

磷酸镁基骨水泥强度的影响因素及改性策略

邱永龙 郭卫春 李 威

摘 要 磷酸镁基骨水泥(magnesium phosphate cements, MPCs)是一类新型无机骨修复材料,主要由氧化镁和磷酸盐通过水化反应而成;因其具备良好的生物学和物理学特性近年来引起研究者的极大兴趣。但现有 MPCs 的机械强度仍远低于人体骨,这极大地限制了其临床应用。探索具有合适机械强度的 MPCs 应用于临床是当前研究的急重热点。本文就目前关于 MPCs 机械强度方面的研究及改性进行综述。

关键词 磷酸镁基骨水泥 机械强度 改性

中图分类号 R318

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.02.006

人体退变、创伤、感染及肿瘤等原因使骨缺损成为一种常见的临床现象,骨填充材料的选取一直以来都是困扰临床医师及科研工作者的棘手难题之一。自体骨是目前最理想的骨填充材料,但常需“二次手术”来获取;同种异体骨资源有限,同时也存在传播疾病的风险及费用昂贵等弊端^[1];异种骨移植至今也无法解决免疫排斥。临床应用最广泛的聚甲基丙烯酸甲酯,在降解性及成骨活性等方面存在着巨大的缺陷;磷酸钙骨水泥虽然拥有良好的生物活性,但初始力学性能较差、降解慢^[2]。MPCs 以初始强度高、凝固时间快、降解速度适中等优点在骨再生领域备受关注^[3]。

一、MPCs 机械强度的临床意义

MPCs 进入人体后分布至骨缺损部位的松质骨中,起着稳定骨折部位的骨小梁及分担松质骨负荷作用;并为成骨细胞提供初始支持及三维多孔结构进行骨重塑。机械强度在调节骨再生的同时也影响骨水泥的降解。MPCs 的强度过高将导致应力屏蔽、降解缓慢等问题,强度不足将会引发骨折愈合不良及二次骨折等不良后果。作为衡量 MPCs 植入后负载能力的标准,合适的强度是骨水泥能够在临床上广泛开展和应用的一个重要前提^[3]。目前绝大多数 MPCs 的机械强度仍远低于人体骨,作为 FDA 唯一批准应用于临床的 MPC 也由于其机械强度的限制而只能仅限于人体非承重部位^[4]。

二、MPCs 机械强度的影响因素

MPCs 是由氧化镁和磷酸盐通过酸碱反应而形成的固体多孔材料,因此原料的组成及性质、反应过程以及最终产物的结构均可影响其机械强度。研究表明,影响 MPCs 的机械强度主要因素有烧结参数、粉末颗粒的大小和形状、陶瓷盐比(Mg/P)、粉末与液体比率(PLR)和孔隙率等^[5]。

1. 烧结:通过影响 MPCs 的微观结构(颗粒大小、形状、孔隙率、孔径等)和化学成分(颗粒和晶界),从而控制其机械强度和生物学行为^[6]。可控的烧结变量主要包括烧结温度及方式。通常在较高温度下烧结的氧化镁表面形成高结晶度的羟基磷灰石(HA)越多、微观结构越致密。700 ~ 1000℃下煅烧氧化镁过于活泼,目前使用最多的煅烧温度通常为 1500℃以上^[7]。烧结方式包括常规烧结及非常规烧结技术(二步烧结、液相烧结、微波和放电等),常规烧结的成品存在着稳定性差、脆性大及强度不足等缺陷,非常规烧结正在展示着其巨大优势^[6]。

2. 粉末颗粒的大小和形状:研究发现,当 MPCs 样品表面积比从 81.19m²/g 减小到 0.65m²/g 时抗压强度可提高 15 倍左右^[8]。较小的粒径及近似球体的外形可以增加反应表面积,使反应更加充分有效;目前应用最多的通常为 5 ~ 100μm。

3. Mg/P:过量的 MgO 在提供更多的反应物的同时也填充水化物间隙从而提高机械强度,但它缓慢降解过程中形成的 Mg(OH)₂ 却又增加了裂纹数量。适量的磷酸盐可以为反应提供及维持必要的酸性环境而利于形成高度结晶的颗粒^[9]。目前大多数 MPCs 研究使用的 Mg/P 初级比例为 3.4:1 到 4:1^[10]。

4. 粉末与液体比率(PLR):液体作为重要反应物

基金项目:湖北省重点研发计划项目(2020BCB058)

作者单位:430060 武汉大学人民医院

通信作者:郭卫春,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:guo

weichun@aliyun.com

之一,量过少时将导致反应不充分而产生分离粉状结构;相反,过量的液体将会覆盖前驱体粉末而阻止离子扩散从而析出致密程度较低的结构。通常 PLR 的增加可以促进移动酸-基础反应进行,当它较低时将导致反应不彻底。Kanter 等^[11]研究发现,当 PLR 从 2.0g/ml 增加到 3.0g/ml 时, MPC 的抗压强度从 58MPa 增加到 66MPa,现有的大部分骨水泥制备方法中 PLR 通常在 3:1 以上。

5. 孔隙率:是设计骨水泥时必须考虑的另一个参数,通常孔隙率越低的 MPCs 内部结构越致密、强度随之越高,然而一定的孔隙率在维持材料生物活性方面起着重要作用。MPCs 应该表现出微孔和大孔的组合,人体皮质骨的孔隙率为 5% ~ 13%、松质骨为 30% ~ 90%, MPCs 的孔隙率通常为 5% ~ 25%^[8]。

三、MPCs 机械强度的改性策略

影响 MPCs 机械强度因素的多样性使改变其力学性能途径也有很多,目前常用的方法主要有改善煅烧工艺、掺杂或复合活性离子、复合体系及纳米材料的应用等。

1. 微波烧结:微波加工在学术界及工业中已经实践了 30 多年,近年来微波辅助合成的多功能生物材料引发关注。Kanter 等^[12]研究发现,微波烧结的 MPC 裂纹及粗大的晶体明显减少,机械强度也显著提升。Sikder 等^[6]分析微波改善 MPCs 强度的原因有:①提高了原位温度使磷酸盐粉末可以在接近理论密度的地方烧结;②分子水平上直接加热及极性水分子的相互作用,使加热快速可控同时能耗较低;③更多离子在初级溶液中的反应形成了丰富的原子核及纳米结构的结晶体。与传统的烧结方式比较,微波烧结的 MPC 具有更好的结晶度和更多的 HA 颗粒,烧结的骨水泥致密化效果显著、抗压强度可提高 46% ~ 69%^[1]。

2. 离子掺杂:许多微量元素如钙、锶等在人体骨代谢中起着重要的作用,这为改良 MPCs 的机械强度提供了一条思路。人体骨 Ca^{2+} 含量的减少将导致骨量减少,Liu 等^[13]研究发现, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2$ 的加入可以导致 MPC 主要水化产物的减少并且消耗部分磷酸盐,当 $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2$ 为 8wt% 时,凝结 7 天后的骨水泥抗压强度可达到 $69.0 \pm 2.4\text{MPa}$ 。Ewald 等^[14]等将不同化学计量比的掺钙磷酸镁水泥粉末和磷酸铵及磷酸钾水溶液混合时发现,低钙时的水泥浆体表现出较高的机械稳定性。Meininger 等^[15]研究锶改性 MPC 发现,显微计算机断层扫描下改性骨水泥存在高度互

连的多孔结构;同时其机械性也大幅提高至 36.7MPa。离子掺杂改性 MPCs 强度的方法虽然简单有效,但其在改善生物活性方面有限;另一种方法是将合适的材料与 MPCs 复合,从而获得更加出色的力学和生物学性质的复合骨水泥。

3. 复合系统:通过复合材料的加入并将其优良的性能整合 MPCs 中,这一方案近年来引起科研工作者极大的兴趣。常用复合材料包括生物玻璃、金属复合材料以及人工可降解聚合物或天然生物聚合物等。

(1) 磷酸镁-硼硅酸盐玻璃骨水泥(MPC-BG):生物玻璃最早应用于牙科、颅骨和颌面骨的骨修复,具有良好的物理性能及生物学活性。硼硅酸盐玻璃(BG)是近年来兴起的一种新型生物活性玻璃,具有良好的生物相容性和成骨诱导性。Li 等^[16]将 BG 掺入 MPC 中发现当 MPC/BG 为 3:1 时,抗压强度可达 13.5MPa。虽然 MPC-BG 具有良好的理化性能、生物相容性及可注射性,但其机械强度还远远低于人体的皮质骨,同时 MPC 的加入对生物玻璃的本身的影响也将是未来一个研究的方向。

(2) 硅酸三钙/磷酸镁复合骨水泥(C3S/MPC):硅在人体结缔组织及软骨形成等生理过程中起着重要作用,并且参与骨钙化的初始阶段。硅酸钙骨水泥(csc)多年来一直被视作活体牙髓治疗及根管治疗的良好材料之一。Liu 等^[17]研究发现,当 C3S 与 MPC 比为 1:3 时,复合骨水泥的抗压强度接近人体椎体皮质骨达到 87MPa;动物实验也表明其较高的机械强度具有改善椎体骨质疏松的优点。Niu 等^[18]也研究发现,硅酸钙絮体可以包裹鸟粪石颗粒而提高锶磷酸镁/硅酸钙复合支架的强度及韧性。目前 C3S/MPC 的机械强度虽然令人惊喜,但还停留在体外实验研究层面,未来还需要开展大量研究来实现其临床推广。

(3) 羧甲基壳聚糖磷酸镁骨水泥(CMPC):传统的 MPC 主要由裂纹较多、孔隙率较大的 $\text{KMgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 晶体组成,这极大的影响其机械强度。羧甲基壳聚糖(CMC)作为一种水溶性聚合物可以填充晶体的裂纹及吸附液相中的去离子水,在水泥表面形成一层高黏性膜结构,而使复合骨水泥的微观结构更加致密、强度更高。Yu 等^[8]研究发现,在 CMC 浓度为 5% 时复合骨水泥的机械强度达到最大值(55.7MPa)。Gong 等^[19]将氧羧甲基壳聚糖(O-CMC)与磷酸钾镁水泥混合时也得到同样的结论,当 O-CMC 2.5wt% 时其孔隙率最低为 13.8%,抗压强度可达 33.8MPa。目前 CMPC 已表现出了令人满意的优势,但进步提高

其机械强度及保留更优良的孔隙还有很大的改良空间。

(4) 镁钙磷酸盐水泥 (MCPC): 柠檬酸 (CA) 是动植物体内的一种重要的三羧酸类有机酸, 研究发现, CA 可以稳定纳米晶体的尺寸^[20]。CA 可以降低混合液 pH 值及减缓水合反应、从而影响骨水泥的强度。Yu 等^[3]通过电镜研究发现, CA 可以使 MCPC 的裂纹明显变少; CA 浓度为 0.03g/ml 的 MCPC 抗压强度可达到比 MPC 高 147% 的 51MPa。有研究认为, 加入的 CA 通过与 Ca^{2+} 的螯合及配位作用、延缓凝结时间、降低放热比及温度应力等途径来提高骨水泥的强度。Wang 等^[21]也研究发现, 当 CA 加入量为 2wt% 时, MCPC 抗压强度可达到 76MPa。CA 主要是通过减少复合物的裂纹来提高机械强度, 这将势必影响其孔隙率从而降低生物学活性; 如何能让加入 CA 在提高强度的同时也不至于过大的影响孔隙率将是接下来要解决的难题。

4. 纳米材料: 较传统材料具有更大的表面积, 这一优势可以使反应更充分有效。随着纳米技术的日渐成熟, 它在骨水泥改性方面研究也越来越受到重视。碳纳米管因可以减少凝胶的网孔尺寸及增强 MPC 抗剪切拉伸力, 而被用于改善 MPCs 的强度^[22]。Esnaashary 等^[23]通过添加羧化单壁碳纳米管来评价 MPC 的抗压强度时发现, 它可以保持鸟粪石的沉淀速率及提供持久稳定的离子扩散环境; 掺入 0.2wt% 羧化单壁碳纳米管时, MPC 最致密均匀, 其抗压强度也明显升高。目前纳米材料在改善骨水泥强度方面的研究虽取得了不少成绩仍存在不少难题及挑战, 纤维的横截面面积、长度、特定的顺序及其在高温热处理过程中的生长等方面仍未得到完美的解决方案。

四、MPCs 机械强度未来发展方向

骨水泥植入体内后将承受各个方向外力, 保持其完整性并稳定与周围组织的连接非常重要; MPCs 最理想的强度应与人体骨相匹配。提升 MPCs 的强度仍是未来一段时间内一个重要的热门研究方向。笔者认为 MPCs 强度研究还需重点解决以下问题: (1) 机械强度与生物活性的平衡: MPCs 在人体内不仅要承担着物理支持及填充作用, 还要满足设计所需要的成骨、抗肿瘤及抗炎等生物学作用; 然而一些影响力学性能的指标 (孔隙率等) 常与生物学性能相冲突, 所以未来的设计及研究必须要很好地平衡这些因素的关系。(2) 植入部位对机械强度要求不同: MPCs 应用于人体不同的部位其设计的强度也应有所区别,

在颌面部及口腔等非承重部位, 生活学活性往往比机械强度更容易引起医师的兴趣; 而在下肢、脊柱等负重为主的部位更好的强度则是首要考虑的因素。

(3) 机械强度与其他物理学特性的关系: MPCs 除了要求良好的机械强度及生物学性能外, 还需要合适的凝固时间、降解期限及脆性; 这样特性往往和强度有着一定的关联, 未来的配方必须综合考虑这些问题。(4) 大量的人体实验及临床数据来支撑: 目前 MPCs 的研究主要集中在大量的实验室研究及少量的动物实验, 人体环境与其他动物及体外环境有着极其特异的区别, 这就需要更多的长期活体研究和更大的样本量和适当的临床环境来证实这些制备工艺及配方在人体内的有效性。

综上所述, MPCs 作为一种新型骨填充材料虽然目前有些性能仍不尽完善, 但其所展示出的比传统骨填充材料有着更好的强度、成骨性等优势的已让人们对其未来前景充满希望。相信随着生产工艺不断改进、复合体系研究的不断深入以及新型高分子及纳米技术的发展, 未来会研发出一种具有着优良生物活性、强度可调可控的 MPCs 广泛应用于临床。

参考文献

- 1 Nabiyouni M, Brückner T, Zhou H, *et al.* Magnesium - based bioceramics in orthopedic applications [J]. *Acta Biomater*, 2018, 66: 23 - 43
- 2 郭良煜, 郭卫春. 磷酸镁骨水泥及其复合物在骨修复应用的研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(1): 159 - 162
- 3 Yu Y, Xu C, Dai H. Preparation and characterization of a degradable magnesium phosphate bone cement [J]. *Regen Biomater*, 2016, 3(4): 231 - 237
- 4 史腾, 苏祥正, 刘健恒, 等. 新型无机骨水泥粘接猪胫骨骨折的体外研究 [J]. *中华创伤杂志*, 2018, 34(5): 465 - 468
- 5 Gelli R, Mati L, Ridi F, *et al.* Tuning the properties of magnesium phosphate - based bone cements; effect of powder to liquid ratio and aqueous solution concentration [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 95: 248 - 255
- 6 Sikder P, Ren Y, Bhaduri SB. Microwave processing of calcium phosphate and magnesium phosphate based orthopedic bioceramics; a state - of - the - art review [J]. *Acta Biomater*, 2020, 111: 29 - 53
- 7 Shi Y, Yu L, Gong C, *et al.* A bioactive magnesium phosphate cement incorporating chondroitin sulfate for bone regeneration [J]. *Biomater*, 2021, 16(3): 035034
- 8 Yu L, Xia K, Gong C, *et al.* An injectable bioactive magnesium phosphate cement incorporating carboxymethyl chitosan for bone regeneration [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 160: 101 - 111
- 9 Kazakova G, Safronova T, Golubchikov D, *et al.* Resorbable Mg^{2+} - containing phosphates for bone tissue repair [J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(17): 4857
- 10 Ostrowski N, Roy A, Kumta PN. Magnesium phosphate cement systems for hard tissue applications; a review [J]. *ACS Biomater Sci*

Eng, 2016, 2(7): 1067 – 1083

- 11 Kanter B, Geffers M, Ignatius A, *et al.* Control of in vivo mineral bone cement degradation[J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(7): 3279 – 3287
- 12 Kanter B, Vikman A, Brückner T, *et al.* Bone regeneration capacity of magnesium phosphate cements in a large animal model[J]. *Acta Biomater*, 2018, 69: 352 – 361
- 13 Liu J, Liao J, Li Y, *et al.* Bioactive tetracalcium phosphate/magnesium phosphate composite bone cement for bone repair[J]. *J Biomater Appl*, 2019, 34(2): 239 – 249
- 14 Ewald A, Kreczy D, Brückner T, *et al.* Development and bone regeneration capacity of premixed magnesium phosphate cement pastes[J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12(13): 2119
- 15 Meininger S, Mandal S, Kumar A, *et al.* Strength reliability and in vitro degradation of three – dimensional powder printed strontium – substituted magnesium phosphate scaffolds[J]. *Acta Biomater*, 2016, 31: 401 – 411
- 16 Li C, Hao W, Wu C, *et al.* Injectable and bioactive bone cement with moderate setting time and temperature using borosilicate bio – glass – incorporated magnesium phosphate[J]. *Biomed Mater*, 2020, 15(4): 45015
- 17 Liu W, Zhai D, Huan Z, *et al.* Novel tricalcium silicate/magnesium phosphate composite bone cement having high compressive strength, in vitro bioactivity and cytocompatibility[J]. *Acta Biomater*, 2015,

21: 217 – 227

- 18 Niu LN, Jiao K, Wang TD, *et al.* A review of the bioactivity of hydraulic calcium silicate cements[J]. *J Dent*, 2014, 42(5): 517 – 533
- 19 Gong C, Fang S, Xia K, *et al.* Enhancing the mechanical properties and cytocompatibility of magnesium potassium phosphate cement by incorporating oxygen – carboxymethyl chitosan[J]. *Regen Biomater*, 2021, 8(1): 48
- 20 Sun D, Chen Y, Tran RT, *et al.* Citric acid – based hydroxyapatite composite scaffolds enhance calvarial regeneration [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6912
- 21 Wang S, Xu C, Yu S, *et al.* Citric acid enhances the physical properties, cytocompatibility and osteogenesis of magnesium calcium phosphate cement[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2019, 94: 42 – 50
- 22 Esnaashary MH, Rezaie HR, Khavandi A, *et al.* Solubility controlling of the precursor powders of magnesium phosphate cement by changing the powder composition[J]. *Adv Appl Ceram*, 2017, 116(5): 286 – 292
- 23 Esnaashary MH, Khavandi A, Rezaie HR, *et al.* Mg – P/c – SWCNT bone cement: the effect of filler on setting behavior, compressive strength and biocompatibility[J]. *J Bionic Engineering*, 2020, 17(1): 100 – 112

(收稿日期: 2021 – 10 – 13)

(修回日期: 2021 – 10 – 16)

(上接第 19 页)

- 14 Manon – Jensen T, Itoh Y, Couchman JR. Proteoglycans in health and disease: the multiple roles of syndecan shedding[J]. *FEBS J*, 2010, 277(19): 3876 – 3889
- 15 Choi S, Lee E, Kwon S, *et al.* Transmembrane domain – induced oligomerization is crucial for the functions of syndecan – 2 and syndecan – 4[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(52): 42573 – 42579
- 16 Jang B, Jung H, Hong H, *et al.* Syndecan transmembrane domain modulates intracellular signaling by regulating the oligomeric status of the cytoplasmic domain[J]. *Cell Signal*, 2018, 52: 121 – 126
- 17 Iozzo RV, Schaefer L. Proteoglycan form and function: a comprehensive nomenclature of proteoglycans[J]. *Matrix Biol*, 2015, 42: 11 – 55
- 18 赵秋扬, 李亚好. Syndecan – 4 在肾脏病中的研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(6): 552 – 554
- 19 Zhou K, He S, Yu H, *et al.* Inhibition of syndecan – 4 reduces cartilage degradation in murine models of osteoarthritis through the down-regulation of HIF – 2alpha by miR – 96 – 5p[J]. *Lab Invest*, 2021, 101(8): 1060 – 1070
- 20 Sanchez C, Lambert C, Dubuc JE, *et al.* Syndecan – 4 Is increased in osteoarthritic knee, but not hip or shoulder, articular hypertrophic chondrocytes[J]. *Cartilage*, 2019: 1947603519870855
- 21 徐传慧, 潘昕, 李超峰, 等. 骨关节炎患者血清中软骨代谢标记物与骨关节炎的关系研究[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(2): 273 – 275
- 22 Sive JJ, Baird P, Jeziorski M, *et al.* Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerate intervertebral discs[J]. *Mol Pathol*, 2002, 55(2): 91 – 97
- 23 Ge J, Cheng X, Yuan C, *et al.* Syndecan – 4 is a novel therapeutic target for intervertebral disc degeneration via suppressing JNK/p53 pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(5): 766 – 776

- 24 Jenei – Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin – 1 β signaling in osteoarthritis – chondrocytes in focus[J]. *Cell Signal*, 2019, 53: 212 – 223
- 25 Wang J, Markova D, Anderson DG, *et al.* TNF – α and IL – 1 β promote a disintegrin – like and metalloprotease with thrombospondin type I motif – 5 – mediated aggrecan degradation through syndecan – 4 in intervertebral disc[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(46): 39738 – 39749
- 26 Löfgren M, Svala E, Lindahl A, *et al.* Time – dependent changes in gene expression induced in vitro by interleukin – 1 β in equine articular cartilage[J]. *Res Vet Sci*, 2018, 118: 466 – 476
- 27 Yang H, Liu H, Li X, *et al.* TNF – α and TGF – β 1 regulate Syndecan – 4 expression in nucleus pulposus cells: role of the mitogen – activated protein kinase and NF – κ B pathways[J]. *Connect Tissue Res*, 2015, 56(4): 281 – 287
- 28 Wu X, Li S, Wang K, *et al.* TNF – α regulates ITGB1 and SYND4 expression in nucleus pulposus cells: activation of FAK/PI3K signaling [J]. *Inflammation*, 2019, 42(5): 1575 – 1584
- 29 Wang X, Wang H, Yang H, *et al.* Tumor necrosis factor – α – and interleukin – 1 β – dependent matrix metalloproteinase – 3 expression in nucleus pulposus cells requires cooperative signaling via syndecan 4 and mitogen – activated protein kinase – NF – κ B axis: implications in inflammatory disc disease[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(9): 2560 – 2572
- 30 刁志君, 姜宏, 刘锦涛, 等. 多配体蛋白聚糖 – 4 在椎间盘退变中的作用[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28(10): 944 – 948
- 31 Fujita N, Hirose Y, Tran CM, *et al.* HIF – 1 – PHD2 axis controls expression of syndecan 4 in nucleus pulposus cells[J]. *FASEB J*, 2014, 28(6): 2455 – 2465

(收稿日期: 2020 – 09 – 07)

(修回日期: 2020 – 10 – 09)