

生物材料在脊柱融合重建中的应用现状与展望*

宋跃明 杨曦

(四川大学华西医院骨科·骨科研究所, 四川 成都 610041)

【摘要】 脊柱融合重建手术对生物材料有巨大的需求,而现有的脊柱融合材料无论从成骨活性、骨传导性以及骨诱导性方面,距离“金标准”材料——自体骨仍有明显的差距。本文主要从脊柱融合术中填充植骨材料、骨诱导材料以及支撑重建材料三个方面,对目前临床普遍应用的不同脊柱融合材料的研发历史和应用现状做一述评,分析其现存的问题和缺陷,期望随着材料学的不断发展进步,能进一步推动脊柱融合材料的革新,提高脊柱融合手术整体疗效。

【关键词】 脊柱融合;生物材料;人工骨;椎间融合器

【中图分类号】 R318;R681.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 08. 001

Application status and prospect of biomaterials in spinal fusion reconstruction

SONG Yueming, YANG Xi

(Department of Orthopedics, Orthopedic Research Institute, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Biomaterials are needed for spinal fusion reconstruction. However, there is still a great gap in terms of osteogenic activity, osteoconduction and osteoinduction between the present spinal fusion materials and autograft bone, which is the “gold standard” materials. The article was expound from three different aspects: the unstructured materials, osteoinduction materials and structured reconstruction materials. We reviewed the research history and application status of different spinal fusion materials that widely used in clinical, analyzed the problems and flaws, and then pointed the direction of future development. We hope the spinal fusion materials will being improved along with the progress in material science, and finally improving the clinical effect of spinal fusion.

【Key words】 Spinal fusion; Biomaterials; Artificial bone; Interbody cage

脊柱融合重建技术是恢复脊柱稳定性以及正常承重功能最常用的技术,广泛应用于所有脊柱疾病(退变、创伤、肿瘤等)的外科治疗之中。融合是脊柱

融合重建技术中最核心的部分。因此,选择何种植骨材料来实现更快速、更坚强的脊柱融合一直以来都是脊柱外科的关注焦点。自体骨具有优异的骨诱导性以及传导性,是脊柱融合中的“金标准”材料^[1]。但脊柱融合术中常规操作时常不能获得足量的自体骨用以植骨。此时,人工合成的生物材料的辅助应用能够有效弥补自体骨植骨量的缺乏,规避在患者其他部位取自体骨(如髂骨)所带来额外损伤和风险,具有极大的临床应用价值和市场前景。目前,应用于脊柱融合的生物材料种类众多,且新型产品层出不穷。而这些生物材料成骨活性和实际功效如何?临床应用过程中又有哪些问题?其未来的改进方向是什么?围绕这些问题,在此,我们就脊柱融合中生物材料的应用现状和展望做一述评。

基金项目: 四川大学华西医院人才卓越发展项目(ZYGD21001)

执行编委简介: 宋跃明,博士,教授,博士生导师,华西医院骨科学科主任,四川省科学技术带头人。中华医学会骨科分会常委(兼微创学组副组长),中国脊柱脊髓学会副主任委员(兼胸腰椎学组副组长),中国海峡两岸医药卫生交流协会骨科分会副主委(兼脊柱学组副组长),四川省骨科分会前任主任委员(兼脊柱学组组长),四川省骨科医师协会副主任委员,四川省医促会骨科分会副主委,四川省骨科医疗质量控制中心副主任,成都市骨科专委会前任主任委员。《中国修复重建外科杂志》常务副主编,《中华骨科杂志》《中国脊柱脊髓杂志》《西部医学》等 21 个杂志编委。荣获国家二等奖 1 项、教育部一等奖 1 项、省二等奖 1 项、省三等奖 4 项。E-mail: formosa88@163.com

引用本文: 宋跃明,杨曦. 生物材料在脊柱融合重建中的应用现状与展望[J]. 西部医学, 2022, 34(8): 1093-1096. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 08. 001

1 填充植骨材料

在脊柱融合重建术中,有大量不同的操作步骤需

要填充植骨,如最常见的在脊柱椎板间及横突间的后外侧植骨(Posterior-lateral Fusion, PLF)、椎体-椎体之间植骨(椎间融合)以及椎体内缺损的填充植骨。为了弥补脊柱融合手术本身能够获取的自体骨的不足,许多不同的生物材料被制备成人工骨材料应用于脊柱融合术中。目前临床上常用的填充植骨材料主要包括钙磷无机盐和硅基无机盐材料。

1892 年,德国学者 Dressmann 通过实验发现填充硫酸钙材料进入骨膜下方的骨缺损区域,能够促进血管和新骨的长入。这一特性便是我们现在已经熟知的骨传导作用,而硫酸钙材料是目前临床脊柱融合最常用的人工骨材料之一^[2-3]。20 世纪,人们发现 β -磷酸三钙(β -Tricalcium phosphate, β -TCP)及羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HA)材料具有与硫酸钙类似的骨传导性以及成骨活性。HA 与自然状态下人类骨骼无机盐成分构成相似,钙磷离子交换能力强,但可吸收性差; β -TCP 是 HA 高温煅烧后的产物,其生物溶解性比 HA 要强很多,但成骨能力弱于 HA 材料。而目前临床上应用较多的双相磷酸钙(Biphasic calcium phosphate, BCP)材料实际上是不同比例 HA 与 β -TCP 混合,从而具备更适合脊柱融合的降解率和成骨活性^[4-5]。1969 年,美国的 L. L. Hench 教授发现硅基生物活性玻璃(Bioactive glass, BAG)材料在与植入体内与体液接触后,表面会形成与骨组织类似的 HA 矿化层,与宿主骨组织形成紧密的化学键合,具有优异的成骨活性^[6]。到 20 世纪末, BAG 也正式作为人工骨材料被广泛应用于临床脊柱融合术中,并获得良好临床疗效^[7]。

从已被临床普遍接受并广泛应用的填充植骨材料来看,应用于脊柱融合重建中的该类材料往往对力学强度无太大的要求,但要求其必须具备优异的成骨生物活性(植入体内能够在材料表面形成类骨磷灰石层)以及骨传导性(具备多孔支架结构,利于骨爬行替代生长,并最终与新骨组织完全整合)。尽管硫酸钙、磷酸钙以及生物活性玻璃材料属性不同,但是临床上应用这几种材料进行脊柱融合的总效果并未表现出显著的差异。保障其融合效果的一个重要前提需要我们充分理解材料性能,从而规范地应用于临床。现有的无机盐人工骨材料是作为自体骨植骨不足时的补充材料,而非替代材料,因此临床使用时强调其与自体骨进行混合后进行填充植骨。只有做到规范使用,才能充分发挥此类材料最大功用,减少因植骨材料选择不当造成的融合失败等问题^[8]。

2 骨诱导生物材料

1965 年,1991 年诺贝尔生物学奖获得者美国医

生 Marshall R. Urist 通过一系列实验证明脱钙骨基质(Decalcified bone matrix, DBM)能够在动物皮下或肌肉组织中诱导生成新骨组织^[9]。自此“骨诱导”的概念应运而生,而 DBM 也成为最早应用于脊柱融合的骨诱导生物材料。而随着深入的研究发现,DBM 的骨诱导性其实来源于其内含的成骨因子——骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic protein, BMP)^[10]。BMP 存在于正常骨组织中,但又被骨组织中钙质为主的矿物质包绕,因而很难发挥功能;通过脱钙处理后的 DBM,其中 BMP 获得了充分暴露、释放,进而起到骨诱导作用^[11]。事实上,DBM 的骨诱导作用是十分有限的,同时因其本身骨传导性较差,应用于脊柱融合术时,通常还需要和自体骨或其他无机盐类人工骨材料混合后使用^[12-13]。

为了追求更稳定、更优异的骨诱导作用,人们致力于研究分离纯化的 BMP 材料。通过大量的实验验证,至少有 6 种 BMP 蛋白(BMP-2, 4, 6, 7, 9, 14)被相继证实对骨修复过程具有极大的促进作用。2002 年,全球第一款 BMP 人工骨材料产品重组人骨形态发生蛋白-2(rhBMP-2)正式获得美国 FDA 批准,开始应用于脊柱融合的临床患者。最经典的应用方式是通过可吸收的胶原海绵吸附定量的 rhBMP-2 蛋白,结合腰椎前路椎间融合器(LT-cage)一同植入椎体间,通过缓释 rhBMP-2 起到诱导成骨作用,实现椎间融合。随后,越来越多的 BMP 产品(rhBMP-7、载 rhBMP-2 无机盐人工骨等)被相继开发并应用于临床脊柱融合术中。鉴于纯化后的 BMP 材料所表现出极强的骨诱导活性,2014 年版美国神经外科医师协会腰椎融合术相关指南中指出 rhBMP-2 材料可以作为自体骨的替代物应用于腰椎椎间或后外侧融合术中^[14-15]。

尽管 BMP 材料骨诱导效果值得肯定,但是回顾该产品近 20 年的临床实际应用状况,发现目前 BMP 在脊柱融合临床应用中突显的问题与其优点相伴而生。首先,BMP 临床适应症的问题:从 FDA 批准最初的仅能在腰椎前路椎间融合术(Anterior lumbar interbody fusion, ALIF)中应用,到随后扩大批准适应于腰椎斜前方椎间融合术(Oblique anterior lumbar interbody fusion, OLIF),到目前一些适应症外的应用(如颈椎 ACDF 术和腰椎 PLIF/TLIF 术)。BMP 材料(主要是 rhBMP-2)的临床应用已覆盖了脊柱融合所有的术式^[16-17]。但是本文认为 BMP 材料在脊柱融合中最适用的术式还是 ALIF 或 OLIF 等腰椎前路椎间融合术。此类术式本身无法获得足够的自体骨用以植骨,而 BMP 材料能够单独使用替代自体骨完成植骨,这是其他无机盐人工骨材料无法比拟的。相

反,在其他脊柱融合术中应用 BMP,需仔细权衡材料所增加的不良反应风险、高昂医疗费用,与其对比普通人工骨材料所能获得的增益之间的平衡关系;其次,BMP 生物安全性相关问题,作为一种生物制剂,该材料应用于临床时,其浓度和剂量是引起材料相关不良反应的重要因素。因此,近期针对 BMP 的临床研究更多的是探讨其最低有效浓度/剂量与其降低不良反应风险之间的关系。这提醒临床医师在选用 BMP 材料进行脊柱融合时也必须关注植入患者体内的具体剂量浓度,警惕其可能引起的并发症,而非盲目地追求使用复合有 BMP 材料。

生长因子类的骨诱导材料(BMP 等)无疑是革命性的发现,但是这类材料生物制剂相关的特性反而也限制了其在一些特殊脊柱融合重建领域的应用。比如脊柱感染和肿瘤性疾病,目前仍是 BMP 使用的禁忌证。如何进一步提高其生物安全性能以适用于所有脊柱疾病患者是未来需要进一步探索研究的方向。

3 支撑重建材料

脊柱前中柱承担了其主要的承重作用,椎间融合术是针对脊柱前中柱的重建手术,因此,能够应用于椎间融合术中的生物材料首先需要具备良好的生物力学强度(抗压强度)。带三面皮质的自体髂骨块是椎间融合的“金标准”材料^[18]。但为了减少自体髂骨获取带来相应的取骨并发症,同时解决长节段前中柱融合重建手术中可获取的自体髂骨长度不足等问题,椎间融合器(cage)应运而生。

1979 年,Bagby 使用不锈钢材料制备了一个中空带孔柱状体,其中装满自体碎骨后植入马颈椎,取得了良好的融合疗效,这也建立了椎间融合器最初模型:即通过具有一定力学强度的材料制备中空的支架结构提供椎间融合所需的支撑强度需求,同时将自体碎骨填充进入支架材料中,实现椎体间最终融合^[19]。在此模型基础上,以钛合金为代表的金属材料 cage 和以聚醚醚酮(Poly ether ether ketone,PEEK)为代表的高分子材料 cage 相继问世,并逐步成为目前临床上应用最为广泛的两大类融合器材料。但事实上钛合金和 PEEK 材料均是生物惰性材料,其本身并不具备成骨活性。作为融合器材料能够提供的是非常有限的骨传导作用,脊柱融合的最终实现极大地依赖于融合器中装载的自体骨。同时,钛合金的弹性模量过高,植入椎间极易出现椎体切割,产生材料-骨界面沉降。PEEK 材料自身疏水性特性,植入后易形成材料-骨界面纤维炎性包裹,可能导致延迟融合或者不融合的发生^[20]。这从侧面证明了一个事实:真正理想的椎间融合材料,不仅要求材料本身具有良好的生物相容

性和力学属性,更要求材料也能够具备优秀的成骨活性、骨传导性甚至骨诱导性。

因此,一些新型的具备力学强度,同时保留成骨生物活性的材料相继问世,而以这些材料制备获得的生物活性椎间融合器也陆续投入临床应用之中。最具代表性的如国内自主研发的纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 复合材料(n-HA/PA66)。通过材料复合的方式改变纯羟基磷灰石脆性过大,不适合用于椎间支撑融合重建的弊端,同时保留纳米级羟基磷灰石优秀的成骨生物活性^[21]。而最近还有利用硼酸盐生物活性玻璃材料,研发制备出新型生物活性 BAG 椎间融合器,在韩国被率先应用于临床颈椎前路(ACDF)以及腰椎后路(TLIF)椎间融合重建术中^[22-23]。临床研究显示,生物活性材料椎间融合器具有更优异的材料-骨界面整合,从而有效减少 cage 下沉和融合失败的情况发生,具有相较钛合金或 PEEK 材料更优秀的临床效果^[24]。

近年来,随着 3D 打印技术等增材制造方式的快速发展和普及,该技术也为新型椎间融合器的研发带来新的思路。自 2016 年 FDA 批准第一款 3D 打印钛合金椎间融合器以来,目前全球已有上百种同类的产品可供临床使用^[25-26]。3D 打印钛合金 cage 在维持其整体力学支撑强度的同时,将融合器设计为更适合成骨爬行替代的多孔结构,在增加融合器的骨传导性能的同时,有效减少了融合器沉降。初步临床研究显示,这类多孔 cage 同样具有优秀的材料-骨界面整合能力^[27]。相信在不久的将来,除了金属材料外,越来越多其他材料,尤其是生物活性材料的 3D 打印多孔椎间融合器也必然会给椎间融合材料带来进一步的发展。

4 小结与展望

目前,临床上普遍使用的脊柱融合生物材料距离作为“金标准”的自体骨仍有不小的差距。具有生物活性及优异骨传导性的无机盐类人工骨材料也仅能作为人工骨的补充植骨材料,而具有骨诱导性的 BMP 材料虽然在一定范围内能够替代自体骨材料,但其生物安全性、卫生经济学等一系列问题仍有待进一步解决;此外,因对材料力学强度有严格要求,适用于椎间支撑植骨的生物材料十分有限。现有的椎间融合器材料仍在不断改进以提高成骨活性、优化骨传导性,真正具有骨诱导性的椎间融合器材料目前尚属空白;未来,为了获得理想的脊柱融合材料,一方面需要通过材料制备工艺,优化材料的多孔孔隙结构,使之具备与自体骨相媲美,甚至更优的骨传导性能;而另一方面是探索新的材料体系,或者通过复合其他活性材

料(成骨因子等)的方式获得更高成骨活性,甚至是具有骨诱导性的植骨材料。

【参考文献】

- [1] CAMPANA V, MILANO G, PAGANOE, *et al.* Bone substitutes in orthopaedic surgery; from basic science to clinical practice [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2014, 25(10): 2445-2461.
- [2] TURNER T M, URBAN R M, GITELIS S, *et al.* Resorption evaluation of a large bolus of calcium sulfate in a canine medullary defect [J]. *Orthopedics*, 2003, 26(5): s577-579.
- [3] NILSSON M, WANG JS, WIELANEK L, *et al.* Biodegradation and biocompatibility of a calcium sulphate hydroxyapatite bone substitute [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2004, 86(1): 120-125.
- [4] LEHR A M, ONER F C, DELAWI D, *et al.* Efficacy of a Standalone Microporous Ceramic Versus Autograft in Instrumented Posterolateral Spinal Fusion: A Multicenter, Randomized, Inpatient Controlled, Noninferiority Trial [J]. *Spine*, 2020, 45(14): 944-951.
- [5] LEHR A M, ONER F C, DELAWI D, *et al.* Increasing Fusion Rate Between 1 and 2 Years After Instrumented Posterolateral Spinal Fusion and the Role of Bone Grafting [J]. *Spine*, 2020, 45(20): 1403-1410.
- [6] MONTAZERIAN M, DUTRA ZANOTTO E. History and trends of bioactive glass-ceramics [J]. *J Biomed Mat Res A*, 2016, 104(5): 1231-1249.
- [7] 黄勇华,李理,石展英. 生物活性玻璃在骨修复中的应用和研究现状[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(5): 660-666.
- [8] 中国康复医学会脊柱脊髓专业委员会基础研究与转化学组. 脊柱融合术中生物活性材料应用的专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(7): 479-485.
- [9] URIST M R. Bone: formation by autoinduction [J]. *Science*, 1965, 150(3698): 893-899.
- [10] GRUSKIN E, DOLL B A, FUTRELL F W, *et al.* Demineralized bone matrix in bone repair: history and use [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2012, 64(12): 1063-1077.
- [11] SCHUBERT T, LAFONT S, BEAURIN G, *et al.* Critical size bone defect reconstruction by an autologous 3D osteogenic-like tissue derived from differentiated adipose MSCs [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(18): 4428-4438.
- [12] XIE Y Z, LI H, YUAN J J, *et al.* A prospective randomized comparison of PEEK cage containing calcium sulphate or demineralized bone matrix with autograft in anterior cervical interbody fusion [J]. *Int Orthop*, 2015, 39(6): 1129-1136.
- [13] CHANG D G, PARK J B, HAN Y. Surgical outcomes of two kinds of demineralized bone matrix putties/local autograft composites in instrumented posterolateral lumbar fusion [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1): 200.
- [14] GROFF M W. Introduction; guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine [J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 21(1): 1.
- [15] KAISER M G, GROFF M W, WATTERS W C, *et al.* Part 16: bone graft extenders and substitutes as an adjunct for lumbar fusion [J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 21(1): 106-132.
- [16] LIU S, WANG Y, LIANG Z, *et al.* Comparative Clinical Effectiveness and Safety of Bone Morphogenetic Protein Versus Autologous Iliac Crest Bone Graft in Lumbar Fusion: A Meta-analysis and Systematic Review [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2020, 45(12): E729-E741.
- [17] ZADEGAN S A, ABEDI A, JAZAYERI S B, *et al.* Bone Morphogenetic Proteins in Anterior Cervical Fusion: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *World Neurosurg*, 2017, 104: 752-787.
- [18] THEODORE N, VISHTEH A G, BASKIN J J, *et al.* Titanium mesh cage interbody fusion in the thoracolumbar spine [J]. *Techniques in Neurosurgery*, 2001, 7(2): 119-126.
- [19] KUSLICH S D, BAGBY G. The BAK in terbody fusion system: early clinical results of treatment for chronic low back pain [M]. 8 th. NASS Annual Meeting, San Diego, USA, 1993: 173-174.
- [20] RYU WHA, RICHARDS D, KEROLUS MG, *et al.* Nonunion Rates After Anterior Cervical Discectomy and Fusion: Comparison of Polyetheretherketone vs Structural Allograft Implants [J]. *Neurosurgery*, 2021, 89(1): 94-101.
- [21] WANG H, LI Y, ZUO Y, *et al.* Biocompatibility and osteogenesis of biomimetic nano-hydroxyapatite/polyamide composite scaffolds for bone tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(22): 3338-33348.
- [22] LEE J, KIM S, KANG S, *et al.* A Long-term follow-up, multicenter, comparative study of the radiologic, and clinical results between a CaO-SiO₂-P₂O₅-B₂O₃ bioactive glass ceramics (BGS-7) intervertebral spacer and titanium cage in 1-level posterior lumbar interbody fusion [J]. *Clin Spine Surg*, 2020, 33(7): E322-E329.
- [23] KIM H, OH J, KIM D, *et al.* Comparison of the effectiveness and safety of bioactive glass ceramic to allograft bone for anterior cervical discectomy and fusion with anterior plate fixation [J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43: 1423-1430.
- [24] YANG X, CHEN Q, LIU L, *et al.* Comparison of anterior cervical fusion by titanium mesh cage versus nano-hydroxyapatite/polyamide cage following single-level corpectomy [J]. *Int Orthop*, 2013, 37(12): 2421-2427.
- [25] 赵勃然,郑修军,马金荣. 椎间融合器及其材料的研究与进展 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(2): 315-321.
- [26] 苟春燕,张玉婷,聂国辉,等. 三维打印椎间融合器的研究进展 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2021, 38(5): 1018-1027.
- [27] ZHANG T, WEI Q, ZHOU H, *et al.* Three-dimensional-printed individualized porous implants: A new "implant-bone" interface fusion concept for large bone defect treatment [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(11): 3659-3670.

(收稿日期: 2022-07-05; 编辑: 黎仕娟)