应用已取得很大进

展,未来新型材料的研究也越来越受到生物医用材料学界的重视。预计在不久的将来,应用仿生技术、纳米技术、复合技术以及组织工程研制的新一代硬组织材料,将会在力学相容性和生物相容性上更加与人体固有硬组织接近,满足人们对医用材料日益提高的使用要求。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] 李世普编著.生物医用材料导论.武汉:武汉工业大学出版社,2000.1 [ Li S P. Introduction of Biomedical Materials. Wuhan: Wuhan Industrial University Press, 2001. 1 (in Chinese) ]
- [ 2 ] 张亚平,高家诚,王勇.世界科技研究与发展,2000,22(1):47 [ Zhang Y P, Gao J C, Wang Y. Research and Development of World Science and Technology, 2000, 22(1):47 (in Chinese) ]
- [ 3 ] Okazaki Y, Rao S *et al.* Biomaterials, 1998, 19:1197
- [ 4 ] Larry L H, Orjan A. Bioactive Glass. In: Larry L H, June W ed. An Introduction to Bioceramics. New Jersey: World Scientific, 1993. 41
- [ 5 ] Bromer H, Pfeil E, Kas H H. German Patent 2323100, 1973
- [ 6 ] Wang P, Vogel J, Horn L. Silic. Incl., 1990, 7—8: 231
- [ 7 ] Kokubo T, Ito S, Sakka S *et al.* J. mater. Sci., 1986, 21: 536
- [ 8 ] Suchanek W, Yoshimura M. J. Mater. Res., 1998, 13: 94
- [ 9 ] Liu X Y, Ding C X. J. Biomed. Mater. Res., 2002, 59(2):259
- [ 10 ] Liu X Y, Tao S Y, Ding C X. Biomaterials, 2002, 23(3): 963
- [ 11 ] Li S, Liu Q *et al.* J. Mater. Sci.: Mater in Med., 1997, 8(9): 543
- [ 12 ] Wen H B, Liu Q *et al.* J. Mater. Sci.: Mater. Med., 1998, 9(3):121
- [ 13 ] Luo J H, Lannutti J J *et al.* Dental Mater., 1998, 14(1): 29
- [ 14 ] Koji Ioku, Kazumichi Yanagisawa *et al.* Siomedical Materials and Engineering, 1994, 3(3):137
- [ 15 ] Kikuchi M, Suetsugu Y, Tanaka J *et al.* J. Am. Ceram. Soc., 1997, 80(11):2805
- [ 16 ] Larry L Hench, Julia M Polak. Science, 2002, 295:1014
- [ 17 ] Yoshikawa T, Ohgushi H, Tamai S. J. Biomed. Mater. Res., 1996, 32(3):481
- [ 18 ] Arnaud E, De Pollak C, Meunier A *et al.* Biomaterials, 1999, 20(20):1909