

引文格式：

潘浩波. 观点: 变革中的骨科生物材料 [J]. 集成技术, 2021, 10(3): 63-68.

Pan HB. Editorial: evolving orthopedic biomaterials [J]. Journal of Integration Technology, 2021, 10(3): 63-68.

## 观点：变革中的骨科生物材料

潘浩波\*

(中国科学院深圳先进技术研究院 深圳 518055)

**摘 要** 随着科技的发展, 骨科生物材料已从传统惰性材料渐渐实现了靶向功能调控, 并可在降解过程中调控局部骨代谢, 促进骨组织再生与功能重建。因此, 智能化材料的发展将是今后十年骨科生物材料发展的热点和新方向, 而多学科交叉融合是骨科临床发展的必然趋势。

**关键词** 骨科生物材料; 惰性材料; 可降解材料; 骨肿瘤局部靶向释控材料; 材料干预神经传递系统; 材料调控骨再生

中图分类号 R 496 文献标志码 A doi: 10.12146/j.issn.2095-3135.20210227001

### Editorial: Evolving Orthopedic Biomaterials

PAN Haobo\*

(Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

\*Corresponding Author: hb.pan@siat.ac.cn

**Abstract** With the development of science and technology, orthopedic biomaterials have evolved from traditional inert materials into targeted functional regulating materials. During their degradation, the materials can also regulate the local bone metabolism and promote bone regeneration and functional reconstruction. Therefore, the development of intelligent materials will be the hot spot and the new direction of orthopedic biomaterials research in the next decade, while multidisciplinary integration is an inevitable trend for the orthopedic clinics.

**Keywords** orthopedic biomaterials; inert materials; degradable materials; materials of local targeted releasing and controlling for bone tumor treatment; materials interfering with the neurotransmitter system; materials regulating bone regeneration

生命科学的发展为材料学的探索提供了快速干道，图 1 展示了功能组织/器官生物制造的临床需求。我国从 20 世纪 70 年代起逐步开始了材料学科在生命科学的探索，虽然起步晚于欧美，但是 21 世纪后就进入了快车道。在 20 世纪，人们对材料学的认识仍然主要停留在以骨科临床为基础的骨修复材料，以巩固、稳定及支撑作用来实现骨组织骨折及骨缺损的修复。材料在体内不降解，也不通过与周围组织产生化学作用来促进骨组织愈合。因此，传统的生物材料发展被定义为化学惰性材料，如钛合金、不锈钢、聚甲基丙烯酸甲酯 (Polymethyl Methacrylate, PMMA)<sup>[1]</sup> 等。然而即使如此，人们仍没有清晰地认识或了解材料与周围组织及细胞间的关系，故材料界面与组织界面成为研究的热点。

生物材料的发展基于材料学在生物组织的再生修复与功能评价，但材料如何通过其几何形貌和多层级结构的变化与特征来影响及调控靶向细胞的活性与功能则是困扰材料学家的哥德巴赫猜

想。细胞感知及感应外界环境的通路有很多，且其产生对应的变化也并不是单向的，因此人们对材料学产生了诸多困扰 (见图 2)：如何能有效调控细胞的功能和极化状态来发挥其应有的功能？材料自身到底是什么角色？

干细胞是一类具有自我更新能力的细胞，能够产生至少一种类型的、高度分化的子代细胞。其中，材料-干细胞是构建组织再生的生物基础。干细胞是一类具有无限分化潜能的无定形细胞，在材料的干预、刺激及调控下可产生物理或化学作用而被激活或诱导成为特定功能的成体细胞，以发挥组织再生与功能重建的作用。因此，特定材料的结构、组成和形貌将会极大地影响细胞的形态、功能和状态<sup>[2]</sup>。此外，材料所处的特定组织微环境决定了组织再生与重建的进程。例如，部分基础病 (高脂血症、高血糖和骨质疏松等) 可影响及干预材料调控干细胞的分化进程，甚至导致干细胞凋亡或失去功能。由此可见，在特定病理环境下的材料可以被看作是一种靶向药

## 功能组织/器官生物制造临床需求

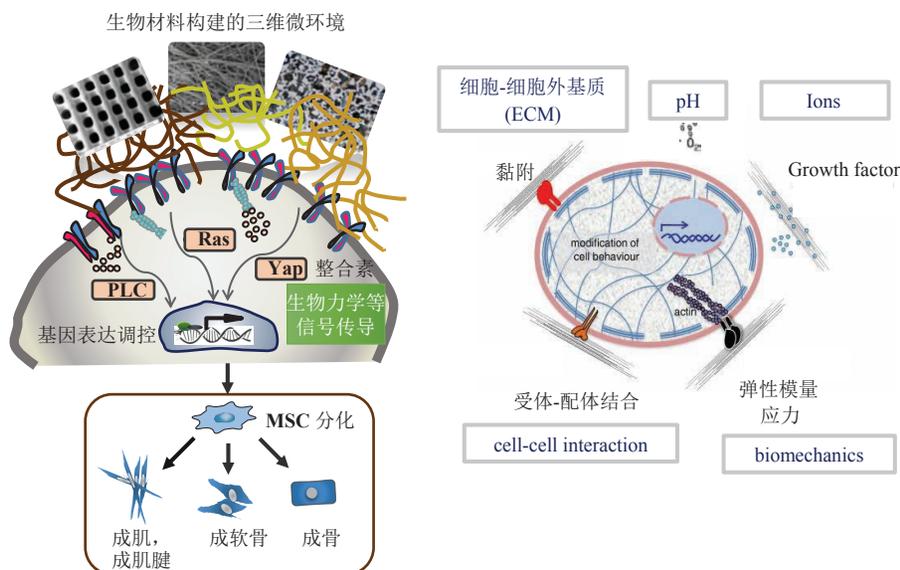
衰老、疾病和事故引起的组织 / 器官衰竭和功能丧失严重威胁患者生命



图 1 由衰老、疾病及事故带来的组织缺损与病损与日俱增，自体及同种组织来源有限，生物材料在组织修复的使命任重道远

Fig. 1 Tissue defects and lesions caused by aging, diseases or accidents are increasing day by day. The source of autologous and homologous tissues is limited and biomaterials have a long way to go in the mission of tissue repair

## 材料-细胞是构建微观生命结构的基础



注：细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM)；骨髓间充质干细胞 (Mesenchymal Stem Cell, MSC)

图 2 细胞感知外界信号的通路很多 (图示为材料调控细胞再生及凋亡的机制)

Fig. 2 There are various pathways through which cells perceive external signals (The schema of mechanism of the material regulating cell regeneration and apoptosis)

物治疗，能干预和调控特定环境下干细胞的极化方向<sup>[3]</sup>。

与此同时，生物材料的研究存在体内、外评价不一致的问题。材料结构及组成对细胞的作用可通过四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法 (MTT 法) 及相关基因表达的特征来判定材料对细胞的调控作用。因此，可以筛选特定化学组成及形貌结构的材料进一步展开动物实验。然而，动物实验的有效性与实际的人体试验结果存在一定差异。这是因为动物本身与人的结构及功能存在差异，基于模式动物的研究并不一定能完全反映材料对人体的特定功能调控作用。特别是动物很难模拟人体病理环境下的特定微环境。例如，大段骨缺损修复的关键点在于重建血供，但对糖尿病患者来说，其自身的高糖环境会破坏低氧诱导因子 (Hypoxia Inducible Factor, HIF)，影响血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 基因表达的上调，进而影响血管

的形成<sup>[4]</sup>，从而直接影响并阻碍骨长入，进而导致骨不连。

因此，材料学在骨再生研究中的发展瓶颈在于：如何体外模拟基础病微环境来调控、干预及激活衰老细胞和破坏常规细胞培养环境。衰老细胞自身的功能极化显得尤为重要。首先，需要通过材料微环境去干预衰老细胞的活性，引导细胞归巢，促进其增殖、抗凋亡。进而实现材料对细胞分化的调控作用。如果衰老细胞无法通过材料作用引导其正常功能的表达，则需要外源性干细胞在材料调控下实现正常功能表达和分化成体细胞的表达。但外源性细胞的免疫原性是材料学研究的新课题。有研究发现，硼硅酸盐生物活性玻璃可以在材料植入的初期促进炎症表达，而在 3 天后降低了白介素 6 等相关炎症因子表达的下调，并促进再生型因子表达的上调<sup>[5]</sup>。可见，材料干预干细胞的特定极化取向将是材料-干细胞学研究的新方向。

随着再生医学的迅猛发展，骨科材料的发展将会深入到个性化研究的阶段。

第一，惰性材料表面改性及结构调控。针对量大面广的骨折内植入物，传统的钛合金仍是材料第一大户，但其骨整合性不能完全满足临床的实际需求。其表面改性技术和个性化曲率曲径的设计将会是今后十年发展的重要内容。在材料表面形成特定的多层级微纳结构，是促进界面骨整合的重要手段。特定蛋白及细胞的黏附取决于材料结构形貌的变化，通过这种方式可以改性目前关节修复材料、内植入螺钉等的设计。其次，与钛合金类相比，钽金属具有较好的生物相容性，可以与骨形成有效的界面骨整合，是较为理想的骨修复材料。但钽金属成本较高，其长期的安全性及有效性仍需要进一步研究。再次，聚甲基丙烯酸甲酯(Polymethyl Methacrylate, PMMA)作为一类可注射成型的高分子材料，可实现骨科临床微创手术注入。近三十年来，PMMA一直是椎体成型手术的首选材料，仅2020年我国椎体压缩性骨折用量就达近40万例，关节手术返修PMMA量则更大。然而，PMMA材料自身没有生物活性，并不会诱导骨性界面长入。临床发现，有的PMMA材料植入体内半年后材料发生位移、滑脱，甚至顶入临近椎体而引发再疼痛，导致再骨折、再塌陷的风险大大增加。因此，若能在PMMA材料基础上诱导及引导材料界面骨长入，起到类似“生物胶水”的作用，将材料与骨缺损部位牢牢固定就可以实现材料与周围骨紧密结合。进而在骨质疏松较为严重的病患中，可考虑通过提高PMMA基材料的生物活性，如添加胶原<sup>[6]</sup>、生物玻璃<sup>[7]</sup>和生物陶瓷<sup>[8]</sup>，或添加多种功能离子(如锶、镁等)来增强其成骨能力。

对惰性材料在骨科临床的使用，通过进一步材料表面改性和组成结构的变化赋予惰性材料良性成骨能力是未来的重要发展方向。

第二，可降解材料的局部功能调控机理。可

降解材料在医疗器械的发展中一直缺乏准确的定义。降解类材料在局部通过化学作用可对周围组织产生化学作用，进而在一定程度上影响局部代谢。因此，从理论上讲，可降解材料不属于物理调节及调控局部组织功能的范畴，且存在其准确定义的科学性争议。有不少学者认为可降解材料不属于医疗器械的范畴，但又非类似药物通过代谢途径来实现全身性功能调控，而学术界在产品研发的过程中就存在广泛的争议。明确可降解材料在局部的功能调控机理及代谢途径是研究这一类型材料在骨科临床应用的前提。

例如，生物活性玻璃生物陶瓷和镁基可降解金属能在体内降解，并原位诱导骨组织再生，但降解会产生局部的碱性环境，导致离子的局部富集，达到高浓度表达。虽然模式动物层面的组织学分析发现：在材料植入初期可能引起某些特定组织水肿，这是植入初期引发的炎症反应，但对疗效长期的评价并无影响。全身血液分析发现：并无材料的特定组成成分浓度的显著变化。因此，从本质上讲，这一类型材料应该属于医疗器械发展的新类型，而不属于药物的范畴。但这一类型材料的研究比惰性材料存在更长的动物学观察周期，需要在其组织再生修复达到稳定期，即材料降解达到平台期时才能评价其最终的疗效和骨修复状态。

第三，骨肿瘤局部靶向释控材料。骨肿瘤手术后往往伴随肿瘤的高复发率，这主要是由于残留的肿瘤组织很难通过肉眼识别，而丰富的髓腔血供为肿瘤的复发提供了温床，同时血供又是骨长入的基本条件，这一矛盾机制为骨肿瘤骨缺损修复造成了障碍。可见，对于肿瘤切除引起的骨缺损，同种异体骨的修复存在肿瘤复发的风险。因此，一种长期而有效的具有双向调控功能，同时能抑制肿瘤和促进骨再生的修复体系令人期待。而这种材料在植入骨肿瘤部位后，应该能有效激活M1型巨噬细胞对肿瘤清残留组织进行有

效干预和杀灭,同时能有效调控 M2 再生型巨噬细胞进行组织再生调控,进一步激活骨髓间充质干细胞的成骨分化功能<sup>[9]</sup>。

第四,材料对神经传递系统的干预和调控骨再生功能的认识。以往认为骨是一种内分泌器官,内分泌功能紊乱将导致代谢性问题,单向影响骨的形成,在这个过程中骨被动地接受周围组织与器官对它的调控及干预,并在脂代谢及糖代谢异常情况下,加剧了骨代谢紊乱,加速骨量丢失。这个过程在脑外伤合并骨折病人中的表现更为明显,其中此类病人的骨愈合相对于单纯骨折的病人更迅速,后来在该类病人体内发现了神经肽分泌降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP)蛋白,这些内分泌的因子能显著促进骨折愈合。因此,神经系统也可对骨的再生进行干预。大段骨缺损病人不仅骨组织、血管组织缺失,而且周围神经组织也遭到破坏,往往无法感知生物信号传导促进骨形成。由此可见,通过特定材料的干预、调控传导神经肽信号对骨修复意义重大。通过神经肽的大量分泌,可促进 VEGF 表达上调,进而加快血管重建,同时快速重建运输细胞、养分、因子的通道<sup>[10]</sup>。因此,通过材料的多级宏-微-纳结构设计和接枝多种功能团为促进神经调控骨的信号提供更多激发也是创新功能材料研发的一个路径。

综上所述,骨科生物材料的发展随着人类对疾病了解的深入而进入了快车道。从传统的惰性材料表面改性及结构调控发展到了材料伴随组织再生并最终被降解和代谢,材料在骨重建过程中起到了积极引导及干预调控局部骨稳态重建的作用。不管是病理还是事故导致的骨缺损,关键是希望成骨细胞在这一阶段发挥更大的作用来促进和加快骨缺损修复。材料的填充在初期起到巩固力学支撑的作用,并积极引导干细胞定向结构分化,促进成骨细胞局部成骨,并对巨噬细胞进行

有效的干预和调控来约束细胞的行为学。这一过程将生物力学、材料动力学、热力学和细胞生物学有机地结合在一起。因此,毫无疑问材料在骨重建过程中发挥了举足轻重的作用,是引导骨形成的重要催化剂。下一代的骨科生物材料在临床实用中将更大程度地结合生物信号等和医学影像学进行研究。例如,通过外周血 mRNA 特异性信号来判定骨量丢失状况,并结合病理性骨缺损影像学数据实现微创手术植入材料进行预防性骨折治疗。而这将对水凝胶材料、PMMA 基高分子材料提出更高的要求——在满足微创治疗的同时,可实现周围骨组织再生与功能重建,并结合病人情况明确是采用可降解材料还是不可降解材料。

针对大段骨缺损修复,需要通过材料设计引导周围神经信号传导,激发神经肽高表达,进而促进 VEGF 上升,引导血管组织形成,这是骨长入避免骨不连的关键步骤,并通过材料促进干细胞成骨分化来实现成骨的过程。因此,智能化材料的发展将是今后十年骨科生物材料发展的热点和新方向,其中多学科交融发展是骨科临床发展的必然。

## 参 考 文 献

- [1] Brydone AS, Meek D, Maclaine S. Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering [J]. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H, Journal of Engineering in Medicine, 2010, 224(12): 1329-1343.
- [2] Ramalingam M, Ramakrishna S, Best S. Biomaterials and Stem Cells in Regenerative Medicine [M]. Boca Raton: CRC Press, 2012: 479-492.
- [3] Singh A, Elisseeff J. Biomaterials for stem cell differentiation [J]. Journal of Materials Chemistry, 2010, 20(40): 8832-8847.

- [4] Yu WY, Sun W, Yu DJ, et al. Adipose-derived stem cells improve neovascularization in ischemic flaps in diabetic mellitus through HIF-1 $\alpha$ /VEGF pathway [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2018, 22(1): 10-16.
- [5] Gu YF, Wang G, Zhang X, et al. Biodegradable borosilicate bioactive glass scaffolds with a trabecular microstructure for bone repair [J]. *Materials Science & Engineering C, Materials for Biological Applications*, 2014, 36: 294-300.
- [6] Jiang HJ, Xu J, Qiu ZY, et al. Mechanical properties and cytocompatibility improvement of vertebroplasty PMMA bone cements by incorporating mineralized collagen [J]. *Materials*, 2015, 8(5): 2616-2634.
- [7] Cui X, Huang CC, Zhang M, et al. Enhanced osteointegration of poly (methylmethacrylate) bone cements by incorporating strontium-containing borate bioactive glass [J]. *Journal of the Royal Society, Interface*, 2017, 14(131): 20161057.
- [8] Chen L, Zhai D, Huan ZG, et al. Silicate bioceramic/PMMA composite bone cement with distinctive physicochemical and bioactive properties [J]. *RSC Advances*, 2015, 5(47): 37314-37322.
- [9] Liu AQ, Jin SS, Fu CC, et al. Macrophage-derived small extracellular vesicles promote biomimetic mineralized collagen-mediated endogenous bone regeneration [J]. *International Journal of Oral Science*, 2020, 12(1): 33.
- [10] Appelt J, Baranowsky A, Jahn D, et al. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide alpha is essential for bone healing [J]. *EBioMedicine*, 2020, 59: 102970.