

## 预混合磷酸钙骨水泥研究进展

张永东<sup>1</sup>, 尹玉姬<sup>2</sup>, 白人骁<sup>3</sup>

(1. 天津医科大学 2005 级硕士研究生, 天津 300070; 2. 天津大学材料科学与工程学院; 3. 天津市骨科研究所)

**【摘要】** 磷酸钙骨水泥以其良好的生物相容性、骨传导性及可塑性被作为骨缺损重要的修复材料, 其性能的改进研究仍然是生物医学骨组织工程领域的热点课题。预混合磷酸钙骨水泥较传统原位即时混合型磷酸钙骨水泥具有方便临床手术操作、节约手术时间、便于保存等优点, 克服了即时混合不均匀、不充分的缺点, 并能根据缺损部位形状不同而随意塑形, 因而预混合磷酸钙骨水泥也成为该领域研究热点之一。

**【关键词】** 磷酸钙骨水泥; 羟基磷灰石; 添加剂; 综述文献

**Studies on the progress of premixed calcium phosphate cements** ZHANG Yong-dong\*, YIN Yu-ji, BAI Ren-xiao. \*2005 Postgraduates of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

**ABSTRACT** Calcium phosphate cement (CPC) is considered as an important bone repairing materials due to its excellent biocompatibility, osteoconductivity and remodelability, the study about its performance is still a hot topic in the field of bone tissue engineering. Premixed calcium phosphate cements (PCPC) has advantages that can save operation time, be convenient to the operation and preservation compared with the traditional way of immediately mixing calcium phosphate cement. PCPC has overcome the shortcomings of uneven and inadequate mixing, and can be arbitrarily remodeled according to the shape of defect, thus researches on PCPC has also become more and more interested

**Key words** Premixed calcium phosphate cement; Hydroxyapatite; Rapid setting; Additive agent

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(4): 320-322 www.zggszz.com

磷酸钙骨水泥做为重要的骨缺损修复材料, 其性能的改进研究仍然是生物医学工程领域的热点课题。预混合磷酸钙骨水泥 (Premixed calcium phosphate cements, PCPC) 能克服原位即时混合型的传统磷酸钙骨水泥 (Calcium phosphate cement, CPC) 混合不均匀、不充分的缺点, 并能根据缺损部位形状不同而随意塑形, 具有方便临床手术操作、节约手术时间、便于保存等优点, 因而也成为该领域研究热点之一。

### 1 预混合磷酸钙骨水泥组成成分的研究

CPC 通常是由固相和液相以一定的比例混合所组成的复合体系。CPC 体系中的固相一般是由磷酸三钙 (TCP)、磷酸四钙 (TTCP)、二水合磷酸氢钙 (DCPD)、无水磷酸氢钙 (DCPA)、一水合磷酸二氢钙 (MCPM)、无水磷酸二氢钙 (MCPA) 及碳酸钙 (Calcium Carbonate, CaCO<sub>3</sub>) 等之中的一种或多种组成, 尤以 2 种或 2 种以上磷酸钙盐混合最为常见 (其中一种偏酸性、另一种偏碱性), 钙磷比因配方不同通常介于 1.3~2.0 之间<sup>[1-2]</sup>; 液相一般多为稀的磷酸或磷酸盐溶液, 也可以是蒸馏水、血清、胶原溶液等。通过调整固相和液相的组成成分、比例或在混合体系中添加其他辅助成分, 从而实现磷酸钙骨水泥的改性。磷酸钙骨水泥的凝结是水化硬化过程, 反应只有在有水的状态下才能进行。

PCPC 是将固相和非水但可溶于水的液相载体两部分预先混合成水泥膏体, 具有一定的可塑性和流变性, 在无水条件下可以长期保存, 不发生水化硬化反应。只有当 PCPC 被植入

生物体内, 随着周围体液中水分的逐步渗入, 与非水液相载体进行交换, 为骨水泥的水化硬化过程提供特定的理化环境, 骨水泥逐步发生硬化。目前研究中的这类 PCPC 体系基本由骨水泥粉料、非水但具有水溶性的溶剂、凝胶剂以及固化剂所组成, 个别研究还在此基础上添加了致孔剂<sup>[3]</sup>。

PCPC 固相粉料多为 2 种不同的磷酸钙盐按一定比例混合而成, 常用的 PCPC 粉料配方为 TTCP/DCPA, 有的研究者还设计了  $\alpha$ -TCP/CaCO<sub>3</sub>/DCPA/Ca(OH)<sub>2</sub> 等粉料配方作为对照, 总之其钙磷比均为 1.67, 与羟基磷灰石中的钙磷比相一致<sup>[4]</sup>, 而各种粉料颗粒的大小也各有不同<sup>[5-7]</sup>。PCPC 常用的液相载体为甘油, 甘油是一种无色或淡黄色、非常黏稠的无毒且生物相容性良好的吸水性溶剂, 已经被广泛应用于食品和医药工业中, 常被用作饮料和口香糖等胶冻状食品的添加剂以及药物辅料等。由于甘油的黏稠性, 允许磷灰石板层之间相互滑动, 使得骨水泥膏体中的磷酸钙颗粒非常容易移动, 具备了一定的流变性和可塑性; 甘油具有水溶性, 由此混合而成的骨水泥在有水的环境中, 会发生甘油与水的置换, 引发骨水泥的水化固化反应。因此甘油常被作为预混合磷酸钙骨水泥的液相来进行相关特性研究, 但甘油和酒石酸同在骨水泥体系中会造成酒石酸溶解并和 CPC 粉料发生反应, 造成 PCPC 不稳定, 而在含有酒石酸的 PCPC 中使用聚丙二醇作为液相载体则可使骨水泥体系保持稳定<sup>[8]</sup>。最近有报道采用聚乙二醇作为 PCPC 的液相载体, 也取得较好的实验效果<sup>[9]</sup>。添加凝胶剂可以增加水

泥膏体黏结性和抗水性,常用的凝胶剂为羟丙基甲基纤维素(HPMC)、壳聚糖等;固化剂则可加速骨水泥的固化过程,固化剂种类较多,其中 PCPC 研究中涉及到的有磷酸氢二钠、MCPM、氢氧化钙及各种有机酸如酒石酸、柠檬酸、苹果酸、丙二酸等;还有的 PCPC 体系添加了致孔剂如甘露醇、可吸收纤维等,增加骨水泥的孔隙率,利于成骨细胞的迁入和增殖。

## 2 预混合磷酸钙骨水泥理化特性的研究

理想的骨修复材料至少应该具备以下几个性质:①像磷灰石一样具有生物相容性和适度生物降解性,降解速度需和骨组织的再生速度相匹配,在人体内的降解产物对人体无害;②具备一定程度的结构整合性来保持植入体固定和完整,能对抗外力直到患者自身骨愈合;③具有骨诱导性及骨传导性,利于细胞黏附及增殖;④具有可塑性,可根据需要加工成各种形状和大小;⑤具有负荷大量细胞的高渗透性;⑥具有支持骨细胞生长和功能分化的表面化学性质与微结构;⑦材料表面应利于细胞黏附增殖,更重要的是激活细胞特异基因的表达,从而维持细胞正常表型的表达;⑧因为在合成骨修复材料中有可能引入生物分子,比如骨形态发生蛋白来促进成骨细胞的生成,因此希望材料能够在低温下制备;⑨易于加工、消毒、储存<sup>[10]</sup>。

**2.1 固化时间** 早期的 PCPC 存在的主要问题之一就是其固化时间太长,单纯由非水性溶剂与骨水泥粉料混合形成的预混合骨水泥浆体,其水硬化时间常大于 1 h,并且机械强度较低,不能满足临床需要<sup>[11]</sup>。因此需要在此基础上添加固化促进剂,以缩短固化时间。MCPM、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  和  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (包括  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) 等无机磷酸盐物质,是应用较早且比较有效的 CPC 固化促进剂,将其水溶液作为固化液可以有效地缩短 CPC 的固化时间<sup>[10,12]</sup>。Takagi 等将  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  作为固化剂,设计出 3 种 PCPC 体系,其固相粉料分别为 TTCP+DCPA、 $\alpha$ -TCP+ $\text{CaCO}_3$ 、DCPA+ $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ,液相载体均为甘油,结果显示骨水泥的固化时间最多可被缩短至 7 分钟,并相信通过调整固/液比,可以进一步根据临床所需调控固化时间<sup>[4]</sup>。其机制被认为是添加的  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  在遇水时溶解,为水泥固化反应体系提供了更多的  $\text{PO}_4^{3-}$ ,使得由  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$ 、 $\text{OH}^-$  参与发生的固化反应加速。Carey 等<sup>[8]</sup>利用  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、MCPM、酒石酸作为固化剂分别设计了 3 种不同 PCPC 体系,与  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  的固化效果进行比较,结果显示前 3 种物质的促固化性能均明显优于  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,究其机制而言,研究者认为可能还存在  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$ 、 $\text{OH}^-$  固化反应以外的其他反应,在  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  为促固剂的体系中因为添加了苹果酸壳聚糖,后者被用作凝胶剂,当苹果酸壳聚糖被溶解后,骨水泥膏体变为酸性,而添加的  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  则可使水泥的 pH 值快速升到 7 以上,使壳聚糖沉积而促进骨水泥的硬化反应;MCPM 为固化剂的体系中,MCPM 遇水快速溶解,2 分钟内大部分转化成为 DCPD 小晶体,并很快沉积发生硬化反应,并且已有研究证实,在以水为液相载体,DCPD-TTCP 为固相粉料的 CPC,其固化速度比 DCPA-TTCP 的快了近 4 倍;酒石酸为固化剂的体系遇水后很快形成四水合酒石酸钙盐,快速发生硬化。因此研究者认为,上述 3 种额外反应才是骨水泥早期快速固化的主要机制, $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$ 、 $\text{OH}^-$  的固化反应缓慢,其产生的固化效果在初期所占比例较低,但是其反应较为持续,能使骨水泥固化后的机械性能得以维持。

**2.2 机械性能** CPC 同天然骨相比仍然存在韧性不足、脆性较大、压缩强度不高等缺点,使其只能作为非承重部位的骨修复材料或替代物,极大地限制了其在临床上的广泛应用。预混合磷酸钙骨水泥的研究过程中同样面临如何提高机械强度的挑战。为了拓展其应用领域,使其能够在负重部位发挥作用,研究人员尝试了多种方法对 CPC 进行增强,其中效果较为显著、目前较为常用又兼具一定代表性的方法就是通过与有机或无机物的复合或加入某些添加剂来达到增强骨水泥强度的效果。常用的添加物有纤维类(可降解型和非降解型)、有机生物活性物质(明胶、壳聚糖及丙交酯-乙交酯共聚物等)等。其中可降解型纤维材料可以在骨水泥复合体植入人体的初期起到稳定和增强的作用,而随着纤维的逐步降解,其产生的柱形孔道又有助于营养物质的传递及血管、细胞的快速长入并且降解产物安全无毒<sup>[13]</sup>。

Xu 等<sup>[3]</sup>在 PCPC 体系中添加可吸收纤维使骨水泥的机械强度增加至松质骨和多孔烧结磷灰石水平,并可维持大约 4 周时间。但他们的研究同时指出,这种通过添加可吸收纤维而增加的骨水泥的机械强度( $S_c$ ),还要依赖于骨水泥基质自身机械强度( $S_m$ )的提高,两者之间存在线性相关,即  $S_c = 1.88 S_m$ ,提示对于 PCPC 来说,高强度的骨水泥基质和纤维增强同等重要。

另外,各种 PCPC 体系转化形成磷灰石的比例以及磷灰石晶体颗粒的大小对骨水泥的机械性能也有重要影响,转化比例低且形成磷灰石晶体颗粒体积大的,其晶体颗粒之间的间隙也较大,则机械强度下降,反之亦然。

**2.3 抗水溶性能** 在临床手术操作过程中,骨水泥混合浆体在同血浆和体液接触后容易被冲刷而溃散,因此 PCPC 在具体应用时必须考虑其抗水溶性能问题。HPMC 为多用途的药物辅料,可作为增稠剂、乳化剂等,有报道报道适宜比例的 HPMC 加入到 CPC 骨水泥体系中,在凝胶增稠作用机制下可明显增加骨水泥的抗水溶性,并能改善骨水泥的流变性能,但对于不同基质的骨水泥体系,HPMC 的加入有可能延长固化时间并使抗压强度下降<sup>[2,15-16]</sup>。Carey 等在研究中添加苹果酸壳聚糖作为凝胶剂也使得骨水泥具有良好的抗水溶性<sup>[8]</sup>。就目前研究情况来看,通过添加凝胶剂来增强 PCPC 抗水溶性能的效果还是十分有效的,但多数骨水泥体系抗水溶性的研究是在静态的模拟液体中进行测试的,而在体内动态的含有细胞及其他多种溶质的血液中,其抗水溶性能还有待进一步深入研究。

**2.4 预混合大孔磷酸钙骨水泥** 近年来,致孔技术的出现和发展已经证明多孔结构的存在有利于成骨细胞的迁移及骨组织的向内生长,对于新骨的生长、重建以及骨水泥材料在人体内的快速吸收是十分有益的<sup>[17]</sup>。大量研究也已经表明,磷灰石类移植体在孔径为 100  $\mu\text{m}$  以上时有利于缺损骨的重建<sup>[6]</sup>,目前对于大孔 CPC 的研究,其采用的致孔剂种类较多,机制各异,致孔剂按物质类型划分通常可分为有机和无机两大类,有机致孔剂如:蔗糖、甘露醇及明胶等;无机致孔剂如: $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$  及十二烷基硫酸钠等;按致孔方法又可分为粒子滤沥型、气体发泡剂和冰晶融化型<sup>[18]</sup>。

但大孔 PCPC 的研究目前还较为少见,Xu 等在 PCPC 体系中添加能快速溶解的甘露醇和缓慢降解的可吸收纤维。前

者在植入早期即可形成宽 100~200 μm、长 200~400 μm 的大孔,并成功观察到了成骨细胞的迁入和黏附,而缓慢降解的可吸收纤维则继之形成圆柱状大孔,使骨组织进一步长入。但不适当地增加孔隙直径或孔隙率,有可能使骨水泥的机械性能急剧降低,他们认为这种同时添加了甘露醇和纤维的 PCPC 体系,其理想的结果是,早期由甘露醇生成的孔隙经过一定的时间,有明显的新骨长入其中,增强水泥支架的强度,继之,可吸收纤维发生降解,产生新的大孔,以利于骨组织的进一步长入,使骨水泥的强度能在相对较长的时间内维持较高的水平,这种缓慢降解的纤维成分在甘露醇溶解产生孔隙的初始阶段则起到了保持骨水泥机械强度的重要作用<sup>[3]</sup>。

**2.5 生物相容性** PCPC 组合成份的研究是基于 CPC 基础之上的,CPC 良好的生物相容性目前已得到公认,其商品化产物 BoneSource™,已获得 FDA 认证,该材料已被广泛用于颌面骨缺损、畸形以及由骨折引起的非承重部位的局部缺损填充修复<sup>[19]</sup>。因此,PCPC 中单一组成成分的生物相容性直接决定了整个骨水泥体系的生物相容性,在前述 PCPC 研究中,研究者通过细胞培养的方法对其固化产物的生物相容性进行了检测,实验结果均显示较高的细胞成活率和成骨细胞的黏附、迁入,表现出材料良好的细胞亲和性和生物相容性。

固化产物磷灰石晶体的大小对于细胞的黏附也发挥着重要的作用,人体自然骨中磷灰石晶体的直径约 100 nm,这种小晶体颗粒利于并能够促进细胞的黏附和增殖。PCPC 能在体液环境中,体温条件下,形成大小类似自然骨的磷灰石晶体,其生物相容性自然优于高温烧结而成的磷灰石<sup>[9]</sup>。Xu 等采用酒石酸等有机酸作为固化剂,比较了多种有机酸参与的 PCPC 的综合性能,结果显示酒石酸组的固化时间、机械性能及生物相容性综合表现最为理想,但其转化成磷灰石的比例为 50%,低于水体系骨水泥实验对照组,如果将其植入活体内,可能在短期内即被吸收,仍需进一步研究其在动物体内的降解速率<sup>[9]</sup>。

**3 研究展望**

预混合骨水泥具有诸多优点:①避免了手术过程中的固液两相原位即时混合,缩短了手术时间;②骨水泥浆体可以提前在可控环境中混合制得,减少操作环节,保证了材料的无菌性,避免了手术中临时混合所引起的混合不均现象,消除不同手术操作者由于临时混合引起的手术效果差异;③预混合骨水泥浆体可以长期保持稳定,便于储存,只有在体液等水相环境中才会固化;④骨水泥固化体的机械强度能达到松质骨和多孔烧结羟基磷灰石的水平;⑤具有快速自固化、抗水溶性及可塑性等特点。目前对新型 PCPC 的研究是如何提高其机械强度、调控其固化时间和是否具有有良好的生物相容性为重点,而对于其转化为磷灰石的机制、在生物体内的降解率、动态体液内抗水溶性、生物相容性以及骨水泥孔隙率等方面,还需要大量深入的研究。

**参考文献**

1 Bigi A, Bracci B, Panzavolta S. Effect of added gelatin on the properties of calcium phosphate cement. *Biomaterials*, 2004, 25: 2893-2899.  
2 Theiss F, Apelt D, Brand B, et al. Biocompatibility and resorption of a

brushite calcium phosphate cement. *Biomaterials*, 2005, 26: 4383-4394.  
3 Xu HH, Carey LE, Simon CG Jr. Premixed macroporous calcium phosphate cement scaffold. *J Mater Sci Mater Med*, 2007, 18 (7): 1345-1353.  
4 Takagi S, Chow LE, Hirayama S, et al. Premixed calcium-phosphate cement pastes. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2003, 67: 689-696.  
5 Chow LC, Hirayama S, Takagi S, et al. Diametral tensile strength and compressive strength of a calcium phosphate cement: Effect of applied pressure. *J Biomed Mater Res*, 2000, 53: 511-517.  
6 Takagi S, Chow LC. Formation of macropores in calcium phosphate cement implants. *J Mater Sci Mater Med*, 2001, 12: 135-139.  
7 Takagi S, Chow LC, Ishikawa K. Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements. *Biomaterials*, 1998, 19: 1593-1599.  
8 Carey LE, Xu HH, Simon CG Jr, et al. Premixed rapid-setting calcium phosphate composites for bone repair. *Biomaterials*, 2005, 26 (24): 5002-5014.  
9 Xu HH, Carey LE, Simon CG Jr, et al. Premixed calcium phosphate cements: synthesis, physical properties, and cell cytotoxicity. *Dent Mater*, 2007, 23: 433-441.  
10 Driessens FC, Boltong MG, De Maeyer EA, et al. Effect of temperature and immersion on the setting of some calcium phosphate cements. *J Mater Sci Mater Med*, 2000, 11: 453-457.  
11 Takagi S, Chow LC, Hirayama S, et al. Premixed calcium-phosphate cement pastes. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2003, 23: 3673-3680.  
12 del Real RP, Wolke JG, Vallet-Regí M, et al. A new method to produce macropores in calcium phosphate cement. *Biomaterials*, 2002, 23: 3673-3680.  
13 Xu HH, Quinn JB. Calcium phosphate cement containing resorbable fibers for short-term reinforcement and macroporosity. *Biomaterials*, 2002, 23: 193-202.  
14 Wang X, Ma J, Wang Y, et al. Structural characterization of phosphorylated chitosan and their applications as effective additives of calcium phosphate cement. *Biomaterials*, 2001, 22: 2247-2255.  
15 Ooms EM, Wolke JG, Van de Heuvel MT, et al. Histological Evaluation of the bone response to calcium phosphate cement implanted in cortical bone. *Biomaterials*, 2003, 24: 989-1000.  
16 Almirall A, Larrecq G, Delgado JA, et al. Fabrication of low temperature macroporous hydroxyapatite scaffolds by foaming and hydrolysis of an α-TCP paste. *Biomaterials*, 2004, 25: 3671-3680.  
17 Livingston T, Ducheyne P, Garino J. In vivo evaluation of a bioactive scaffold for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res*, 2002, 62: 1-13.  
18 韩冰, 尹玉姬, 李宗燕, 等. 高性能化磷酸钙骨水泥的研究进展. *化工进展*, 2006, 25 (5): 495-500.  
19 Kamerer DB, Hirsch BE, Snyderman CH, et al. Hydroxyapatite cement; a new method for achieving watertight closure in transtemporal surgery. *Am J Otol*, 1994, 15 (1): 47-49.

(收稿日期: 2008-03-03 本文编辑: 王玉蔓)