

## • 综述 •

# 含锶可降解生物陶瓷及生物玻璃骨植入材料研究进展

沈宇辉 邓廉夫 潘浩波 吕维加

**摘要** 人体微量元素锶(Sr)具有抑制破骨和促进成骨的作用,已成功用于临床治疗骨质疏松症。Sr可取代骨植入材料中钙(Ca)而广泛添加于各类骨植入材料中,以提高材料生物活性,其中含Sr羟基磷灰石是最经典的含Sr陶瓷类骨植入材料之一。由于陶瓷类骨植入材料降解性能差而影响所含Sr有效释放,近年越来越趋于可降解生物玻璃中掺Sr的研究,尤其是硼(B)生物玻璃中掺Sr已成为该领域研究热点。随着Sr大量添加于各类生物玻璃和生物陶瓷骨植入材料内,对Sr取代Ca导致的生物骨植入材料生物学、材料特性改变及其机制逐渐受到重视。该文就含Sr可降解生物陶瓷和生物玻璃骨植入材料研究进展作一综述。

**关键词** 锶;生物玻璃;生物陶瓷;骨质疏松;骨植入

DOI:10.3969/j.issn.1673-7083.2011.02.001

组织工程技术在骨植入材料领域发展迅速,近30多年来新型可降解骨植入材料不断涌现并成为该领域研究热点之一。美国著名生物材料学家Hench教授在《科学》(Science)杂志上撰文,将第三代生物材料定义为既具有生物活性又可降解的生物材料<sup>[1]</sup>。近年研究发现,锶(Sr)作为人体微量元素,具有促进成骨的作用和抑制破骨的作用<sup>[2]</sup>。基于此而研制的治疗骨质疏松症药物(如雷尼酸锶, SrR)在临床上取得了明显疗效<sup>[3]</sup>。鉴于钙(Ca)与Sr处于化学周期表同一族、化学性质相近、生物材料内Ca可被Sr所替代的特性,近年通过掺Sr而提高骨生物植入材料性能的研究受到青睐。随着研究的深入,发现骨植入材料中所含Sr离子只有在释放后才能发挥刺激骨形成的作用,因此将Sr掺入可降解骨植入材料的研究越来越成为热点。目前研究较多的含Sr可降解陶瓷类骨修复植入材料包括含Sr的磷酸三钙(TCP)及羟基磷灰石(HA)等<sup>[4]</sup>,但由于TCP、HA等降解率较低, Sr开始被加入至其他降解率高的材料,如可降解生物活性45S5玻璃、硅酸钙( $\text{CaSiO}_3$ )、硼(B)玻璃等中,研究发现经Sr改性的可降解生物活性玻璃具有很好的促进成骨的作用及降解特性。

## 1 可降解生物陶瓷及生物玻璃的发展

生物陶瓷主要指各类磷酸钙盐,比较经典的有HA、 $\beta$ -TCP、 $\alpha$ -TCP、双相磷酸钙(BCP)和磷酸钙骨水泥(CPC)等<sup>[5-7]</sup>。人工磷酸钙盐植入兔骨缺损的实验最早可追溯至1920年,当时使用的是TCP。此后50年出现了HA

用于人体修复牙齿的报道。直至1971年,文献中才首次出现生物陶瓷这一概念及术语。1980年代开始有基于HA的各类生物陶瓷应用于人体,同期也有采用珊瑚提炼的磷灰石和煅烧骨进行骨修复的研究报道。此后磷酸钙盐体系的生物陶瓷开发很多不同配方和剂型,其中CPC属于较成功的一类材料,具有可注射性、自我凝固、可塑形等较突出特点。目前生物陶瓷研究,主要集中于材料改性和复合材料构建等方面。

可降解生物玻璃由Hench等<sup>[8]</sup>于1971年首先合成并提出此概念,第一代可降解生物玻璃以 $\text{Na}_2\text{O}$ -CaO- $\text{SiO}_2$ - $\text{P}_2\text{O}_5$ 成分为核心,其中 $\text{SiO}_2$ 含45%, $\text{Na}_2\text{O}$ 含24.5%,CaO含24.5%, $\text{P}_2\text{O}_5$ 含6%。 $\text{SiO}_2$ 含量为45%的生物玻璃具有与软组织界面良好的黏附性,因此该生物玻璃又称作45S5玻璃。随后的研究进一步证实生物玻璃具备与骨界面很好结合的特性,即生物相容性。在此基础上,45S5玻璃经加入 $\text{K}_2\text{O}$ 和 $\text{MgO}$ 等改良,动物实验证实改良后的生物玻璃与骨组织界面的结合更加牢固<sup>[9]</sup>。生物玻璃改良中,以日本东京大学Yamamuro等发明的磷灰石- $\text{CaSiO}_3$ (A/W)生物玻璃最为重要<sup>[10]</sup>,具有很好的力学特性,与骨组织界面结合力更强。随后各类元素如锌(Zn)、铝(Al)、钛(Ti)等被掺入生物玻璃中,形成了不同配方的各种生物玻璃。此外,也有学者<sup>[11]</sup>将 $\text{SiO}_2$ 含量调整为58%或70%等,从而形成58S或70S/30等配方的各类含Sr生物玻璃。除了以硅(Si)为主要成分和结构的生物玻璃外,近年研究发现B是骨组织健康不可或缺的元素<sup>[12]</sup>,且可通过增强雌激素作用而促进成骨<sup>[13]</sup>。B也具备构建玻璃主体结构特性,故近年开始有这方面的研究报道,关键点之一在于减慢B的降解,因为B剂量过大会产生毒性作用<sup>[14]</sup>。Sr原子半径较大,可减缓B离子释

基金项目:上海市自然科学基金(10ZR1427800)、上海市非政府间国际合作项目(10410702000)

作者单位:200025, 上海交通大学附属瑞金医院骨科、上海市伤骨科研究所(沈宇辉、邓廉夫);香港大学骨与创伤研究中心(潘浩波、吕维加)

放,用于改性B掺入生物玻璃取得了进展。

## 2 Sr生物学作用

大量研究发现Sr具有促进成骨细胞增殖分化、抑制破骨细胞的作用。由于Ca与Sr接近,Sr促进成骨细胞信号通路的研究首先从Ca通道开始。研究证实Sr具有激活Ca通道的作用<sup>[15]</sup>,但激活机制不同于Ca激活Ca通道<sup>[16]</sup>。近年随着对Sr促进成骨、抑制破骨研究的深入,发现Wnt信号通路可能是Sr发挥作用的关键通路之一<sup>[17]</sup>。但研究尚未解决Sr是如何与细胞膜蛋白结合并触发Wnt信号通路。Sr可减少破骨细胞数量,并通过成骨细胞增加骨保护素(OPG),降低核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL),从而减弱破骨细胞分化并抑制破骨<sup>[15]</sup>。Sr对间充质干细胞诱导分化的促进作用,可能通过Ras/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路完成<sup>[18]</sup>。虽然对Sr细胞信号方面的研究进展缓慢,但其改性各类生物陶瓷、生物玻璃材料的研究进展较多。

临床研究证实,Sr可改善骨质疏松。它对骨形成的刺激作用与有效作用浓度相关,所以控制其有效剂量是应用的关键之一。目前对Sr的研究大多集中于其早期促进成骨作用,对远期促进成骨作用的研究较少,至今为止尚未发现Sr具有严重的不良反应和潜在的致癌作用。

## 3 Sr改性可降解生物陶瓷及生物玻璃原理及特点

Sr与Ca、镁(Mg)同属一周期元素,故可取代生物材料内的Ca和Mg,并形成新化合物。生物陶瓷主要含Ca和磷(P),理论上Sr可取代生物陶瓷中的Ca。研究<sup>[19,20]</sup>证实,在HA合成过程中Ca可被Sr取代,从而形成含Sr的HA(SrHA)。根据生物玻璃配方不同,Sr可取代Ca或Mg,例如45S5生物玻璃在Sr掺入后取代Ca<sup>[21]</sup>,B生物玻璃内Sr主要取代Mg。虽然Sr可取代Ca或Mg,但其取代程度并非无限制。目前大多数研究发现,Sr取代Ca或Mg在10%左右时对材料形态、晶体结构等改变较小,同时生物活性作用也最佳<sup>[21]</sup>,这主要与Sr原子半径和生物陶瓷、生物玻璃化学结构有关<sup>[19,22]</sup>。

Sr取代Ca或Mg后会对材料性能,如降解特点、离子释放速度、晶体结构等造成相应影响。我们前期研究<sup>[23]</sup>发现,Sr取代Ca形成SrHA后SrHA降解速度会加快,而掺入Sr的B生物玻璃B释放及降解速度则减慢,但Sr对CaSiO<sub>3</sub>中Si离子的释放影响其微,表明Sr取代Ca或Mg的作用在不同材料体系内并不相同。Sr原子半径较大,可能阻止其他离子释放,这是多数文献报道对Sr造成材料内离子释放减缓的解释<sup>[24]</sup>,但Sr同时也可能因原子半径大而在晶体结构上出现不稳定构象,从而导致材料降解率加快,如SrHA中Sr取代Ca后在HA稳定结构中造成不稳定和晶体结构改变。

生物玻璃中的Sr必须被释放出来才可能起到生物学作用,Sr一般以离子状态被释放并扩散。目前体内外

研究均支持Sr在生物玻璃或生物陶瓷中可被释放,这也是生物玻璃改性的重要原因之一。Sr属于碱性离子,被释放时会增加局部环境pH值,但同时也可能因原子半径较大而阻止其他碱性离子释放,从而抵消其对生物玻璃及生物陶瓷pH值升高的影响,不少研究结果支持这一观点<sup>[25]</sup>。由于骨组织是人体最大的碱库,且成骨细胞-破骨细胞偶联平衡对pH值敏感,所以Sr取代Ca或Mg引起的pH值改变具有一定的生物学意义。含Sr生物陶瓷在体内Sr释放且自身部分降解后,与骨组织形成的界面主要是磷酸钙盐<sup>[26]</sup>,这种磷酸钙盐形成程度与局部pH值、Ca及P离子浓度、材料降解率等有关。

## 4 含Sr生物陶瓷和生物玻璃生物学作用

可降解生物材料应用方式很多,如金属表面涂层、改性有机聚合物、制成三维支架等,含Sr生物陶瓷和生物玻璃的应用方式基本类似。研究<sup>[27]</sup>发现,钛合金表面的Sr涂层具有促进成骨并增强金属与骨结合的作用。体外实验<sup>[28]</sup>证实,Sr涂层具有促进成骨细胞增殖及碱性磷酸酶(ALP)表达的作用。Ni等<sup>[29]</sup>将含Sr的HA加入聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)骨水泥与骨组织的接触面,证实Sr可局部释放并具有促进成骨的作用。含Sr的CaSiO<sub>3</sub>三维支架可促进成骨相关基因的表达,且体内研究显示支架孔隙中成骨加快。研究<sup>[30]</sup>证实,含Sr的CaSiO<sub>3</sub>可释放Sr且加快成骨作用。但Sr加入45S5生物玻璃取代Ca体内成骨,并不能增加材料与骨的接触面积<sup>[21]</sup>。Sr加入B生物玻璃可促进成骨细胞增殖,减低B生物玻璃的毒性作用<sup>[22]</sup>。不少研究在骨质疏松动物模型中发现含Sr生物陶瓷和生物玻璃具有促进成骨的作用,这为骨质疏松症局部治疗,尤其是骨质疏松性骨折的修复提供了良好的研究基础。

## 5 研究趋势及挑战

含Sr生物陶瓷和生物玻璃的研究是目前骨植入材料研究的热点之一,但大多数研究集中于Sr加入不同组合生物陶瓷、生物玻璃的配方改性方面,对Sr改性后生物陶瓷、生物玻璃化学性质、各类离子状态改变、晶体结构改变等研究还较少。虽然体内研究发现Sr可促进成骨作用,但是Sr在体内的代谢过程、Sr是否存在于新骨内、Sr对新骨形成的结构改变、Sr在体内作用是否存在耐受效应等的研究,还处于初步阶段,值得进一步探索。

Sr为微量元素之一,正常人体内也存在,长期过量摄入是否会造成潜在危害,目前未见文献报道。Sr改性的局部生物陶瓷、生物玻璃在短期内将释放较多Sr,这些Sr是否蓄积在局部,对局部骨重建中成骨细胞与破骨细胞平衡是否有影响,值得进一步研究。

## 参考文献

- 1 Hench J.L., Polak J.M. Third-generation biomedical materials. Science, 2002; 295 (5557):1014-1017
- 2 Gentleman E, Fredholm YC, Jell G, et al. The effects of strontium-substituted bioactive glasses on osteoblasts and osteoclasts in vitro. Biomaterials, 2010; 31

- (14);3949-3956
- 3 Deeks ED, Dhillon S. Strontium ranelate; a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs*, 2010; 70(6):733-759
- 4 Li Y, Li Q, Zhu S, et al. The effect of strontium substituted hydroxyapatite coating on implant fixation in ovariectomized rats. *Biomaterials*, 2010; 31(34): 9006-9014
- 5 Yoshikawa H, Tamai N, Murase T, et al. Interconnected porous hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering. *J R Soc Interface*, 2009; 6(Suppl 3):S341-S348
- 6 Baroth S, Bourges X, Goyenvalle E, et al. Injectable biphasic calcium phosphate bioceramic; the HYDROCOS concept. *Biomed Mater Eng*, 2009; 19(1):71-76
- 7 Lee SB, Jung UW, Choi Y, et al. Investigation of bone formation using calcium phosphate glass cement in beagle dogs. *J Periodontal Implant Sci*, 2010; 40(3): 125-131
- 8 Hench LL, Splinter RJ, Allen WC, et al. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J Biomed Mater Res*, 1971; 5(6):117-141
- 9 Hench LL. The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med*, 2006; 17(11):967-678
- 10 Nakamura T, Yamamuro T, Higashi S, et al. A new glass-ceramic for bone replacement; evaluation of its bonding to bone tissue. *J Biomed Mater Res*, 1985; 19(6):685-698
- 11 Zhang J, Wang M, Cha JM, et al. The incorporation of 70s bioactive glass to the osteogenic differentiation of murine embryonic stem cells in 3D bioreactors. *J Tissue Eng Regen Med*, 2009; 3(1):63-71
- 12 Haro-Durand LA, Mesones RV, Nielsen FH, et al. Histomorphometric and microchemical characterization of maturing dental enamel in rats fed a boron-deficient diet. *Biol Trace Elem Res*, 2010; 135(1-3):242-252
- 13 Sheng MH, Taper LJ, Veit H, et al. Dietary boron supplementation enhanced the action of estrogen, but not that of parathyroid hormone, to improve trabecular bone quality in ovariectomized rats. *Biol Trace Elem Res*, 2001; 82(1-3):109-123
- 14 Nielsen FH. Micronutrients in parenteral nutrition; boron, silicon, and fluoride. *Gastroenterology*, 2009; 137(5 Suppl):S55-S60
- 15 Caudrillier A, Hurler-Lemaire AS, Wattel A, et al. Strontium ranelate decreases receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand-induced osteoclastic differentiation in vitro; involvement of the calcium-sensing receptor. *Mol Pharmacol*, 2010; 78(4):569-576
- 16 Takaoka S, Yamaguchi T, Yano S, et al. The Calcium-sensing Receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast differentiation and mineralization. *Horm Metab Res*, 2010; 42(9):627-631
- 17 Fronigie O, Hay E, Barbara A, et al. Essential role of nuclear factor of activated T cells (NFAT)-mediated Wnt signaling in osteoblast differentiation induced by strontium ranelate. *J Biol Chem*, 2010; 285(33):25251-25258
- 18 Peng S, Zhou G, Luk KD, et al. Strontium promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through the Ras/MAPK signaling pathway. *Cell Physiol Biochem*, 2009; 23(1-3):165-174
- 19 Terra J, Dourado ER, Eon JG, et al. The structure of strontium-doped hydroxyapatite; an experimental and theoretical study. *Phys Chem Chem Phys*, 2009; 11(3):568-577
- 20 Landi E, Tampieri A, Celotti G, et al. Sr-substituted hydroxyapatites for osteoporotic bone replacement. *Acta Biomater*, 2007; 3(6):961-969
- 21 Gorustovich AA, Steimetz T, Cabrini RL, et al. Osteoconductivity of strontium-doped bioactive glass particles; a histomorphometric study in rats. *J Biomed Mater Res A*, 2010; 92(1):232-237
- 22 Pan HB, Zhao XL, Zhang X, et al. Strontium borate glass: potential biomaterial for bone regeneration. *J R Soc Interface*, 2010; 7(48):1025-1031
- 23 Zhang W, Shen Y, Pan H, et al. Effects of strontium in modified biomaterials. *Acta Biomater*, 2011; 7(2):800-808
- 24 O'Donnell MD, Hill RG. Influence of strontium and the importance of glass chemistry and structure when designing bioactive glasses for bone regeneration. *Acta Biomater*, 2010; 6(7):2382-2385
- 25 Boyd D, Carroll G, Towler MR, et al. Preliminary investigation of novel bone graft substitutes based on strontium calcium-zinc-silicate glasses. *J Mater Sci Mater Med*, 2009; 20(1):413-420
- 26 Ni GX, Lu WW, Xu B, et al. Interfacial behaviour of strontium-containing hydroxyapatite cement with cancellous and cortical bone. *Biomaterials*, 2006; 27(29):5127-5133
- 27 Park JW. Increased bone apposition on a titanium oxide surface incorporating phosphate and strontium. *Clin Oral Implants Res*, 2011; 22(2):230-234
- 28 Park JW, Kim HK, Kim YJ, et al. Osteoblast response and osseointegration of a Ti-6Al-4V alloy implant incorporating strontium. *Acta Biomater*, 2010; 6(7): 2843-2851
- 29 Ni GX, Lin JH, Chiu PK, et al. Effect of strontium-containing hydroxyapatite bone cement on bone remodeling following hip replacement. *J Mater Sci Mater Med*, 2010; 21(1):377-384
- 30 Zreiqat H, Ramaswamy Y, Wu C, et al. The incorporation of strontium and zinc into a calcium-silicon ceramic for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 2010; 31(12):3175-3184

(收稿:2010-12-07; 修回:2011-02-10)

(本文编辑:翁洁敏)

## 第五届上海国际骨科前沿技术与临床转化学术会议通知

第五届上海国际骨科前沿技术与临床转化学术会议由中国工程院医药卫生学部、上海交通大学医学院附属第九人民医院、上海市中国工程院院士咨询与学术活动中心共同主办,将于2011年6月17日至19日在上海光大国际大酒店(上海市漕宝路66号)举行。

本次会议强调专业性、学术性和实用性,由戴尅戎院士和王岩教授担任大会主席,邀请国内、港台、亚太、欧美骨科领域著名专家,从骨科临床和基础成果的相互转化,通过专题讲座、病例讨论、手术模拟演示等形式介绍骨科最新技术和理念,同时邀请理工、管理、产业专家深入讨论交流骨科新成果临床应用的实施策略、存在问题等。会议还将同期举办骨科器械、设备、药品展览会,相信会议能向参加者提供丰富的骨科前沿技术信息,促进各地区、各专业间的沟通与合作,并有助于加强临床需求与基础研究之间的结合与相互转化。

参会者将授予国家级继续教育I类学分10分。

会议注册费用:2011年6月10日前注册900元/人(含学分证书);现场注册1100元/人(含学分证书)。请登陆大会网站 [www.orthsh.com](http://www.orthsh.com) 网上注册参会,或将注册表传真或邮寄到大会秘书处(上海瑞欧展览服务有限公司 上海市中山北路2790号1007室 邮编200063 汤老师收;电话:021-52665618)。

会议期间将设立大型设备和药品展览,参展联络:021-52665938 陈老师。