

骨缺损修复材料的研究进展

曹国定^{1,2},裴豫琦¹,刘军²,李鹏^{1,2},刘鹏^{1,2},李旭升²

(1.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000;2.中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院,甘肃 兰州 730050)

【摘要】 在骨缺损修复治疗中,需要植入骨支架材料以恢复损伤处相应的组织结构。目前,用于骨缺损的修复材料主要有自体骨、同种异体骨、金属材料、生物陶瓷、高分子材料及各种复合材料。不同材料在骨修复中均展示出强大的重建能力,然而临床中理想的骨植入物依然较少,水平参差不齐,除自体骨外,其他材料用于骨缺损修复中尚无法同时具备良好的生物相容性、骨形成、骨传导和骨诱导等性能。结合材料学最新进展技术和临床应用效果,笔者认为添加中药、组织细胞、细胞因子、微量元素等物质的复合材料及用增材制造技术等制备的复合材料具备理想的骨修复性能,对于临床特殊类型的骨缺损修复意义深远。本文参考近年来国内外文献,从自体骨、同种异体骨和人工骨材料的优势、临床选择、缺点及如何改进等方面详细阐述了现阶段骨缺损修复材料在临床应用及基础研究中的现状及前景,以期为临床治疗骨缺损提供理论依据。

【关键词】 骨修复材料; 生物材料; 骨缺损; 骨修复

中图分类号:R683

DOI:10.12200/j.issn.1003-0034.2021.04.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Research progress on bone defect repair materials CAO Guo-ding, PEI Yu-qi, LIU Jun, LI Peng, LIU Peng, and LI Xu-sheng*. *The 940th Hospital Joint Logistics Support Force of Peoples Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu, China

ABSTRACT In the process of repairing of bone defects, bone scaffold materials need to be implanted to restore the corresponding tissue structure at the injury. At present, the repair materials used for bone defects mainly include autogenous bone, allogeneic bone, metal materials, bioceramics, polymer materials and various composite materials. Different materials have demonstrated strong reconstruction ability in bone repair, but the ideal bone implants in the clinic are still yet to be established. Except for autogenous bone, other materials used in bone defect repair are unable to perfectly balance biocompatibility, bone formation, bone conduction and osteoinduction. Combining the latest advances in materials sciences and clinical application, we believe that composite materials supplemented with Chinese medicine, tissue cells, cytokines, trace elements, etc. and manufactured using advanced technologies such as additive manufacturing technology may have ideal bone repair performance, and may have profound significance in clinical repair of bone defects of special type. This article reviewed to the domestic and foreign literature in recent years, and elaborates the current status of bone defect repair materials in clinical application and basic research in regard to the advantages, clinical options, shortcomings, and how to improve the autogenous bone, allogeneic bone and artificial bone materials, in order to provide a theoretical basis for clinical management of bone defects.

KEYWORDS Bone repair materials; Biomaterials; Bone defects; Bone repair

不同类型的骨缺损修复对移植物提出了更高要求。骨缺损中,生物材料是作为组织细胞附着、生长和分化的三维框架。理想的骨修复材料需具备以下条件:(1)生物相容性,移植到体内后不引起免疫排斥。(2)降解性,材料在体内降解最终被自身骨替代,

降解过程中并提供支撑性,充当新骨形成的支架。(3)适当的表面性质和孔隙度,模拟生物骨组织的成分、结构及性能,特定的孔径与孔隙率利于物质交换。(4)骨诱导和骨传导特性,诱导邻近组织间充质细胞分化为成骨细胞或利于邻近骨组织爬行^[1-3]。目前主要的骨移植物材料包括自体骨、同种异体骨、金属材料、生物陶瓷、高分子材料、复合材料^[4-5],寻找理想的修复材料一直是骨科医生面临的难题。骨缺损替代材料研究的方向应为:最小的自体创伤,最大程度模拟生物骨的形态、结构与功能。

1 自体骨

将同一人体的某些骨从一处移向另一处称为自体骨移植。自体骨含有成骨细胞、生长因子、促生长

基金项目:全军后勤科研计划面上项目(编号:CWH17J009);全军医学科技青年培育计划(编号:19QNP047);甘肃省青年科技基金(编号:1606RJYA300);甘肃省卫生行业科研计划项目(编号:GSWSKY2018-21);甘肃省自然科学基金(编号:1606RJZA208);兰州市人才创新创业项目(编号:2019-RC-65)

Fund program:Supported by Military Logistics Research Project (No. CWH17J009)

通讯作者:李旭升 E-mail:xiajie0720@126.com

Corresponding author:LI Xu-sheng E-mail:xiajie0720@126.com

因子及其本身携带的骨膜可刺激间充质细胞的分化与增殖,加速促成骨作用^[6]。自体骨因生物相容性好,成骨能力强,骨诱导、骨传导活性高,被认为是治疗骨缺损的金标准^[7],其供体部位主要来源于髂骨、肋骨、腓骨、胫骨、股骨大转子等。上述自体骨都可作为供骨材料,但髂骨因取骨方便且对供区影响较小、骨诱导作用强、生物学潜能大、无移植排斥反应等优点仍是临床上最主要的供骨材料。Chiodo 等^[8]对比了髂嵴和胫骨近端的骨移植组织学,发现髂嵴比胫骨含有更丰富的活性造血骨髓。自体骨移植可选择皮质骨、松质骨、皮质-松质骨、吻合血管骨、带肌蒂骨瓣、自体骨复合骨髓、自体骨复合骨形态发生蛋白、自体骨复合血管生成因子^[2,9]。松质骨因骨髓丰富使得骨生成、血管形成、抗感染能力强,然而松质骨力学强度逊于皮质骨。皮质骨稳定性好,但血管生成缓慢。皮质-松质骨移植弥补了各自的缺点。松质骨常取自髂嵴,皮质骨取自胫骨前内侧面或腓骨中段。不同供骨区的移植物都有各自的适应证,比如肋骨,肋骨外面被 1 层致密骨包裹,内面为海棉质骨,对于修复四肢负重骨支撑力不够,而适用于修复手或足部短骨缺损、下颌骨缺损及脊柱结核病灶清除后的骨缺损。自体骨移植优势明显,临床应用广泛,但也存在相关并发症,如供区血肿、伤口裂开、供骨区疼痛、皮神经损伤、切口感染等,同时也受到“供量”不足的影响^[9-10]。尽管自体骨数量有限且有供区后遗症,但仍是骨缺损修复的理想材料。

2 同种异体骨

同种异体骨不受形态、大小限制,使用方便,经冻干、辐照或化学处理可降低免疫原性同时又有生物学活性,并有结构类似自体骨、排斥反应轻、不存在自体骨移植后引起的供区损伤等优点^[11]。此外,来源充足,作为修复材料具有较好的强度和结构性能,仍不失为用于修复创伤、感染、肿瘤等原因造成的骨缺损修复的备选材料之一^[7]。张翼等^[12]用同种异体骨重建 21 例四肢恶性骨肿瘤切除后的骨缺损,术后平均随访(29.64±11.22)个月,未发现移植异体骨或假体周围骨折、关节脱位及假体松动等并发症。但同种异体骨移植在移植与免疫、移植与感染等基础理论研究中尚存有争议。此外,同种异体骨移植后无诱导作用,会发生相关并发症,如免疫反应、感染、骨愈合延迟、骨吸收等^[11,13],这可能与同种异体骨的冷冻灭活、内固定选择和宿主免疫性有关^[12]。加压钢板和绝对稳定性比髓内钉和相对稳定性有更低的不愈合率,间隙>2 mm 与不愈合相关,钢板固定的同种异体骨骨折发生率高于髓内固定,这可能与更多的螺丝孔和应力提升有关。用钢板跨越整个移植物可能

会降低骨折的风险,一些研究者甚至主张对接合处或髓内粘连采用双钢板固定^[13]。上述并发症一般不引起严重后果,但干扰骨愈合,影响远期植骨效果。临床医生使用同种异体骨时,注重的是库存骨的有效性、安全性和生物相容性^[9]。同种异体骨移植有可能发生疾病交叉感染,经彻底消毒后又改变了材料的理化性质,应用受到一定限制^[11]。在同种异体材料的处理和保存过程中,如果有效降低抗原性,而又尽可能的保持同种异体材料的生物力学性能和其中的组织细胞活性是今后研究的重点^[13-14]。

3 人工骨材料

理想的人工骨材料具有良好的生物相容性、骨传导性、骨诱导性、降解性等优势,临床常用的人工骨材料有无机骨、有机骨、复合骨材料。无机材料主要有金属、生物陶瓷等,有机材料主要有天然有机高分子和人工合成有机高分子材料。复合材料主要有载入中药的复合人工骨材料,增材制造技术复合人工骨支架,添加细胞因子的复合人工骨,添加组织细胞的复合人工骨,添加微量元素的复合人工骨等。

3.1 无机骨材料

3.1.1 金属材料 金属材料是骨科应用最多的移植物,有足够的耐腐蚀性、机械性和加工性,主要用作人工关节及植入体固件等^[6,15]。金属材料主要有不锈钢、钛及钛合金、钴基合金、镍钛合金等,钛及钛合金是目前运用较为成熟的材料之一^[6,16]。钛金属有优质的生物相容性和力学特性,并且结构与骨组织相似,然而其不耐腐蚀,故需要结合其他技术(如表面涂层等)弥补不足^[2]。近年来,骨小梁金属替代物的出现吸引了诸多学者。骨小梁金属可以在骨缺损中提供结构支撑,并可作为移植手术的替代方法,其弹性类似于骨,平均孔隙度可达 80%,完全互联的孔隙为生物的生长提供通路,且具备多孔涂层表面及良好的生物相容性、耐腐蚀性等优点,植入机体使组织、液体渗入并牢固附着^[16-17]。研究最广的是骨小梁钽金属,其作为假体植入、接骨板等在临床中取得理想效果^[16]。黄明智等^[17]用骨小梁钽金属颈椎间融合器治疗颈椎病患者,与自体骨组、聚醚酮组相比骨小梁钽金属组椎间融合率高,实现颈椎结构重建,并且符合解剖形态学要求,说明骨小梁钽金属颈椎间融合器在颈椎病的治疗中效果理想。然而,普通骨小梁金属垫块外形常与缺损不匹配。安全、有效修复复杂地骨缺损,例如髌臼缺损,实现长效的初始固定和生物学稳定是髌臼缺损需解决的难题^[18]。材料制备技术的发展,增材制造技术运用于骨小梁金属,主要运用于髌关节、膝关节置换^[7]。3D 打印金属骨小梁依据患者情况制造个性化假体柄,力学传导近似人体生

理状态。此外,3D 打印金属骨小梁,使材料的孔隙率控制在 75%~80%,孔径控制在 500~800 μm ,利于组织长入^[15,19]。Wang 等^[20]将 3D 打印钛合金骨小梁金属臼杯应用于髋关节结核的患者,术后 Harris 评分明显高于常规髋关节置换组,短中期预后效果明显提升。张钟元等^[18]在 5 例髋关节翻修患者中使用 3D 打印钛金属骨小梁垫块修复髋臼缺损,平均随访 21 个月,Harris 评分 79.82 ± 8.70 ,临床疗效满意。金属植入物的主要问题是生理环境的腐蚀会改变材料的理化性质使移植物出现松动与损坏,离子水平的提高会对机体产生潜在的毒副作用^[3,16,21]。

3.1.2 生物陶瓷 由金属离子及非金属离子两部分构成的生物陶瓷是生物相容性很好的骨修复材料,其修复作用主要体现在骨传导性,可为新骨的形成提供支架。生物陶瓷主要包括羟基磷灰石、三磷酸钙等^[22]。

(1)羟基磷灰石。人体骨骼主要的无机成分是羟基磷灰石,含量高达 60%。其无毒性、无排斥反应、无致畸性。羟基磷灰石有着良好的骨传导性,可与骨组织形成稳固的化学结合,且抗压强度和弹性模量都比较高,适合作为骨组织替代物^[6,23]。传统的羟基磷灰石具有颗粒较大、不均匀、降解缓慢等缺点,正逐渐被纳米羟基磷灰石所取代^[24]。纳米羟基磷灰石具有更高的可吸收性及生物相容性和促成骨作用^[1-2]。然而降解速度慢、力学性能差、脆性大以致单独应用难以满足骨修复需求^[23,25]。为此,学者们尝试将其他离子加入羟基磷灰石中以改变性能,如锶、镁及硅等^[1,26],虽然能够改善部分性能,但还是存在不同程度的缺点^[6,24]。也有学者尝试使用纳米技术将羟基磷灰石与其他材料进行整合从而改善羟基磷灰石的力学性能,弯曲强度^[27]。Wang 等^[28]以羟基磷灰石与壳聚糖共混,在 3D 打印基础上制备支架,体内试验发现支架明显促进了碱性磷酸酶的分泌。但如何完善制备方法加强羟基磷灰石自身的机械性能,优化复合材料的生物相容性,匹配体内组织生长的降解速率,以及提高复合材料的生物安全性等,仍需要未来进一步解决^[2]。

(2)磷酸钙。磷酸钙同样具有良好的骨传导性和孔隙率,能够促进再生并使组织血管化,但是在体内降解较快、机械强度有限、脆性较高,单独应用时只适用于非负重区域。磷酸钙具有陶瓷、粉状和骨水泥等形式,包括 α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙、磷酸四钙等,以 β -磷酸三钙应用最普遍。磷酸钙骨水泥(calcium phosphate cement, CPC)以磷酸钙盐为主要成分,以低温固化和塑形,无细胞毒性,生物兼容性好,骨传导能力强,1991 年 FDA 批准 CPC 作为临床修

复骨缺损的替代材料,然而 CPC 血溶性差、力学性能不足、脆性大、降解速度与固化时间难以控制等缺点使临床应用受到一定限制^[29]。目前 CPC 在骨缺损修复中的探索有:复合无机物 CPC,如银、锰等离子^[30];复合有机物 CPC,如藻酸盐、壳聚糖、聚乳酸等;复合生物活性因子磷酸钙骨水泥,如骨形态发生蛋白等生长因子^[31]。尽管大量的改良技术提升了磷酸钙骨水泥的理化性能,但机械性能和成骨性能仍是限制其临床应用的重大难题^[11]。

3.2 有机骨材料

3.2.1 天然高分子材料 目前用于人工骨的天然高分子有胶原、纤维蛋白、丝素蛋白、藻酸盐及壳聚糖等^[10,32],胶原和壳聚糖因具有良好的生物相容性、降解性、促进细胞粘附与增长、取材方便等优势在支架材料中得到广泛研究。在成骨细胞中加入胶原,成骨细胞数量明显增加,胶原的加入还可促进骨钙素的合成及成骨细胞碱性磷酸酶的活性。然而,胶原力学性能不稳定,价格昂贵^[32-33]。壳聚糖是甲壳素脱 N-乙酰基的产物,又称脱乙酰甲壳素,是自然界中惟一一带正电荷的碱性多糖,可与带负电荷分子发生聚合。壳聚糖通过调节中性粒细胞、巨噬细胞等发生生理炎症反应以修复组织。天然高分子材料却因机械强度不足、降解速率过快、生物学性质不稳定、制造能力有限、不能承受较大压力且难以大量获取等缺点,不适合单独作为骨缺损修复的基质材料^[10,16],常与人工合成的聚合物、生物活性陶瓷等复合作为生物活性材料使用^[34-35]。

3.2.2 人工合成有机高分子材料 人工合成的有机高分子材料具备良好的机械性能、降解性能、生物相容性且易加工,能满足人工骨的要求^[28,36]。研究较多并获得应用的有机高分子包括聚乙烯、聚乳酸、聚原酸酯、聚乙酸及相关衍生物,有机高分子在骨修复中主要以支架的形式存在,其复合组织细胞、生长因子及其他材料可提高材料本身的生物活性、生物相容性^[37]。可降解人工高分子主要与无机高分子复合,在保留各自优势的基础上,可控调整材料的成分组成以模拟天然骨的成分构造与微观结构。纳米技术和 3D 打印技术的发展,明显提高了有机高分子的仿生性、生物相容性、亲水性,增强了细胞与蛋白质吸附和力学性能^[25]。陈凯等^[38]使用嵌段高分子材料矿化纳米材料,结果显示良好的机械性能和细胞相容性。Cavo 等^[35]以聚乳酸为原料结合 3D 打印技术构建聚乳酸支架并用胶原蛋白涂布对支架表面进行改性修饰,在体外试验中可见明显的新生骨矿化过程。

3.3 复合骨材料

无机材料与有机移植材料在骨修复中都有自己

的优缺点,各自的不足限制了其进一步的应用。随着骨植入材料要求的提高,将不同材料的优越性合成制备复合骨材料就成为很多研究者的主要目标。复合骨材料是将具有骨传导能力的材料与具有诱导能力的物质如骨生长因子、微量元素等复合制备而成。复合的材料有效地增强了组织细胞的黏附、增殖和分化,并诱导骨血管化以促进骨重塑^[6,38]。复合材料主要为有机材料与无机材料的复合,制备技术与材料的复合,如静电纺丝技术、纳米技术、水凝胶技术、3D 打印技术以及组织工程技术与材料的复合^[22,25]。

3.3.1 多种类型材料的复合 单一材料都有明显的缺点,现如今骨修复材料多是几种材料的复合,这样弥补了单一材料在骨修复的缺点,使材料具备优良的可降解性、高机械强度、生物相容性、易加工处理等优点^[39]。专家学者通过大量实验证实多种类型的复合材料可促进成骨细胞的黏附、增殖、分化,加速血管化和骨再生。

3.3.2 载入中药的复合材料 中药及其提取物对骨修复都有一定的促进作用,在复合材料中加入具有促成骨活性的天然植物小分子,中药长久缓释的性能使得支架具有更强的骨再生能力^[3,40]。常用的中药生物活性分子有淫羊藿苷、骨碎补、丹参等。葛根素已被证实可促进 β -磷酸三钙成骨细胞复合物体内新骨生成作用^[3]。Lai 等^[40]将淫羊藿苷添加在 PLGA/TCP 材料中并经 3D 打印技术制备成复合支架,体外试验证实淫羊藿苷的缓释性能长达 90 d,原位促进新骨再生。但中药在骨修复的研究还不成熟,其促进骨修复的作用是多途径、多靶点的,其优势还有待充分发掘。

3.3.3 增材制造技术制备复合材料 计算机辅助设计软件的出现,推动了骨再生修复的研究^[25]。应用 3D 打印技术,从宏观和微观两个角度,通过多层构建的制造方法对材料进行结构、孔隙度、孔径、强度、贯通性可控操作,可制备出具有优异机械性、骨传导特性及多孔生物相容性的支架,再结合 3D 图像和 CT 资料为患者精确设计个性化骨移植替代物,其已在口腔、神经外科、骨科等临床科室应用^[21-22]。在传统 3D 打印的基础上,以可吸收材料、细胞和活性因子为基础的生物增材制造技术受到学者青睐。生物 3D 打印直接将材料与细胞、蛋白或生长因子等共混进行打印,但是,如何使细胞或生长因子保持稳定的活性却是一个难题^[22,31]。增材制造技术制备复合材料却有成本高,打印原材料无法兼具生物相容性及生物力学,制造技术要求较高临床普及推广难等现实问题^[20,31,40]。

3.3.4 添加细胞因子的复合材料 生长因子指诱

导成骨的生长因子,调节细胞的增殖分化和细胞外基质的合成。在复合材料中添加细胞因子对促进血管化和骨再生意义非凡^[39]。常用的生长因子有骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2),碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF),血小板衍生生长因子,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF-1),基质细胞衍生因子,胸腺趋化因子-25,血管素等。其中 BMP 的研究最为广泛,骨形态发生蛋白最早由 Urist 分离并发现,大量研究后,证实 BMP-2 和 BMP-7 可诱导间充质干细胞向成骨方向分化,具有诱导周围干细胞发生迁移、分化,促进新骨形成的作用^[16,27]。基质细胞衍生因子-1 α 可以募集内源性干细胞与祖细胞进入损伤部位进行组织修复再生已被大量的实验研究所证实。BMP、IGF-1 等生长因子在体内修复骨缺损的可能机制是趋化骨髓间充干细胞、平滑肌细胞、内皮细胞至骨缺损处,并促进其增殖分化^[27]。然而,复合材料中所添加的生长因子与支架的结合效率不稳定、半衰期短、降解速率快、释放不稳定等不足仍是科研工作者面对的难题之一。其可能原因是生长因子在体内稳定性差,对材料的选择性强。为此,有专家尝试通过生长因子改性、选择纳米材料包裹生长因子等技术优化生长因子在体内的释放^[41]。

3.3.5 添加组织细胞的复合材料 在支架材料中添加组织细胞可解决支架活性问题。用于支架的细胞有骨髓、滑膜、脂肪组织及外周血来源的间充质干细胞、成骨细胞及胚胎干细胞等^[6]。骨髓间充质干细胞增殖分化能力稳定,并且是在骨修复过程中最易动员募集到的干细胞,发生募集的可能原因之一是基质细胞衍生因子、胸腺表达趋化因子等因子的趋化作用^[4,42]。现阶段对于间充质干细胞在骨修复的研究主要集中于如何提高和优化组织细胞和支架材料的结合效率,如何将其募集到骨缺损处,以及其募集可能发生的机制^[5,32]。传统方法是将细胞进行体外培养后种植于支架上植入体内进行骨再生,然而细胞可因营养物质缺乏、免疫反应、无法黏附于支架上会影响骨形成的效果^[43]。为了克服长期体外细胞分离培养的过程以及避免同种异体种子细胞移植引起的免疫反应^[4],科研人员通过对支架进行改性修饰优化提升支架材料的生物性能以募集动员体内自身细胞至骨缺损处实现组织缺损的原位修复^[41]。此外,对不同复合材料与细胞结合的特点,骨髓间充质干细胞与生物材料后植入体内如何及时建立血供连接仍需进一步研究^[38,43]。

3.3.6 添加微量元素的复合材料 功能性元素也

可添加于复合材料中,Lei 等^[26]将锆与羟基磷灰石和壳聚糖通过冷冻干燥法进行混合制备复合材料,发现其可显著改善骨再生能力。Li 等^[36]将具有成骨活性的金属镁添加在 PLGA/TCP 支架中,添加金属镁的支架增加了孔隙率显现出理想的仿生多孔结构,体外试验发现支架骨传导及骨诱导活性优越。银离子因具有良好的抗菌活性而受到关注。Zhang 等^[30]用浸渍法将银离子构建在已制备的 3D 打印 β -TCP 多孔支架上,通过体外革兰阴性菌的抑菌实验评估,该支架具备良好的抗菌活性。

3.3.7 纳米复合材料 人工骨材料的临床成功应用需要生物整合,其基础是成骨细胞在体内生长到支架表面和孔隙中。这一研究领域的一个主要挑战是设计和制造合适的可降解支架,以调节多潜能干细胞的增殖和分化为不同的谱系^[2,44]。纳米技术的进步导致骨再生研究的重点转向负载纳米颗粒的支架,目的是增强细胞亲和力和促进成骨。在纳米尺度上修饰支架表面可以调节生物活性,提高细胞存活率和改善再生效果。纳米复合材料的化学性质(例如润湿性、官能团和蛋白质组成)和物理性质(例如表面形貌、孔隙率和弹性模量)可以被调整,以便产生用于细胞黏附的最佳结合位点,并且伴随着刺激干细胞分化^[37]。纳米支架具备细胞外基质的三维结构、良好的生物活性、可再吸收性、骨传导性、生物相容性、机械性能等优势。纳米复合材料主要包括多孔支架材料、水凝胶材料和纤维支架材料 3 种形式^[25,28]。纳米复合多孔支架通过纳米技术制备,拥有特定的孔隙率和结晶度。纳米复合水凝胶与细胞外基质结构和组成相似,互连亲水网状多孔结构为细胞附着和相互作用提供足够空间。纳米复合纤维支架通过静电纺丝制造技术、相分离进行制备,其可模拟天然细胞外基质的纤维结构,孔隙率高达 95% 利于细胞黏附、迁移和增殖。通过湿化学沉淀、溶胶-凝胶合成、水热合成技术,冷冻干燥法和相分离等技术制备结构仿生、孔隙可控和多孔网状的纳米复合材料将会在骨缺损修复中成为最有前景法人材料之一^[23,37]。

4 小结

在骨缺损修复材料中,除自体骨外,其他材料尚无法同时具备良好的生物相容性、骨形成、骨传导和骨诱导等性能。随着对骨修复材料的研究深入,研究者将组织细胞、细胞因子、微量元素、药物等物质加入到材料中以促进成骨细胞分化,使其更加接近正常的骨组织。此外,新型的材料制备技术,例如静电纺丝、分子自组装、增材制造等技术应用于其中以优化材料的孔径、孔隙率,增强细胞的吸附、增殖能力。将支架材料所必须的基本性能,生物相容性、亲水

性、成骨活性、机械性等最佳结合是骨修复材料的研究热点,也是寻找替代自体骨移植方法的方向。现阶段的复合材料还处于基础研究和开发阶段,在大规模临床应用中仍存在诸多相关问题,例如控制骨修复材料的微观结构以适应骨骼生长、理化性质稳定的前提下增加机械强度,使它可以应用于骨的支承部分等。临床应用安全性和循证医学的证据支持等相关问题也需进一步研究和解决。优化提高可吸收性生物材料、微量元素及药物与制备技术的契合参数也是复合材料从实验研究走向临床应用的限制之一。总之,骨缺损修复材料的基础研究应当以临床应用为前提,骨修复材料的性能将会有更大提高。

参考文献

- [1] Dalgic AD, Alshemary AZ, Tezcaner A, et al. Silicate-doped nano-hydroxyapatite/graphene oxide composite reinforced fibrous scaffolds for bone tissue engineering[J]. J Biomater Appl, 2018, 32(10): 1392-1405.
- [2] Gabriel FDG, Leatitia K, Ysia IG, et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management[J]. J Tissue Eng, 2018, 9: 1-18.
- [3] 魏晨旭, 何怡文, 王聃, 等. 组织工程学中骨修复材料的研究热点与进展[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(10): 1615-1621. WEI CX, HE YW, WANG R, et al. Research hotspots and progress of bone repair materials in tissue engineering[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2020, 24(10): 1615-1621. Chinese.
- [4] 董晨露, 刘笑涵, 吴琳. 骨髓间充质干细胞成骨分化的研究与进展[J]. 中国骨伤, 2019, 32(3): 288-292. DONG CL, LIU XH, WU L. Research and development of osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2019, 32(3): 288-292. Chinese with abstract in English.
- [5] Perez JR, Kouroupis D, Li DJ, et al. Tissue engineering and cell-based therapies for fractures and bone defects[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2018, 6: 105.
- [6] 占华松, 陈跃平, 章晓云. 骨组织工程技术治疗感染性骨缺损: 优势与问题[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(30): 4848-4854. ZHAN HS, CHEN YP, ZHANG XY. Bone tissue engineering in infectious bone defect: advantages and problems[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2019, 23(30): 4848-4854. Chinese.
- [7] 赵坤, 王延岭, 卢敏勋, 等. 胫骨下段大段瘤性骨缺损修复重建的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(9): 1211-1217. ZHAO K, WANG YL, LU MX, et al. Progress in repair and reconstruction of large segmental bone tumor defect in distal tibia[J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2018, 32(9): 1211-1217. Chinese.
- [8] Chiodo CP, Hahne J, Wilson MG, et al. Histological differences in iliac and tibial bone graft[J]. Foot Ankle Int, 2010, 31(5): 418-422.
- [9] Khira YM, Badawy HA. Pedicled vascularized fibular graft with Ilizarov external fixator for reconstructing a large bone defect of the tibia after tumor resection[J]. J Orthop Traumatol, 2013, 14(2): 91-100.
- [10] Alireza N, Jamal AS, Roza VG, et al. A review of fibrin and fibrin

- composites for bone tissue engineering[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:4937-4961.
- [11] 许文斌. 自固化磷酸钙人工骨与异体骨治疗 Sanders II-IV 型跟骨骨折的病例对照研究[J]. *中国骨伤*, 2018, 31(7):594-598.
- XU WB. Case control study on self setting calcium phosphate cement and allograft for Sanders II-IV fractures of calcaneus[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2018, 31(7):594-598. Chinese with abstract in English.
- [12] 张翼, 张岩, 李甲振, 等. 同种异体骨移植重建四肢恶性骨肿瘤切除后骨缺损[J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27(3):225-229.
- ZHANG Y, ZHANG Y, LI JZ, et al. Segmental bone allograft for reconstruction of massive bone defect secondary to malignant bone tumor resection[J]. *Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi*, 2019, 27(3):225-229. Chinese.
- [13] Ng VY, Louie P, Punt S, et al. Allograft reconstruction for sarcomas of the tibia[J]. *Open Orthop J*, 2017, 11:189-194.
- [14] Drampalos E, Fadulelmola A, Mohammed R, et al. Nine year results of whole femoral head allograft with articular cartilage for acetabular impaction grafting in revision hip replacement[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2017, 99(3):203-206.
- [15] Kim EG, Patel NK, Chughtai M, et al. Tantalum cones in revision total knee arthroplasty[J]. *J Knee Surg*, 2016, 29(8):621-626.
- [16] 周思佳, 姜文学, 尤佳. 骨缺损修复材料: 现状与需求和未来[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(14):2251-2258.
- ZHOU SJ, JIANG WX, YOU J. Repair materials for bone defects: present status, needs and future developments[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu*, 2018, 22(14):2251-2258. Chinese.
- [17] 黄明智, 庄勇, 张皓, 等. 骨小梁钽金属颈椎间融合器在颈椎病前路融合中的应用及解剖形态学特征[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(31):4937-4942.
- HUNG MZ, ZHUANG Y, ZHANG H, et al. Application of trabecular tantalum cage in anterior cervical discectomy and fusion for cervical spondylosis and its anatomical characteristics[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu*, 2018, 22(31):4937-4942. Chinese.
- [18] 张钟元, 赵锦伟, 黄相杰, 等. 髋关节翻修术中 3D 打印金属骨小梁垫块重建髋臼的近期疗效[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2019, 33(12):1516-1520.
- ZHANG ZY, ZHAO JW, HUANG XJ, et al. Short-term effectiveness of acetabular reconstruction with three-dimensional printed trabecular metal pads in hip revision[J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2019, 33(12):1516-1520. Chinese.
- [19] Arabnejad S, Johnston B, Tanzer M, et al. Fully porous 3D printed titanium femoral stem to reduce stress-shielding following total hip arthroplasty[J]. *J Orthop Res*, 2016, 35(8):1774-1783.
- [20] Wang S, Wang L, Liu Y, et al. 3D printing technology used in severe hip deformity[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3):2595-2599.
- [21] 方亮, 董睿, 金红婷, 等. 3D 打印个体化器械操作在全膝关节置换术中的应用现状[J]. *中国骨伤*, 2019, 32(6):582-586.
- FANG L, DONG R, JIN HT, et al. Application status of 3D printing patient specific instrumentation in total knee arthroplasty[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2019, 32(6):582-586. Chinese with abstract in English.
- [22] Ma HS, Hongshi M, Chun F, et al. 3D-printed bioceramic scaffolds: From bone tissue engineering to tumor therapy[J]. *Acta Biomaterialia*, 2018, 79:37-59.
- [23] Zhu W, Wang D, Xiong JY, et al. Study on clinical application of nano-hydroxyapatite bone in bone defect repair[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2015, 43(6):361-365.
- [24] Dalgic AD, Alshemary AZ, Tezcaner A, et al. Silicate-doped nano-hydroxyapatite/graphene oxide composite reinforced fibrous scaffolds for bone tissue engineering[J]. *J Biomater Appl*, 2018, 32(10):1392-1405.
- [25] Goncalves EM, Oliveira FJ, Silva RF, et al. Three-dimensional printed PCL-hydroxyapatite scaffolds filled with CNTs for bone cell growth stimulation[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2016, 104(6):1210-1219.
- [26] Lei Y, Xu ZL, Ke QF, et al. Strontium hydroxyapatite/chitosan nanohybrid scaffolds with enhanced osteoinductivity for bone tissue engineering[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 72:134-142.
- [27] 王进, 葛建飞, 郭开今, 等. 3D 打印多孔材料应用于骨缺损修复的研究进展[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12(7):556-560.
- WANG J, GE JF, GUO KJ, et al. Research progress of 3D printing porous biomaterials for bone defect repair[J]. *Zhonghua Gu Yu Guan Jie Wai Ke Za Zhi*, 2019, 12(7):556-560. Chinese.
- [28] Wang H, Wu G, Zhang J, et al. Osteogenic effect of controlled released rhBMP-2 in 3D printed porous hydroxyapatite scaffold[J]. *Colloid Surface B*, 2016, 141:491-498.
- [29] Ladd AL, Plam NB. Use of bone-graft substitutes in distal radius fractures[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 1999, 7(5):279-290.
- [30] Zhang YL, Zhai D, Xu MC, et al. 3D-printed bioceramic scaffolds with antibacterial and osteogenic activity[J]. *Biofabrication*, 2017, 9(2):025037.
- [31] 王凯, 郑爽, 潘肃, 等. 制备 3D 打印骨组织工程支架修复骨缺损的特征[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(34):5516-5522.
- WANG K, ZHENG S, PAN S, et al. Preparation of 3D printed bone tissue engineering scaffold[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu*, 2019, 23(34):5516-5522. Chinese.
- [32] 刘相杰, 宋科官. 生物支架材料及间充质干细胞在骨组织工程中的研究与应用[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(10):1618-1624.
- LIU XJ, SONG KG. Biological scaffolds and mesenchymal stem cells in bone tissue engineering[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu*, 2018, 22(10):1618-1624. Chinese.
- [33] 宁钰, 赵红斌. 生物支架材料在骨组织工程中的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(46):105-106.
- NING Y, ZHAO HB. Research progress of bioscaffold materials in bone tissue engineering[J]. *Shi Jie Zui Xin Yi Xue Xin Xi Wen Zhai*, 2019, 19(46):105-106. Chinese.
- [34] Lin KF, He S, Song Y, et al. Low-temperature additive manufacturing of biomimic three-dimensional hydroxyapatite/collagen scaffolds for bone regeneration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(11):6905-6916.
- [35] Cavo M, Scaglione S. Scaffold microstructure effects on functional and mechanical performance: Integration of theoretical and experimental approaches for bone tissue engineering applications[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 68:872-879.
- [36] Li C, Lai Y, Li L, et al. The in vitro biocompatibility and osteoinductive activity study of magnesium composed PLGA/TCP porous

scaffold for bone regeneration[J]. J Orthop Translation, 2016, 7: 78-78.

[37] Yassin MA, Mustafa K, Xing Z, et al. A copolymer scaffold functionalized with nanodiamond particles enhances osteogenic metabolic activity and bone regeneration[J]. Macromol Biosci, 2017, 17(6):201600427.

[38] 陈凯, 张超, 王路, 等. 骨组织工程中促进血管化策略的研究进展[J]. 中国骨伤, 2015, 28(4):383-388.

CEHN K, ZHANG C, WANG L, et al. Progress on strategies to promote vascularization in bone tissue engineering[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(4):383-388. Chinese with abstract in English.

[39] 康志伟, 张耀辉, 杨自权. 人工全髋关节翻修术中髋臼骨缺损的分类和重建[J]. 中国骨伤, 2018, 31(9):874-879.

KANG ZW, ZHANG YH, YANG ZQ. Classification and reconstruction of acetabular defects in revision total hip arthroplasty[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(9):874-879. Chinese with abstract in English.

[40] Lai Y, Cao H, Wang X, et al. Porous composite scaffold incorporating osteogenic phytomolecule icariin for promoting skeletal regeneration in challenging osteonecrotic bone in rabbits[J]. Biomaterials, 2018, 153:1-13.

[41] 邢飞, 李浪, 刘明, 等. 原位组织工程技术在骨与软骨修复领域的应用进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(10):1358-1363.

XING F, LI L, LIU M, et al. The application and research progress of in-situ tissue engineering technology in bone and cartilage repair[J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2018, 32(10):1358-1363. Chinese.

[42] 方旭, 董军峰. 增材制造技术在骨缺损修复治疗中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(18):2915-2920.

FANG X, DONG JF. Application of additive manufacturing technology in bone defects[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2019, 23(18):2915-2920. Chinese.

[43] Kowalczewski CJ, Saul JM. Biomaterials for the delivery of growth factors and other therapeutic agents in tissue engineering approaches to bone regeneration[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:513.

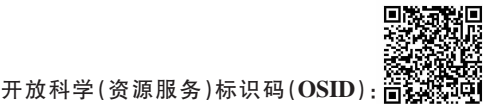
[44] Chen X, Gleeson SE, Yu T, et al. Hierarchically ordered polymer nanofiber shish kebabs as a bone scaffold material[J]. J Biomed Mater Res A, 2017, 105(6):1786-1798.

(收稿日期:2020-04-20 本文编辑:连智华)

· 病例报告 ·

易误诊为腰椎间盘突出症的椎管内脉管瘤 1 例并文献复习

楼宇梁, 全仁夫, 李伟, 蔡兵兵, 童国军
(浙江中医药大学附属江南医院 萧山区中医院, 浙江 杭州 311201)
关键词 椎间盘移位; 误诊; 淋巴管瘤; 病例报告
中图分类号: R681.5
DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2021.04.019



A case of intraspinal lymphangioma which was easily misdiagnosed as lumbar disc herniation and literature review
LOU Yu-liang, QUAN Ren-fu, LI Wei, CAI Bing-bing, and TONG Guo-jun. Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Xiaoshan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311201, Zhejiang, China
KEYWORDS Intervertebral disc displacement; Misdiagnosis; Lymphangioma; Case report

患者,男,72岁,因“腰痛1余年,加重伴左下肢放射痛4个多月”于2019年6月27日收住入院。患者1年前在挑担后出现腰部疼痛,疼痛无昼夜差异,夜间无潮热盗汗,无双下肢放射痛或麻木及间歇性

跛行,无咳嗽咳痰、胸闷气急及腹痛腹胀,外院多次就诊对症治疗后腰痛症状缓解,4个多月前感腰痛症状加重,伴左下肢放射痛,久坐或长时间行走后左下肢放射痛加重,偶有双下肢麻木感,无双足跛行,遂来我院骨科门诊就诊,门诊拟“腰椎间盘突出症”收住入院。入院查体:L₄-S₁棘突周围压痛阳性、叩痛阳性,转侧活动障碍,左下肢直腿抬高试验阳性,加