

一种可注射体内成孔的磷酸钙骨水泥

张亮¹, 高建军², 党晓谦³

A type of injectable porous calcium phosphate cement *in vivo*

Zhang Liang¹, Gao Jian-jun², Dang Xiao-qian³

Abstract

BACKGROUND: Calcium phosphate cement (CPC) has the disadvantages of brittleness, low waterborne (blood-soluble), poor mechanical property and conductivity which limit its clinical application in some degree. Therefore its modification research is in need.

OBJECTIVE: To prepare a type of porous calcium phosphate cement with certain intensity and porosity for the bone growth.

METHODS: This study was based on the CPC system. The liquid phase was the weak acidic solution of chitosan which had favorable biocompatibility and high viscosity to achieve injectable of CPC. It could strongly improve the application and comfort of CPC. The solid phase was biphasic calcium phosphate (four calcium phosphate + calcium hydrogen phosphate) system. The pores of mannitol and lactic-co-glycolic acid were added into solid phase to prepare the calcium phosphate scaffold.

RESULTS AND CONCLUSION: The aperture of the prepared material could reach to 10-300 μm . The porosity of the solidified CPC could reach to (68.3 \pm 1.5)% when the proportion of the porogen was 60%. The increased porosity of CPC decreased the mechanical properties of the material, the compressive strength of CPC without porogen was (53.0 \pm 1.4) MPa initially, and dropped to (2.5 \pm 0.2) MPa with 60% porogen. The CPC material has better compressive strength and favorable biocompatibility, and can be degraded *in vivo* and used as a type of injectable scaffold materials.

Zhang L, Gao JJ, Dang XQ. A type of injectable porous calcium phosphate cement *in vivo*. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(51): 9513-9517. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 磷酸钙骨水泥存在脆性大、抗水溶性(血溶性)差、力学性能不足、降解缓慢等缺点, 其临床应用受到一定限制, 故需要对其进行改性研究。

目的: 制备一种具有一定强度、孔隙率、适合骨生长的多孔磷酸钙骨水泥生物支架材料。

方法: 以磷酸钙骨水泥为基本体系, 液相采用壳聚糖的弱酸溶液, 以提高磷酸钙骨水泥的可塑性和黏弹性, 使骨水泥具有可注射性, 显著提升骨水泥的应用范围及应用舒适度。固相为双相磷酸钙(磷酸四钙+磷酸氢钙)粉体, 并在固相中添加一定量的甘露醇及聚乳酸-乙醇酸共聚物作为造孔剂, 制备磷酸钙支架材料。

结果与结论: 此材料孔径可达到 10~300 μm 。添加 60%致孔剂时, 磷酸钙骨水泥固化体孔隙率可达到(68.3 \pm 1.5)%。磷酸钙骨水泥孔隙率的增加使材料的力学性能下降, 其抗压强度从最初不含致孔剂时的(53.0 \pm 1.4) MPa 下降到含 60%致孔剂的(2.5 \pm 0.2) MPa。实验制备的此种多孔磷酸钙骨水泥材料, 是具有一定抗压强度、较好的孔隙率, 并能体内降解的可注射生物支架材料。

关键词: 磷酸钙骨水泥; 体内成孔; 可注射; 抗压; 支架材料

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.51.004

张亮, 高建军, 党晓谦. 一种可注射体内成孔的磷酸钙骨水泥[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(51):9513-9517. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

在骨组织工程领域, 如何按自然骨的组成结构, 制备与之类似的材料和微细结构的支架, 使之具有良好骨传导和骨诱导性能, 在理论和临床实践上都有十分重要的意义。磷酸钙骨水泥(calcium phosphate cement, CPC)是一类在生理条件下可自行固化并最终转变成羟基磷灰石的一类非陶瓷型人工骨材料, 这种材料与天然骨磷灰石有类似的组成结构, 植入人体后可参与新陈代谢, 促进骨组织生长^[1-2]。

CPC具有高度的生物相容性、可临时塑形性、良好的密闭性、独特的药物缓释载体性能、

良好的自固化性、可降解活性及成骨活性、固化过程等温性等特点^[3]。CPC作为目前唯一能自行固化并产生骨再生效果的骨骼修复材料, 同时具备高生物相容性和可任意塑性, 得到了国际材料界和医学界的重视, 成为当今生物材料的研究热点之一, 并逐步应用于临床, 有广阔的应用前景^[4-5]。然而由于CPC脆性大、抗水溶性(血溶性)差、力学性能不足、降解缓慢, 特别是CPC骨水泥固化后仅形成一些微孔, 多为致密材料等缺点, 又限制了其在临床上的广泛应用。

本文以CPC为基本体系, 液相采用壳聚糖的弱酸溶液, 以提高CPC的可塑性和黏弹性, 使骨水泥具有可注射性, 显著提升骨水泥的应

¹Department of Orthopaedics, Xi'an Hong Hui Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China; ²Department of Orthopaedics, Hospital of Yangling Demonstration Area, Yangling 712100, Shaanxi Province, China; ³First Department of Orthopaedics, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710078, Shaanxi Province, China

Zhang Liang, Attending physician, Department of Orthopaedics, Xi'an Hong Hui Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China glowthy@sina.com.cn

Correspondence to: Dang Xiao-qian, Doctor, Professor, First Department of Orthopaedics, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710078, Shaanxi Province, China dang_xiaoqian@sohu.com

Received: 2011-04-20
Accepted: 2011-07-18

¹ 西安交通大学医学院附属红会医院, 陕西省西安市710054; ² 杨凌市示范区医院骨科, 陕西省杨凌市712100; ³ 西安交通大学第二附属医院骨科, 陕西省西安市710004

张亮, 男, 1981年生, 河北省秦皇岛市人, 汉族, 2004年中南大学毕业, 主治医师, 主要从事骨与关节损伤及关节镜研究。
glowthy@sina.com.cn

通讯作者: 党晓谦, 博士, 教授, 西安交通大学第二附属医院骨科, 陕西省西安市710004
dang_xiaoqian@sohu.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225(2011)51-09513-05

收稿日期: 2011-04-20
修回日期: 2011-07-18
(20101011022/G-L)

用范围及应用舒适度; 固相为双相磷酸钙(磷酸四钙+磷酸氢钙)粉体, 并在固相中添加一定量的甘露醇, 及聚乳酸-乙醇酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)作为造孔剂, 随着致孔剂在体内逐步降解, 改变CPC的孔隙率, 以制备一种具有一定强度及孔隙率、可注射的体内成孔支架材料。

1 材料和方法

设计: 材料学水平, 对比观察实验。

时间及地点: 于2009-07/2010-11在西安市红十字会医院骨科及西安交通大学第二附属医院骨科完成。

材料: 普通多孔CPC材料, 由于采用磷酸钠缓冲液作为液相, 故强度较低且孔隙率较低。因而试图在CPC固相中加入致孔剂使CPC具有较好的孔隙率, 并试图在抗压强度及孔隙率间找到适当的平衡点。在CPC中按比例(0%~60%)加入致孔剂(不同比例的PLGA与甘露醇), 测定样本的凝固时间、抗压强度、孔隙率及表面形貌, 探索生物支架材料的最优配比。

主要试剂及仪器:

原料名称	英文缩写	规格	来源
磷酸四钙	TTCP	0~50 μm	北京恩赛科技公司
磷酸氢钙	DCPA	0~50 μm	实验室自制
甘露醇	C ₆ H ₁₆ O	A.R	西安化学制剂厂
壳聚糖	CS	医用级	南通兴成生物制品厂
柠檬酸	C ₆ H ₅ O ₇ ·H ₂ O	A.R	西安化学制剂厂
葡萄糖	C ₆ H ₁₂ O ₆ ·H ₂ O	A.R	西安化学制剂厂
聚乳酸-乙醇酸	PLGA	医用级	济南岱罡生物科技公司
水泥稠度及凝固时间测定仪			北京港东恒业仪器有限公司
成型模具		直径 5 mm×10 mm 圆柱体	自制
恒温恒湿箱			北京医疗器械
扫描电镜		XL-30	荷兰 Phillips 公司

方法:

甘露醇重结晶: 取适量甘露醇, 置于体积分数50%的乙醇溶液中, 加热搅拌, 使之充分溶解, 然后静置冷却得重结晶的甘露醇晶体。将重结晶后的甘露醇晶体真空抽滤, 烘干, 分别

过50目筛(孔径为270 μm)及150目筛(孔径为106 μm), 备用。

PLGA的选择: PLGA分别过50目筛(孔径为270 μm)及150目筛(孔径为106 μm), 备用。

多孔CPC的配制: 液相为CS溶液(3%CS+5%CA+15%葡萄糖, 均为质量分数), 固相为添加了甘露醇与PLGA的等摩尔比混合的TTCP和DCPA粉体, 固液比为0.8 g/mL, 致孔剂(甘露醇与PLGA, 分2:1及1:1两组)在固相粉体中所占质量比分别为0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%将固液两相先后加入到小培养皿中, 用玻璃棒迅速搅拌一两分钟, 形成均匀的浆状物。

主要观察指标:

凝固时间的测定: 将调和好的CPC浆体填入到直径5 mm×10 mm的小玻璃管中, 两端封口, 放入温度37 °C、湿度为100%的恒温培养箱中, 在不同固化时间内取出, 用水泥稠度及凝固时间测定仪测定水泥的凝固时间。

孔隙率的测定: 恒温条件下, 用比重瓶测定CPC多孔材料的孔隙率, 具体操作如下: 选用一个比重瓶装满无水乙醇称质量 m_1 ; 把质量 m_s 的样品浸入乙醇中, 脱气, 务必使乙醇充盈于多孔支架的孔中, 然后再加满乙醇, 称质量为 m_2 ; 把浸满了乙醇的样品取出后, 剩余的乙醇与比重瓶称质量 m_3 ^[6]。

$$\begin{aligned} \text{样品支架本身体积: } V_s &= (m_1 - m_2 + m_s) / \rho \\ \text{样品支架孔体积: } V_p &= (m_2 - m_3 - m_s) / \rho \\ \text{样品支架孔隙率: } e &= V_p / (V_p + V_s) = (m_2 - m_3 - m_s) / (m_1 - m_3) \end{aligned}$$

抗压强度的测定: 将CPC调和物填入不锈钢模具成型, 并立即脱模, 制得直径5 mm×10 mm的圆柱体试样, 于模拟体液(simulated body fluid, sBF)中37 °C下养护一定的时间取出, 将试样的上下面打磨平整, 在万能拉力机上对试样进行抗压强度的测试, 载荷900 N, 加压速度为10 mm/min。

统计学分析: 所有数据采用SPSS 13.0系统处理, 实验结果采用两两比较的卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 观测指标结果 两组指标观测结果见表1, 2及图1。

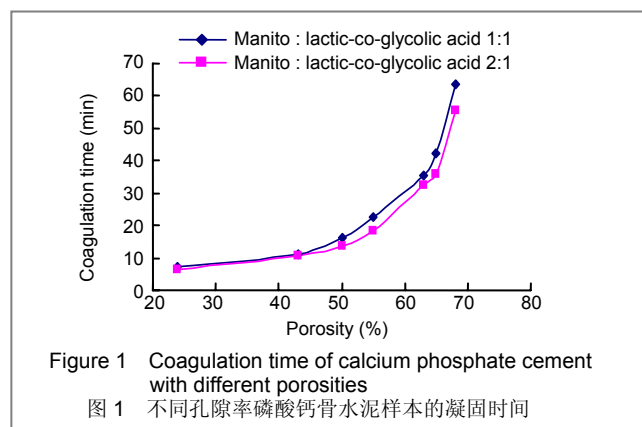
在甘露醇/PLGA1:1组及2:1组试样浸泡在SBF中24 h后, 取出, 测定孔隙率。结果表

明, 随着致孔剂用量比率的增加, CPC固化体孔隙率逐渐增大。

Number	Percentage of porogen (%)	Porosity (%)	Strength (MPa)	Coagulation time (min)
1	0	24.0±0.3	53.0±1.4	6.4±0.4
2	10	43.0±0.7	48.0±1.3	10.6±0.1
3	20	50.0±0.5	35.0±0.8	13.5±0.2
4	30	55.0±1.1	22.0±0.5	18.4±0.6
5	40	63.0±0.5	10.0±0.7	32.4±1.2
6	50	65.0±0.9	6.0±0.6	35.8±2.1
7	60	68.3±1.5	2.5±0.3	55.4±2.6

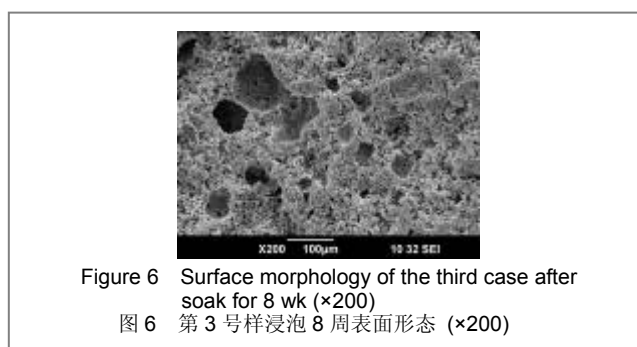
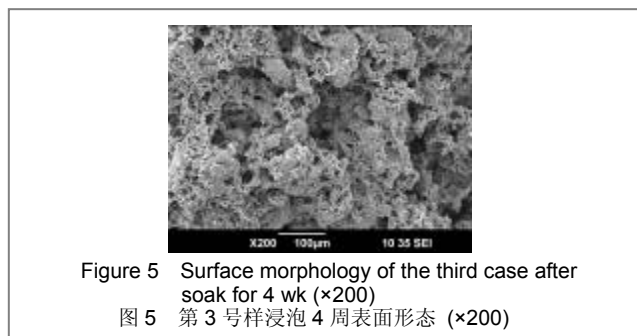
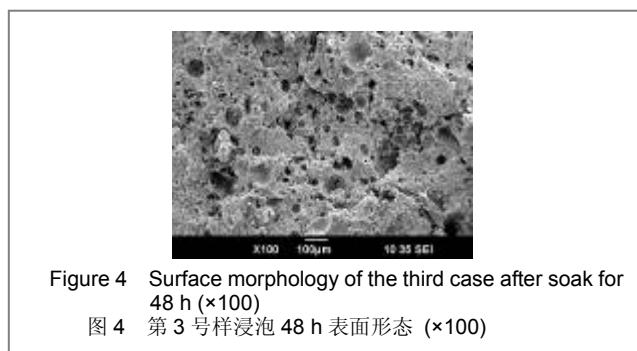
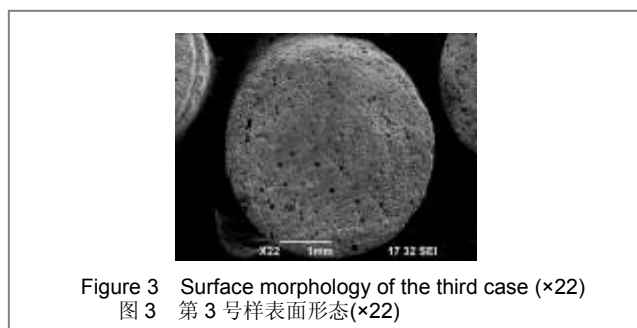
Number	Percentage of porogen (%)	Porosity (%)	Strength (MPa)	Coagulation time (min)
1	0	24.5±0.5	53.1±1.2	19.0±0.6
2	10	43.2±0.8	50.0±0.8	23.4±1.2
3	20	50.5±0.7	40.0±1.1	29.0±1.5
4	30	55.3±1.2	25.0±0.6	33.0±1.6
5	40	63.8±1.4	9.0±0.2	45.0±2.3
6	50	65.2±1.1	5.7±0.3	50.0±3.6
7	60	68.6±2.1	3.0±0.1	70.0±5.6

从表1, 2中可以看出, 随着多孔CPC固化体孔隙率的增大, CPC固化体的抗压强度不断降低。可见多孔CPC固化体的孔隙率明显影响其强度。实验表明, 随着甘露醇及PLGA含量的增加, 水化速率降低, 凝固时间逐渐增长, 见图1。



2.2 多孔CPC的表面形貌 根据前面所测得数据显示甘露醇/PLGA 2:1组3号样本当致孔剂在20%时样品空隙率达到(50.0±0.5)%, 抗压强度(35.0±0.8)MPa, 凝固时间(13.5±0.2)min。各方面均比较符合临床需要。图2与图3对比明显发现添加致孔剂的3号样本表面明显有大小不一, 分布均匀的孔径形成, 且有周边略多, 中间相对较少的特点, 这与在模拟体液中浸泡时周围的致孔剂首先逐步溶出形成孔径, 彼此相连, 而中间的致孔剂则溶出相对较慢, 这就使得样本具有了体内逐步成孔的

特点。将此样本浸泡48 h、4周、8周后观察断面形貌, 可见断面松散度逐步增高, 空洞变多, 孔径大小不一, 大孔径相对较多, 在浸泡8周的图片中可见数个大孔径相互联通, 这种结构有利于细胞的生长, 见图4~6。



3 讨论

孔隙率和抗压强度是评价生物支架材料的两个重要性能指标, 多孔结构对支架材料的性能具有十分重要的影响, 孔隙率太大会导致抗压强度大幅下降, 孔隙率太小不利于组织细胞长入, 影响支架材料的生物性能。对于孔径多大为合适, 一直存在争议。现有的试验证明: 直径大于150 μm的大孔骨水泥有利于组织细胞的黏附, 血管、神经、骨组织向骨水泥内部生长, 促进骨水泥的重吸收, 从而加快了骨组织对骨水泥的替代过程^[7-8]。很多学者对CPC的改性研究做了贡献, 但是至今仍没有一种让人满意的生物支架材料。Simon等^[9]探讨用PLGA微球(直径150~360 μm)增强的可模压、可吸收的多孔CPC支架制备方法, 并对其生物相容性作了初步评价; PLGA初期对支架起增强作用, 其降解后形成多孔支架, 利于成骨细胞的植入、骨组织的长入。但是这种支架材料由于PLGA降解后为微球体, 孔间缺少连通性。赵萍等^[10]制备了纳米碳管磷酸钙复合材料, CNTs的最高添加量为0.6%时复合材料的弯曲及压缩强度为最大值, 分别为10.48 MPa和31.22 MPa。纳米碳管不能吸收, 其远期生物效应有待进一步观察。Xu等^[11]采用水溶性甘露醇作为致孔剂和CPC混合制成可注射性的CPC, 比较了0~50%不同质量百分率的可注射率, 得出40%为最佳比率。水溶性甘露醇的加入显著改善了骨水泥的流动性, 但这种可注射性CPC的强度不甚满意。Roemhildt等^[12]在CPC中加入铝酸钙, 发现流动性、可塑性得到提高, 但力学性能受到影响, Pan等^[13]向骨水泥中含30%的壳聚糖纤维、5%的胶原时可获得最大的抗屈曲强度, 但抗压强度改善不理想。因此作者试图制备一种兼有较好抗压强度及较好孔隙率的生物材料。

本实验采用甘露醇和PLGA作为致孔剂。甘露醇法利用在体液环境下甘露醇溶解析出, 使原来甘露醇占据的位置形成孔隙, 成孔也较快, 孔隙的分布可由混合的均匀程度来控制, 但由于甘露醇颗粒相对较大, 故形成孔径也较大, 在相同孔隙率下, 因缺乏相对较小的孔隙, 致使孔径的连通率较差。

PLGA以其良好的生物相容性, 可降解性和降解可调节性成为目前骨组织工程研究最多的生物材料之一。其是目前组织工程研究和应用最为广泛的一类材料, 其已经用于骨关节炎和一些小的骨折以及颅面外科等的治疗^[11]。这类材料无毒, 无抗原性, 具有良好的可降解吸收性、生物安全性和力学强度, 可以通过控制成分含量来调节材料的降解速度, 使产品性质的重复性和力学性能达到较高水平^[12]。但是PLGA降解需40 d以上, 故孔径形成时间长, 新骨长入复合材料较慢^[13-15]。

使用两种材料混合可以有效地降低单一致孔剂的

用量, 同时通过重结晶后的甘露醇为短棒状和条索状的PLGA混合后在CPC内形成有效地空间联通, 有望形成相互连通的孔径, 以利于组织细胞长入。同时由于两种致孔剂溶解速度不同, 有效减少了甘露醇过快析出引起CPC强度改变, 同时避免了单纯PLGA致孔CPC中致孔剂析出过慢影响组织细胞长入的情况。根据甘露醇及PLGA的相对分子质量, 本文选择1:1及2:1使两种致孔剂的颗粒数量相当, 以发挥两者较好的作用。

3.1 剂与孔隙率的关系 甘露醇/PLGA1:1组及2:1组试样浸泡在SBF中24 h后, 取出, 测定孔隙率。结果表明, 随着致孔剂用量比率的增加, CPC固化体孔隙率逐渐增大。随着浸泡时间的延长, 致孔剂在逐步析出, 进而使样本具有良好的空隙率。对比两组根据甘露醇的成分比例不同, 在初期甘露醇溶解较快, 因而在甘露醇含量相对较高的一组在致孔剂含量相同的情况下样品的孔隙率相对较大, 这种情况有利于组织细胞的长入, 但随着孔隙率的增大, 强度势必受到一定影响。这点将在下面进行讨论。

3.2 孔隙率与抗压强度的关系 支架材料的力学性能是决定支架植入部位的一个考虑因素。从表1, 2中可以看出, 随着多孔CPC固化体孔隙率的增大, CPC固化体的抗压强度不断降低。可见多孔CPC固化体的孔隙率明显影响其强度。两组比较, 甘露醇/PLGA(1:1)组强度略强于甘露醇/PLGA(2:1), 表明PLGA早期对材料的强度保持有一定作用。这种随孔隙率的增加其力学强度下降的现象与国内外许多实验结果是一致的^[16-21]。有文献报道, PLGA多孔支架在模拟体液中浸泡后, 孔壁上会有一层类骨矿物质^[22]。这可能是导致力学性能有变化的原因之一。

PLGA加入复合材料后材料的抗压强度增高这可能是由于PLGA水解后的聚乳酸中的乳酸基团与CPC粉末中部分钙离子发生了化学反应, 生成了聚乳酸钙。其化学反应式为: $Ca^{2+} + 2CH_3CHOHCOO^- \rightarrow Ca(CH_3CHOHCOO)_2$, 从而加速了CPC的固化反应, 使复合材料的抗压强度得到了提高。同时, 复合材料中CPC的水化产物羟基磷灰石晶体的聚集形态也发生了相应改变, 由原来的棒状聚合成为大小不一的椭球状, 堆垛更加紧密, 强度因而有所加强。

3.3 致孔剂对凝固时间的影响 在CPC固相粉末中添加致孔剂, 必然会影响到CPC的凝固时间。实验表明, 随着甘露醇及PLGA含量的增加, 水化速率降低, 凝固时间逐渐增长, 见图1。在两组致孔剂中随着PLGA相对密度的不同, 凝固时间有明显不同, PLGA含量高一组凝固时间较长。甘露醇/PLGA(2:1)组1~4号样本以及甘露醇/PLGA(1:1)组1~2号样本的凝固时间小于30 min, 基本符合临床需要。

组织工程和流体力学的研究已经证明, 人工骨支架

的多孔结构影响细胞长入、新生骨组织等的形成方式及其组织学形态^[23-24]。有研究表明,直径大于150 μm的大孔骨水泥有利于组织细胞的黏附,血管、神经、骨组织向骨水泥内部生长,促进骨水泥的重吸收,从而加快了骨组织对骨水泥的替代过程^[25-26]。本实验所测得数据显示甘露醇/PLGA 2:1组3号样本当致孔剂在20%时样品空隙率达到(50.0±0.5)%,抗压强度(35.0±0.8) MPa,凝固时间(13.5±0.2) min。各方面均比较符合临床需要。

小结: ①甘露醇本身无毒,生物相容性较好,溶解性能优良,可作为可注射CPC的致孔剂,但是甘露醇作为致孔剂析出相对较快,材料强度过快下降,同时当大量甘露醇析出后引起的材料周围细胞脱水,不利于骨组织细胞生长。PLGA以其良好的生物相容性,可降解性和降解可调性成为目前骨组织工程研究最多的生物材料之一。加入甘露醇及PLGA在获得有效孔径的同时降低了了两种致孔剂的缺点,发挥协同效应,达到较好的效果。②多孔CPC材料的孔隙率随致孔剂用量的增加而增加。未添加致孔剂时,CPC的孔隙率为(24.0±0.3)%;当致孔剂用量占CPC粉末的60%时,CPC固化体孔隙率可达到(68.3±1.5)%。③CPC孔隙率的增加使材料的力学性能下降,其抗压强度从最初不含致孔剂的(53±1.4) MPa下降到含60%致孔剂的(2.5±0.2) MPa。④随着致孔剂含量的增加,CPC固化速率降低,凝固时间逐渐增长。⑤甘露醇/PLGA按2:1比例配制作作为致孔剂占20%时制备的样品不仅强度较强(35.0±0.8) MPa,凝固时间较短(13.5±0.2) min,同时具有良好的孔隙率(50.0±0.5)%,完全符合临床需要。⑥实验制备的此种多孔CPC材料,既可直接注射体内成形,也可在体外成形制备成支架材料再植入病损部位。可以认为是一种“可注射的生物支架材料”。

4 参考文献

- [1] Liu C, Gai W, Pan S, et al. The exothermal behavior in the hydration process of calcium phosphate cement. *Biomaterials*. 2003;24(18):2995-3003.
- [2] Liu C, Shen W. Solution property of calcium phosphate cement hardening body. *Mater Chem Phys*. 1999;58:78-82.
- [3] Wang X, Chen L, Xiang H, et al. Influence of anti-washout agents on the rheological properties and injectability of a calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007; 81(2):410-418.
- [4] Wang X, Ye J, Wang Y, et al. Control of crystallinity of hydrated products in a calcium phosphate bone cement. *J Biomed Mater Res A*. 2007;81(4):781-790.
- [5] Wang XP, Ye JD, Wang YJ. Influence of a novel radiopacifier on the properties of an injectable calcium phosphate cement. *Acta Biomaterialia*. 2007;3:757-763.
- [6] Shi GX, Wang SG, Bei JZ, et al. Beijing Shengwu Yixue Gongcheng. 2002;21(3):222-225.
石桂欣,王身国,贝建中等.皮肤组织工程—细胞支架的构筑及其生物相容性评价[J].北京生物医学工程,2002,21(3):222-22.
- [7] Xu HH, Carey LE, Simon CG Jr. Premixed macroporous calcium phosphate cement scaffold. *J Mater Med*. 2007;18:1345-1353.
- [8] Sergi D, Natalia M, Fernando M, et al. In vivo evaluation of an injectable macroporous calcium phosphate cement. *J Mater Sci Mater Med*. 2007;18(2):353-361.
- [9] Simon CG Jr, Khatri CA, Wight SA, et al. Preliminary report on the biocompatibility of a moldable resorbable, composite bone graft consisting of calcium phosphate cement and poly microspheres. *J Ortho Res*. 2002;20:473-482.

- [10] Zhao P, Ren XH, Sun KN, et al. Shandong Huagong. 2007;36(2):12-13.
赵萍,任学华,孙康宁,等. 碳纳米管添加量对生物骨水泥复合材料力学性能的影响[J].山东化工, 2007, 36(2):12-13.
- [11] Xu HH, Weir MD, Burgner EF, et al. Injectable and macroporous calcium phosphate cement scaffold. *Biomaterials*. 2006;24:4279-4287.
- [12] Roemhildt ML, Wagner SD, McGee TD. Characterization of a novel calcium phosphate composite bone cement: flow, setting, and aging properties. *J Mater Sci Mater Med*. 2006;11:1127-1132.
- [13] Pan Z, Jiang P, Fan Q, et al. Mechanical and biocompatible influences of chitosan fiber and gelatin on calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007;82(1):246-252.
- [14] Xin X, Hussain M, Mao JJ. Continuing differentiation of human mesenchymal stem cells and induced chondrogenic and osteogenic lineages in electrospun PLGA nanofiber scaffold. *Biomaterials*. 2007;28(2):316-325.
- [15] Xiang H, Fei XC, Lu QP, et al. Cailiao Daobao. 2004;18(7):93-95.
向虎,费小琛,卢清萍,等.骨组织工程材料PLGA/TCP的浓度、粘度性能研究[J].材料导报,2004,18(7):93-95.
- [16] Ruhé PQ, Hedberg-Dirk EL, Padron NT, et al. Porous poly(DL-lactic-co-glycolic acid)/calcium phosphate cement composite for reconstruction of bone defects. *Tissue Eng*. 2006;4:789-800.
- [17] Fei Z, Hu Y, Wu D, et al. Preparation and property of a novel bone graft composite consisting of rhBMP-2 loaded PLGA microspheres and calcium phosphate cement. *J Mater Sci Mater Med*. 2008;3:1109-1116.
- [18] Link DP, van den Dolder J, Jurgens WJ, et al. Mechanical evaluation of implanted calcium phosphate cement incorporated with PLGA microparticles. *Biomaterials*. 2006;28:4941-4947.
- [19] del Real RP, Ooms E, Wolke JG, et al. In vivo bone to porous calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res*. 2003;65:30-36.
- [20] Takagi S, Chow LC. Formation of macropores in calcium phosphate cement implants. *J Mater Med*. 2001;12:135-139.
- [21] Hesarakı S, Moztaaradeh F, Solati-Hashjin M. Phase evaluation of an effervescent-added apatitic calcium phosphate bone cement. *J Biomed Mater Res*. 2006;79:203-209.
- [22] Esther WH, Bodde, Camille TR, et al. Investigation as to the osteo-inductivity of macroporous calcium phosphate cement in goal. *J Biomed Mater Res*. 2007;83:161-168.
- [23] Wu FY, Liu XY, Chen KM, et al. Zhongguo Jiaoxing Waikexue Zazhi. 2008;16(15):1181-1184.
吴飞雁,刘兴炎,陈克明,等. 大孔径速降解磷酸钙骨水泥的制备[J].中国矫形外科杂志,2008,16(15):1181-1184.
- [24] Li M, Liu XD, Liu XY, et al. Zhongguo Jiaoxing Waikexue Zazhi. 2009; 17(7): 526-529.
厉孟,刘旭东,刘兴炎,等. 多孔明胶微球/磷酸钙骨水泥的制备及其性能研究[J].中国矫形外科杂志,2009,17(7): 526-529.
- [25] Murphy WL, Peters MC, Kohn DH, et al. Sustained release of vascular endothelial growth factor from mineralized poly(lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*. 2000;21(24):2521-2527.
- [26] Miao X, Tan DM, Li J, et al. Mechanical and biological properties of hydroxyapatite/tricalcium phosphate scaffolds coated with poly(lactic-co-glycolic acid). *Acta Biomaterialia*. 2008;4(3):638-645.

来自本文课题的更多信息一

作者贡献: 实验设计、实施、评估者分别为张亮及党晓谦教授,均经过正规培训,采用盲法评估。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 无涉及伦理冲突的内容。

本文创新性: 检索数据库2011年万方数据库及ISI Web of Knowledge,体现文章创新性特点如下: ①以CPC为基本体系,液相采用壳聚糖的弱酸溶液,以提高CPC的可塑性和黏弹性,使骨水泥具有可注射性,显著提升骨水泥的应用范围及应用舒适度。②采用甘露醇和PLGA作为致孔剂。一方面有效地降低单一致孔剂的用量,同时通过重结晶后的甘露醇与短棒状和条索状的PLGA混合后在CPC内形成有效地空间联通,有望形成相互连通的孔径,以利于组织细胞长入。同时由于两种致孔剂溶解速度不同,有效减少了甘露醇过快析出引起CPC强度改变,同时避免了单纯PLGA致孔CPC中致孔剂析出过慢影响组织细胞长入的情况。