

# 新型骨水泥研究进展

向刚刚<sup>1</sup> 童猛<sup>1</sup> 曹鹏<sup>1</sup> 李治骑<sup>1</sup> 高启龙<sup>1</sup> 张晓艳<sup>1</sup> 陈建琨<sup>1△</sup> 付义<sup>1</sup>

【关键词】 新型骨水泥;性能;应用;研究现状

【中图分类号】 R687 【文献标志码】 A 【文章编号】1005-0205(2023)06-0083-06

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.230617

骨水泥在骨科中有着广泛的使用,如椎体成形术中椎体填充、关节假体固定、重建转移性骨缺损等<sup>[1]</sup>。目前,常用的骨水泥主要有聚甲基丙烯酸甲酯(Poly-methyl Methacrylate, PMMA)骨水泥和磷酸钙骨水泥(Calcium-phosphate Cement, CPC)两大类。聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥是由甲基丙烯酸甲酯(Methyl-methacrylate, MMA)单体在室温下聚合产生,然而其存在缺乏抗菌活性、机械性能缺陷、大量放热、残余单体毒性等问题<sup>[1-2]</sup>。磷酸钙骨水泥是主要由磷酸钙盐形成一类材料<sup>[3]</sup>,但在机械性能和骨诱导性等方面存在缺陷<sup>[4]</sup>。为改善这些缺陷,研制出一些新型骨水泥,本文基于目前新型骨水泥的研究成果及现状综述如下。

## 1 增强抗感染性能

一些学者通过将抗生素或其他抗菌物质与骨水泥结合,形成了具有良好抗感染性能的骨水泥。骨科手术后感染是一个十分重要的问题,能够有效预防感染的发生及有效治疗术后感染就成为了一个关注的研究问题,因此一些具有抗感染性能的新型骨水泥被研制出,而运用这种骨水泥进行相关治疗,将使临床中骨科相关的感染得到有效降低。Bastari 等<sup>[5]</sup>以磷酸钙包封含有不同的抗生素的聚乳酸-乙醇酸共聚物(Poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA),形成了一种具有抗菌性的新型磷酸钙骨水泥,在加入左氧氟沙星的情况下,可在 7 d 内达到 100% 抑菌。在 Karahaliloglu 等<sup>[6]</sup>关于改善聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥和磷酸钙骨水泥的抗菌性能研究中,添加磷脂酰胆碱(Phosphatidyl Choline, PC)稳定的硒纳米颗粒(Phosphatidyl Choline-selenium Nanoparticle, PC-SeNPs)时,两种骨水泥的

抗菌性能得到显著提高。有研究还发现聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥和磷酸钙骨水泥在嵌入对羟基苯甲酸丙酯纳米颗粒后同样具有较好的抗菌能力<sup>[7]</sup>。而 Abid 等<sup>[8]</sup>则利用碘化锌酯合成了三丙二醇二丙烯酸酯的季铵树枝状聚合物,并基于这种合成物的杀菌能力将其与聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥结合,形成新型聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥,其抗菌结果显示含 10% 树枝状大分子的骨水泥,其浓度足以杀死革兰氏阳性和阴性细菌,且其抗菌活性在 30 d 后仍然保留。另外,有研究者研究一些具有抗菌性的金属物质,同样形成了具有抗感染作用的骨水泥。Li 等<sup>[9]</sup>设计了一种含铜的新型磷酸钙骨水泥,测试了不同含铜量的骨水泥对于金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌的抗菌性能,结果显示含铜量越高其抗菌性能越强。此外,有研究将纳米银颗粒(Silver Nanoparticles, AgNPs)添加到聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥中,发现 AgNPs 的存在显著影响生物膜的形成,说明其在预防细菌表面定植方面有着重要潜力,同样可起到抗感染的作用<sup>[10]</sup>。

## 2 提高机械性能

研究发现一些金属化合物、天然聚合物及碳、硅元素的相关物质可与骨水泥结合,提高其机械性能。骨水泥作为骨科常用的一种骨填充材料及人体骨的替代,往往要求其具有较强的抗压能力、弯曲能力等性能。在目前的一些研究中,已经研制出许多在机械性能方面对比原来的骨水泥有着良好改善的新型骨水泥。有研究通过将金属化合物与骨水泥结合,研制出可提高机械强度的新型骨水泥。有研究发现含功能化 TiO<sub>2</sub> 的聚甲基丙烯酸甲酯基骨水泥的断裂韧性、弯曲强度、抗压强度得到了提高<sup>[11-12]</sup>。也有研究发现聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥在添加 ZrO<sub>2</sub>、BaSO<sub>4</sub> 后,其机械性能有较明显的改善<sup>[13]</sup>。而 Phakatkar 等<sup>[14]</sup>在聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥中掺入 10% 的磷酸镁(Magnesium Phosphate, MgP)纳米片和 10% 的羟基磷灰石

基金项目:云南省中医(骨伤)临床医学中心建设项目(20210701)

<sup>1</sup> 云南中医药大学第三附属医院(昆明,650118)

<sup>△</sup>通信作者 E-mail:313737926@qq.com

(Hydroxyapatite, HA) 纳米纤维, 骨水泥的抗压强度分别提高了 53% 和 21%。此外, 有研究将天然聚合物加入到骨水泥中也发现能改善其机械性能。有研究测试了磷酸钙骨水泥在添加明胶后的机械性能, 结果这种新型磷酸钙骨水泥抗压强度增加了 1.65 倍<sup>[15]</sup>。还有研究发现碳、硅元素的相关物质也可在增强骨水泥机械性能方面起重要作用。例如, 在聚甲基丙烯酸甲酯粉末和甲基丙烯酸甲酯单体混合之前, 将功能化多壁碳纳米管 (Multiwalled Carbon Nanotube, MWC-NT) 混合进聚甲基丙烯酸甲酯中, 所得的聚甲基丙烯酸甲酯新型骨水泥的抗弯曲强度提高了 21%, 抗压强度提高了 4%<sup>[16]</sup>。有研究将不同浓度的胶体  $\text{SiO}_2$  添加到磷酸钙骨水泥中, 发现所形成的新型磷酸钙骨水泥的抗压强度对比未添加  $\text{SiO}_2$  的骨水泥有显著提高<sup>[17]</sup>。此外, 有研究在聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥中加入介孔  $\text{SiO}_2$  纳米颗粒 (Mesoporous Silica Nanoparticles, MSN) 作为载药体, 其在抗压能力上能够改善抗生素导致的机械性能损害, 使得机械性能可保持原来性能几乎不变<sup>[18]</sup>。

### 3 提高生物活性

研究表明一些聚合物和金属化合物可与骨水泥结合或使骨水泥功能化而提高其生物活性。目前许多新型骨水泥具有提高细胞相容性、促进细胞生长、提高成骨基因表达、提高相关酶活性等功能, 这将在骨科改善骨的修复、提高疗效方面有着良好的应用前景。如 Khaled 等<sup>[11]</sup> 研究发现, 在加入铈修饰功能化的  $\text{TiO}_2$  纳米管的聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥表面, 活细胞数量在 48 h 后增加了 2 倍。Zhu 等<sup>[19]</sup> 研究出一种新型磷酸钙骨水泥, 主要由聚乳酸 (Polylactic Acid, PLA) 复合人造骨材料与纳米羟基磷灰石组成, 将细胞接种在这种复合材料上培养, 几天后发现细胞数量明显增多, 细胞生长加快。Gillani 等<sup>[13]</sup> 发现含  $\text{ZrO}_2$ 、 $\text{BaSO}_4$  的聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥上的成骨细胞密度比未添加的骨水泥的细胞密度更高且成骨细胞黏附能力也提高。还有 Goto 等<sup>[12]</sup> 的实验发现, 与单纯聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥相比, 含 60% 硅烷化  $\text{TiO}_2$  纳米颗粒的聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥与骨之间大面积没有软组织形成, 并且其与骨直接接触区域更大, 这表明含硅烷化  $\text{TiO}_2$  的骨水泥具有更好的骨亲和性。此外, 有研究发现一些新型骨水泥还可影响蛋白、基因等分子的表达以促进成骨, Wang 等<sup>[20]</sup> 发现聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥在添加功能化多壁碳纳米管后, 这种新型骨水泥改善了细胞黏附和增殖, 另外, 实验中培养细胞的骨连接蛋白、骨桥蛋白和骨钙素基因表达水平提高, 还有碱性磷酸酶 (Alkaline Phosphatase, ALP) 活性、蛋白质、DNA 含量也都显著提高。而 Yang 等<sup>[21]</sup> 将双相磷酸

钙 (Biphasic Calcium Phosphate, BCP) 纳米颗粒与磷酸丝氨酸系第 3 代聚 ( $\epsilon$ -赖氨酸) 枝状体 (Phosphoserine-tethered Generation 3 Poly ( $\epsilon$ -lysine) Dendron, G3-K PS) 相结合形成了一种新型磷酸钙骨水泥, 并观察到有 G3-K PS 整合的 BCPG3 组骨水泥对比单纯双相磷酸钙组有着更多活细胞, Runx2 基因表达及碱性磷酸酶基因表达也都升高。此外, 有研究发现用氧化铁纳米颗粒 (Iron Oxide Nanoparticles, IONP) 功能化的磷酸钙骨水泥可提高碱性磷酸酶活性、成骨标志基因表达、骨基质形成, 并发现其主要通过 WNT/ $\beta$ -catenin 信号而增强成骨细胞成骨<sup>[22]</sup>。

### 4 减少反应放热

在减少骨水泥反应放热上, 研究发现碳相关物质、一些聚合物与骨水泥结合可减少骨水泥反应时的放热。由于聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥聚合反应是放热反应, 并且会放出大量热, 这常导致周围蛋白的变性和骨组织的热损伤, 因此改善骨水泥的放热成为了一个研究方向。Ormsby 等<sup>[16]</sup> 基于聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥发现将未功能化的功能化多壁碳纳米管加入甲基丙烯酸甲酯单体中, 并用磁性搅拌使其与聚甲基丙烯酸甲酯粉末混合, 使得骨水泥的最高温度比单纯聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥降低了 29%, 而加入功能化的功能化多壁碳纳米管到甲基丙烯酸甲酯单体中再用磁搅拌混合时, 其最高温度降低了 53%, 可见在聚甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯混合前加入功能化多壁碳纳米管和功能化的功能化多壁碳纳米管能减少骨水泥的聚合反应的放热。Rusu 等<sup>[23]</sup> 在聚甲基丙烯酸甲酯中加入含溴甲基丙烯酸酯单体形成了新型聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥, 在反应放热方面, 其随着这种含溴共聚单体含量的增加, 最大反应温度随之下降。而 Sharma 等<sup>[24]</sup> 通过与氧化石墨烯及其衍生物合成的纳米杂化物来解决聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥的某些局限性, 结果发现与单纯聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥相比, 表面改性的氨基石墨烯使聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥反应时的最高温度显著降低。还有 Valencia 等<sup>[25]</sup> 将壳聚糖添加到聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥中, 测试了这种新型骨水泥反应放热时的最高温度, 当壳聚糖含量为 20% 时, 其放热时最高温度比普通聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥降低了 13 °C。  $\text{TiO}_2$  纳米管添加至商用聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥中, 随着  $\text{TiO}_2$  管添加的含量逐渐增多, 聚合反应时的最高温度是随之而下降的。此外, Gutiérrez-Mejía 等<sup>[26]</sup> 研究出由一定比例聚丙烯酸丁酯 (Polybutyl Acrylate, PBA) 和聚甲基丙烯酸甲酯合成的“核—壳纳米颗粒”, 并用其制备新型聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥, 在 23 °C 和 37 °C 反应条件下, 骨水泥的反应峰值温度分别下降了 9 °C 和 3 °C, 而且这种骨水

泥反应时的最大温度均低于标准允许的最高温度 90℃。

## 5 降低细胞毒性

研究发现可通过加入具有降低细胞毒性的相关物质,如壳聚糖、海藻酸钠、MgP 等,来达到降低骨水泥的细胞毒性的目的。骨水泥的细胞毒性往往会导致在治疗过程中使细胞活力受到影响,细胞正常生长出现问题而导致人体正常组织的修复、愈合等功能受到阻碍,从而影响治疗效果。为了减少这一影响,一些可降低细胞毒性的新型骨水泥被研制而出。据研究显示壳聚糖具有较小异物反应和纤维包裹,能促进细胞增殖和粘附<sup>[27-28]</sup>,海藻酸钠有着无毒性、高吸收能力<sup>[29]</sup>以及羟基自由基清除活性<sup>[30]</sup>,羟基磷灰石具有较好生物活性<sup>[31]</sup>,因此这些物质被用于添加到骨水泥中减低细胞毒性。Liao 等<sup>[32]</sup>研究了包含纳米羟基磷灰石、海藻酸钠、壳聚糖的新型磷酸钙骨水泥的细胞毒性,通过与单纯骨水泥组相比,发现新型磷酸钙骨水泥的细胞毒性降低,细胞活性改善,细胞也随之增多。Phakatkar 等<sup>[14]</sup>发现以聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥为基质,在其中掺入 MgP 纳米片也可降低纳米复合材料的细胞毒性,主要是因为镁离子释放可能有助于 DNA 的稳定和钠和钙离子通道的调节<sup>[33-34]</sup>。有研究表明,石墨烯具有细胞毒性作用,与细胞膜相互作用可损伤细胞<sup>[35]</sup>,而 Sharma 等<sup>[24]</sup>将石墨烯、氧化石墨烯及表面改性的氨基石墨烯分别与聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥结合形成新型聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥,然后测定纯聚甲基丙烯酸甲酯组、石墨烯组、氧化石墨烯组、表面改性的氨基石墨烯组细胞的活力水平,发现表面改性的氨基石墨烯有着更好的细胞活力,而其余 3 组细胞活力水平相似,说明表面改性的氨基石墨烯形成的骨水泥可降低骨水泥和石墨烯的细胞毒性。

## 6 提高可注射性

在骨水泥可注射性方面,研究发现可通过引入可吸收纤维、氧化铁以及减小骨水泥颗粒来提高骨水泥的可注射性。随着骨科微创手术的需求日渐增加,人们对于骨水泥的可注射性也随之增加,其中椎体成形术是骨科手术中的常见手术,其往往要求骨水泥具有良好注射性能,这种具有可注射性的骨水泥往往能够通过注射达到治疗部位,从而具有较少创伤、可操作性强等优点。为了改善骨水泥的可注射性能,目前进行了许多相关研究。例如,Xu 等<sup>[36]</sup>通过可吸收纤维、壳聚糖和甘露醇致孔剂开发了一种可形成大孔的磷酸钙骨水泥,发现这种水泥比未加入可吸收纤维的磷酸钙骨水泥糊剂有更好的注射性,这也与 Burguera 等<sup>[37]</sup>的研究结果一致。Vlad 等<sup>[38]</sup>研究了新型铁改性磷酸钙骨水泥的相关性能,在可注射性方面,他们发现

用氧化铁纳米法对骨水泥的粉相进行改性,在不影响骨水泥的抗压强度的情况下,通过降低水泥输送所需的挤压力显著增强了骨水泥可注射性。另外,Jack 等<sup>[39]</sup>采用 3 种不同的加工技术来研究其对磷酸钙骨水泥可注射性的影响,发现使用行星铣削技术加工的可注射性最强,注射率平均值可达  $81.0\% \pm 2.7\%$ ,他们发现是该技术加工的粒子的直径比其他 2 种技术加工的粒子直径要小造成的,说明粒子直径对于骨水泥的注射性能有着直接影响。

## 7 提高不透射线性

一些研究发现可通过一些金属化合物、有机物或含溴共聚单体提高骨水泥的不透射线性。骨水泥植入体内后,为了能在放射条件下清楚显示骨周围情况,以便临床分析骨的生长状况,因而骨水泥的不透射线特性对于临床需求来说十分重要。Rodrigues 等<sup>[40]</sup>发现随着  $ZrO_2$  浓度的增加,聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥的不透射线性也增加,且在代替  $BaSO_4$  作为抗辐射剂时可用低于  $BaSO_4$  的量来达到相同效果。类似的结果在 Gillani 等<sup>[13]</sup>的研究中也得到了证实,他们发现加入  $ZrO_2$ 、 $BaSO_4$  的新型聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥的不透射线性能比普通骨水泥有所增强,并且  $ZrO_2$  的不透射线性相对更优于  $BaSO_4$ 。而 Salarian 等<sup>[41]</sup>通过将人参皂苷 Rg1 与锆掺杂的  $n-TiO_2$  结合,制备了聚富马酸丙烯酯 (Poly(propylene fumarate), PPF) 骨水泥,发现这种新型骨水泥具有较好的不透射线性能。另外, Rusu 等<sup>[23]</sup>将含溴甲基丙烯酸酯单体应用于聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥中,形成了新型聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥,结果发现随着这种含溴共聚单体的增加,其不透射线性也随之增强。Wu 等<sup>[42]</sup>将雷奈酸锶与磷酸钙骨水泥结合形成了一种新型磷酸钙骨水泥,发现这种骨水泥的不透射线性显著高于普通磷酸钙骨水泥,而随着雷奈酸锶浓度的增加这种磷酸钙骨水泥的不透射线性也增强。

## 8 改变凝固时间

一些纳米材料或聚合物的加入以及骨水泥的混合方法均可影响骨水泥的凝固时间。骨水泥的凝固时间在一定程度上决定了相关的手术时间,凝固时间太早会在达到施术部位前而失效,太晚则会影响术后的效果,因而寻找合适凝固时间的骨水泥成为一个重要研究问题。Orshesh 等<sup>[15]</sup>研究了明胶作为添加剂形成的新型磷酸钙骨水泥的凝固时间,与未添加明胶的骨水泥对比,发现添加的明胶含量的多少能影响骨水泥的凝固时间,添加的明胶含量越多,其凝固时间也就越短。Ormsby 等<sup>[16]</sup>基于聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥发现将未功能化的功能化多壁碳纳米管加入甲基丙烯酸甲酯单体中,并用磁性搅拌将其与聚甲基丙烯酸甲酯粉

未混合,使得这种新型聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥的凝固时间增加了 82%,而加入功能化的功能化多壁碳纳米管到甲基丙烯酸甲酯单体中,再用磁搅拌混合时,其凝固时间增加了 207%。此外,Gutiérrez-Mejía 等<sup>[26]</sup>发现以聚丙烯酸丁酯(Polybutyl Acrylate,PBA)和聚甲基丙烯酸甲酯合成的“核—壳纳米颗粒”制备出了新型聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥,结果显示在 23℃ 条件下的最大反应温度降低,凝固时间也相对延长。因此,在目前骨水泥的研究基础上进一步结合临床实际需求,从而可研制出符合临床需要的具有合适凝固时间的骨水泥。

## 9 提高降解性及可吸收性

在提高骨水泥的降解性和可吸收性上,可将一些具有降解性和可吸收性的物质与骨水泥结合形成具有良好降解性和可吸收性的新型骨水泥。骨水泥作为骨代替物在临床中应用广泛,而其是否具有有良好的可吸收性、降解性往往会影响骨组织的生长进而影响疗效,基于这些事实,一些为改善这方面的缺陷的新型骨水泥被开发出来。Moussa 等<sup>[43]</sup>将石膏和重氮功能化的聚乳酸纤维加入到透钙磷石骨水泥中形成了新型磷酸钙骨水泥,发现其可吸收性得到显著改善。Ando 等<sup>[44]</sup>开发了基于磷酸肌醇(Inositol Phosphate,IP6)表面改性的生物可吸收磷酸钙骨水泥,并进一步将 PLGA 颗粒添加其中提高其生物可吸收性,发现 PLGA 颗粒在水液中溶解导致孔隙的形成,从而使表面积增大,成骨细胞和破骨细胞侵入孔隙,加速了细胞对于这种复合骨水泥的吸收。类似地,Liao 等<sup>[45]</sup>分别对比了 PLGA、明胶和聚碳酸三亚甲基酯(Poly(trimethylene carbonate),PTMC)三者形成的新型磷酸钙骨水泥和纯磷酸钙骨水泥植入动物体内的降解性能,结果显示磷酸钙骨水泥/PLGA 微球复合材料降解性能最强,而其他 3 组的降解性能基本无明显差别。

## 10 改善药物释放性能

有研究通过将一些天然聚合物及一些纳米材料与骨水泥结合形成可提高药物释放性能的新型骨水泥。由于一些载药骨水泥具有持续体内给药的优点,能够在许多疾病治疗上发挥优势,因此临床治疗中对于具有良好的药物释放性能的骨水泥的需求也逐渐增加,这也导致许多具有良好药物释放性能的新型骨水泥被开发。例如 Tantavisut 等<sup>[46]</sup>将天然聚合物壳聚糖及壳寡糖掺入到预先混入抗生素的聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥中,形成了具有良好药物释放性能的新型聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥,其抗生素的释放结果显示,具有壳聚糖及壳寡糖的骨水泥药物释放性能显著高于普通预先混入抗生素的聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥。而 Shen 等<sup>[18]</sup>则将羟基磷灰石纳米颗粒、碳纳米管(Carbon

Nano Tube,CNT)、介孔二氧化硅纳米颗粒加入聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥作为药物载体,结果显示加入 5.36% 碳纳米管可使总药物释放率达 75% 以上,加入 10.19% 介孔二氧化硅纳米颗粒则可使药物总释放率达 60%,而 11.56% 的无孔羟基磷灰石纳米颗粒加入只提高了总药物释放率 10% 左右,但均高于商业抗生素骨水泥。还有 Chen 等<sup>[47]</sup>对载有抗生素明胶改性的新型聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥进行测试,结果显示抗生素的释放量是连续释放的,且其释放率显著高于聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥。

## 11 其他

另外,还有许多具有其他功能的新骨水泥,例如促进细胞凋亡、抗肿瘤、促进血管生成等。Karahaliloglu 等<sup>[6]</sup>用流式细胞仪检测用 PC-SeNPs 增强的聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥对人原发性骨肉瘤细胞的凋亡影响,晚期凋亡细胞的百分比显示聚甲基丙烯酸甲酯组和含 3.75% PC-SeNPs 组分别为 0.1% 和 5.7%,可见 PC-SeNPs 可显著提高人原发性骨肉瘤细胞凋亡率。Salarian 等<sup>[41]</sup>通过将人参皂苷 Rg1 与锆掺杂 n-TiO<sub>2</sub> 加入骨水泥,制备了一种具有血管生成能力的新骨水泥“聚富马酸丙烯酸酯骨水泥”,发现整合在其中的人参皂苷 Rg1 具有促血管生成活性,能显著刺激细胞增殖。此外,Demirkiran 等<sup>[48]</sup>将镉浸渍的聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥植入小鼠体内,研究其抗肿瘤性能,发现这种新型骨水泥可明显使肿瘤组织坏死,并可降低残留的骨肉瘤细胞活力。

## 12 总结与展望

总的来说,这些新型骨水泥能够在某些方面显著改善传统骨水泥的局限性,并成为其应用的优势,在骨修复、促进骨的愈合、骨的固定、术后感染、减少组织损伤、治疗肿瘤等方面有巨大潜力。然而这些研究目前大多还停留在实验室阶段,缺乏临床试验验证。最终这些新型骨水泥能否被广泛应用于临床中尚不可知,因而本文对目前新型骨水泥功能研究及其相关应用的讨论,对于今后骨水泥的研究和发展有一定参考意义。

## 参考文献

- [1] SZCZESNY G,KOPEC M,POLITIS D J,et al. A review on biomaterials for orthopaedic surgery and traumatology:from past to present[J]. Materials (Basel),2022,15(10):3622.
- [2] DíEZ-PASCUAL A M. PMMA-based nanocomposites for odontology applications: a state-of-the-art[J]. Int J Mol Sci,2022,23(18):10288.
- [3] GINEBRA M P,CANAL C,ESPANOL M,et al. Calcium phosphate cements as drug delivery materials[J]. Adv Drug Deliv Rev,2012,64(12):1090-1110.
- [4] XU H,ZHU L,TIAN F,et al. In vitro and in vivo evalua-

- tion of injectable strontium-modified calcium phosphate cement for bone defect repair in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,24(1):256.
- [5] BASTARI K, ARSHATH M, NG Z H, et al. A controlled release of antibiotics from calcium phosphate-coated poly (lactic-co-glycolic acid) particles and their in vitro efficacy against staphylococcus aureus biofilm[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2014,25(3):747-757.
  - [6] KARAHALIOGLU Z, KILICAY E. In vitro evaluation of bone cements impregnated with selenium nanoparticles stabilized by phosphatidylcholine (PC) for application in bone[J]. *J Biomater Appl*, 2020,35(3):385-404.
  - [7] PERNI S, THENAULT V, ABDO P, et al. Antimicrobial activity of bone cements embedded with organic nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015,10:6317-6329.
  - [8] ABID C K, JAIN S, JACKERAY R, et al. Formulation and characterization of antimicrobial quaternary ammonium dendrimer in poly(methyl methacrylate) bone cement[J]. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater*, 2017,105(3):521-530.
  - [9] LI X, LI G, ZHANG K, et al. Cu-loaded brushite bone cements with good antibacterial activity and operability[J]. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater*, 2021,109(6):877-889.
  - [10] SLANE J, VIVANCO J, ROSE W, et al. Mechanical, material, and antimicrobial properties of acrylic bone cement impregnated with silver nanoparticles[J]. *Mater Sci Eng C: Mater Biol Appl*, 2015,48:188-196.
  - [11] KHALED S M, CHARPENTIER P A, RIZKALLA A S. Synthesis and characterization of poly(methyl methacrylate)-based experimental bone cements reinforced with TiO<sub>2</sub>-SrO nanotubes[J]. *Acta Biomater*, 2010,6(8):3178-3186.
  - [12] GOTO K, TAMURA J, SHINZATO S, et al. Bioactive bone cements containing nano-sized titania particles for use as bone substitutes[J]. *Biomaterials*, 2005,26(33):6496-6505.
  - [13] GILLANI R, ERCAN B, QIAO A, et al. Nanofunctionalized zirconia and barium sulfate particles as bone cement additives[J]. *Int J Nanomedicine*, 2010,5:1-11.
  - [14] PHAKATKAR A H, SHIRDAR M R, QI M L, et al. Novel PMMA bone cement nanocomposites containing magnesium phosphate nanosheets and hydroxyapatite nanofibers[J]. *Mater Sci Eng C: Mater Biol Appl*, 2020,109:110497.
  - [15] ORSHESH Z, HESARAKI S, KHANLARKHANI A. Blooming gelatin: an individual additive for enhancing nanoapatite precipitation, physical properties, and osteoblastic responses of nanostructured macroporous calcium phosphate bone cements[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017,12:745-758.
  - [16] ORMSBY R, MCNALLY T, MITCHELL C, et al. Incorporation of multiwalled carbon nanotubes to acrylic based bone cements: effects on mechanical and thermal properties[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2010,3(2):136-145.
  - [17] HESARAKI S, ALIZADEH M, BORHAN S, et al. Polymerizable nanoparticulate silica-reinforced calcium phosphate bone cement[J]. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater*, 2012,100(6):1627-1635.
  - [18] SHEN S C, NG W K, DONG Y C, et al. Nanostructured material formulated acrylic bone cements with enhanced drug release[J]. *Mater Sci Eng C: Mater Biol Appl*, 2016,58:233-241.
  - [19] ZHU W, GUO D, CHEN Y, et al. Cytocompatibility of PLA/Nano-HA composites for interface fixation[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2016,44(4):1122-1126.
  - [20] WANG C, YU B, FAN Y, et al. Incorporation of multiwalled carbon nanotubes to PMMA bone cement improves cytocompatibility and osseointegration[J]. *Mater Sci Eng C: Mater Biol Appl*, 2019,103:109823.
  - [21] YANG L, CHEN S, SHANG T, et al. Complexation of injectable biphasic calcium phosphate with phosphoserine-presenting dendrons with enhanced osteoregenerative properties[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020,12(34):37873-37884.
  - [22] XIA Y, GUO Y, YANG Z, et al. Iron oxide nanoparticle-calcium phosphate cement enhanced the osteogenic activities of stem cells through WNT/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Mater Sci Eng C: Mater Biol Appl*, 2019,104:109955.
  - [23] RUSU M C, ICHIM I C, POPA M, et al. New radiopaque acrylic bone cement. II. Acrylic bone cement with bromine-containing monomer[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2008,19(7):2609-2617.
  - [24] SHARMA R, KAPUSETTI G, BHONG S Y, et al. Osteoconductive amine-functionalized graphene-poly(methyl methacrylate) bone cement composite with controlled exothermic polymerization[J]. *Bioconjug Chem*, 2017,28(9):2254-2265.
  - [25] VALENCIA ZAPATA M E, MINA HERNANDEZ J H, GRANDE TOVAR C D. Acrylic bone cement incorporated with low chitosan loadings[J]. *Polymers (Basel)*, 2020,12(7):1617.
  - [26] GUTIÉRREZ-MEJÍA A, HERRERA-KAO W, DUARTE-ARANDA S, et al. Synthesis and characterization of core-shell nanoparticles and their influence on the mechanical behavior of acrylic bone cements[J]. *Mater Sci Eng C: Mater Biol Appl*, 2013,33(3):1737-1743.
  - [27] LEVENGOOD S L, ZHANG M. Chitosan-based scaffolds for bone tissue engineering[J]. *J Mater Chem B*, 2014,2(21):3161-3184.
  - [28] DI MARTINO A, SITTINGER M, RISBUD M V. Chitosan: a versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engi-

- neering[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(30):5983-5990.
- [29] ZHANG H, CHENG J, AO Q. Preparation of alginate-based biomaterials and their applications in biomedicine[J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(5):264.
- [30] UENO M, ODA T. Biological activities of alginate[J]. *Adv Food Nutr Res*, 2014, 72:95-112.
- [31] MAGRI A M P, PARISI J R, DE ANDRADE AL M, et al. Bone substitutes and photobiomodulation in bone regeneration: a systematic review in animal experimental studies[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2021, 109(9):1765-1775.
- [32] LIAO J, LI Y, LI H, et al. Preparation, bioactivity and mechanism of nano-hydroxyapatite/sodium alginate/chitosan bone repair material[J]. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2018, 16(1):28-35.
- [33] WOLF F I, TRAPANI V. Cell (patho)physiology of magnesium[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2008, 114(1):27-35.
- [34] NABIYOUNI M, BRÜCKNER T, ZHOU H, et al. Magnesium-based bioceramics in orthopedic applications[J]. *Acta Biomater*, 2018, 66:23-43.
- [35] LIAO C, LI Y, TJONG S C. Graphene nanomaterials: synthesis, biocompatibility, and cytotoxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3564.
- [36] XU H H, WEIR M D, SIMON C G. Injectable and strong nano-apatite scaffolds for cell/growth factor delivery and bone regeneration[J]. *Dent Mater*, 2008, 24(9):1212-1222.
- [37] BURGUERA E F, XU H H, WEIR M D. Injectable and rapid-setting calcium phosphate bone cement with dicalcium phosphate dihydrate[J]. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater*, 2006, 77(1):126-134.
- [38] VLAD M D, DEL VALLE L J, BARRACÓ M, et al. Iron oxide nanoparticles significantly enhances the injectability of apatitic bone cement for vertebroplasty[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, 33(21):2290-2298.
- [39] JACK V, BUCHANAN F J, DUNNE N J. Particle attrition of  $\alpha$ -tricalcium phosphate: effect on mechanical, handling, and injectability properties of calcium phosphate cements[J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2008, 222(1):19-28.
- [40] RODRIGUES D C, GILBERT J L, HASENWINKEL J M. Two-solution bone cements with cross-linked micro and nano-particles for vertebral fracture applications: effects of zirconium dioxide content on the material and setting properties[J]. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater*, 2010, 92(1):13-23.
- [41] SALARIAN M, XU W Z, BOHAY R, et al. Angiogenic Rg(1)/Sr-Doped  $\text{TiO}_2$  nanowire/poly(propylene fumarate) bone cement composites[J]. *Macromol Biosci*, 2017, 17(2):201600156.
- [42] WU T, YANG S, LU T, et al. Strontium ranelate simultaneously improves the radiopacity and osteogenesis of calcium phosphate cement[J]. *Biomed Mater*, 2019, 14(3):035005.
- [43] MOUSSA H, EL HADAD A, SARRIGIANNIDIS S, et al. High toughness resorbable brushite-gypsum fiber-reinforced cements[J]. *Mater Sci Eng C: Mater Biol Appl*, 2021, 127:112205.
- [44] ANDO A, KAMIKURA M, TAKEOKA Y, et al. Bioresorbable porous  $\beta$ -tricalcium phosphate chelate-setting cements with poly(lactic-co-glycolic acid) particles as pore-forming agent: fabrication, material properties, cytotoxicity, and in vivo evaluation[J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2021, 22(1):511-521.
- [45] LIAO H, WALBOOMERS X F, HABRAKEN W J, et al. Injectable calcium phosphate cement with PLGA, gelatin and PTMC microspheres in a rabbit femoral defect[J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(4):1752-1759.
- [46] TANTAVISU T S, LEANPOLCHAREANCHAI J, WONGRAKPANICH A. Influence of chitosan and chitosan oligosaccharide on dual antibiotic-loaded bone cement; in vitro evaluations[J]. *PLoS One*, 2022, 17(11):e0276604.
- [47] CHEN L, TANG Y, ZHAO K, et al. Sequential release of double drug (graded distribution) loaded gelatin microspheres/PMMA bone cement[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(2):508-522.
- [48] DEMIRK RAN N D, AKTAŞ S, ERÇETİN ÖZDEMİR A P, et al. Cadmium in bone cement induces necrosis and decreases the viability of residual osteosarcoma cells: a xenograft study[J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2020, 54(4):445-452.

(收稿日期:2022-11-13)