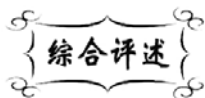


中图分类号: R318  
文献标识码: A

文献编号: 1005-1198 (2020) 03-0373-21  
DOI: 10.16253/j.cnki.37-1226/tq.2020.06.002



# 介孔生物玻璃复合支架及其骨组织修复应用

黄子彦<sup>1</sup>, 朱敏<sup>1</sup>, 朱钰方<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 上海理工大学 材料科学与工程学院, 上海 200093

<sup>2</sup> 中国科学院上海硅酸盐研究所 高性能陶瓷和超微结构国家重点实验, 上海 200050

**摘要:** 介孔生物玻璃 (Mesoporous Bioglass, MBG) 支架由于高的比表面积和介孔结构而具有优异的成骨活性、生物降解性以及局部药物递送功能。MBG 支架可提供细胞增殖/生长、细胞外基质沉积、营养物质获取的场所, 引导新骨生长而修复骨缺损。然而, 纯 MBG 支架的力学强度低、脆性大而使其应用于骨缺损修复受到限制。将 MBG 结合生物高分子或其他生物陶瓷制备 MBG 复合支架成为解决上述问题的有效策略之一。本文将基于 MBG 复合支架的骨组织修复应用背景, 简单介绍 MBG 复合支架的制备方法, 系统总结 MBG 复合支架在骨组织修复领域中的应用, 最后对 MBG 复合支架的发展前景与挑战进行展望。

**关键词:** 介孔生物玻璃; 支架; 骨修复

## Mesoporous Bioglass Composite Scaffolds and Their Applications in Bone Repair

HUANG Zi-Yan<sup>1</sup>, ZHU Min<sup>1</sup>, ZHU Yu-Fang<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> School of Materials and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

<sup>2</sup> State Key Laboratory of High Performance Ceramics and Superfine Microstructure, Shanghai Institute of Ceramics Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China

**Abstract:** Mesoporous bioglass (MBG) scaffolds exhibit enhanced bone-forming bioactivity, degradation and local drug delivery properties due to their high specific surface area and mesoporous structure. Scaffolds act as the temporary template for cell proliferation and extracellular matrix deposition, which facilitates consequent bone in-growth until the bone defects are restored. However, pure MBG scaffolds show low mechanical strength and great brittleness. To overcome these drawbacks, the combination of MBG with biopolymers or other bioceramics to form composite scaffolds is an interesting and efficient strategy. Herein, we introduced the background for the use of

收稿日期: 2020-05-12

收到修改稿日期: 2020-05-23

基金项目: 上海理工大学科技发展基金项目 (2019KJFZ023)。

第一作者: 黄子彦 (1993 -), 男, 上海人, 硕士研究生。E-mail: lancer007@qq.com。

通讯作者: 朱钰方 (1976 -), 男, 浙江桐乡人, 研究员。E-mail: zjf2412@163.com。

MBG composite scaffolds, summarized the fabrication strategies for MBG composite scaffolds and highlighted the application of MBG composite scaffolds in bone tissue engineering including bone regeneration and therapy. We could observe that the strategy of combining MBG with other materials to fabricate novel composite scaffolds is a promising way for bone repair. Finally, the challenges and prospects of MBG composite scaffolds are discussed.

**Key words:** Mesoporous bioglass; Scaffolds; Bone repair

近年来, 生物玻璃 (Bioglass, BG) 以其独特的生物相容性、生物降解性、生物活性、骨传导与骨诱导特性等在骨组织修复领域受到广泛关注<sup>[1]</sup>。最早报道的 BG 是 Larry Hench 教授在 1969 年发明的<sup>[2]</sup>, 其组成为 45 wt% SiO<sub>2</sub>、24.5 wt% CaO、24.5 wt% Na<sub>2</sub>O 和 6 wt% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>。BG 与骨组织中的无机成分组相相似, 在生理环境中能迅速诱导类骨磷灰石形成并与周围正常骨组织产生很强的结合, 促进新骨生成<sup>[3]</sup>。BG 是一种具有骨传导和骨诱导双重功能的生物活性材料, 也是所有生物陶瓷材料中体内生物活性最高的一类材料<sup>[4]</sup>。这些优异的性能使 BG 成为骨组织修复的理想选择。

与传统的 BG 相比, 介孔生物玻璃 (Mesoporous Bioglass, MBG) 具有更高的比表面积和孔隙率, 其中遍布了孔径在 2 nm 至 50 nm 的介孔孔道, 这使得 MBG 在骨修复领域还具有了局部原位药物递送的潜力。此外, MBG 的介孔结构也赋予了其快速矿化的能力而提高生物活性。因此, MBG 被广泛应用于骨组织修复与治疗<sup>[5]</sup>。

对于大段骨组织缺损修复来说, 三维多孔支架比普通粉末或颗粒更具有优势。因为理想的三维支架具有相互连通的大孔网络结构, 有利于细胞迁移、营养输送、骨骼生长以及血管长入<sup>[6]</sup>。此外, 支架作为一个临时支撑物, 需要足够的机械强度来承受应力和冲击力。已有研究报道了以聚氨酯海绵和 P123 表面活性剂为共模板结合挥发诱导自组装工艺合成的三维多孔 MBG 支架具有促进细胞粘附、增殖和分化的能力, 而且 MBG 支架也表现出药物缓释行为, 表明 MBG 支架具有局部原位药物递送的骨组织修复应用潜力<sup>[7]</sup>。

然而, MBG 支架的机械强度低、脆性大, 而且较高的溶解度会引起支架周围局部 pH 上升而影响其成骨能力<sup>[8,9]</sup>。为了克服这些问题, 许多研究提出将 MBG 与生物高分子或生物陶瓷复合制备 MBG 复合支架以提高机械强度并且获得稳定的 pH 环境<sup>[10-12]</sup>。例如, Yun 等人<sup>[13]</sup>采用快速成型技术制备了 MBG/PCL 复合支架, MBG 与 PCL 的复合显著增强支架的成型能力、力学性能以及体外成骨活性。Du 等人<sup>[14]</sup>采用 3D 打印技术制备了 MBG/丝素蛋白复合支架, 该支架比 MBG/PCL 支架具有更高的抗压强度 (20 MPa) 和成骨活性。

由此可见, MBG 与生物高分子或生物陶瓷等功能性生物材料结合制备复合支架不仅赋予支架良好的生物活性和局部药物递送功能, 而且也是改善 MBG 支架机械强度低、脆性大、微环境 pH 值高等缺点的有效策略。因此, MBG 复合支架在骨组织修复领域具有良好的应用前景。

本文将简单介绍几种主要的 MBG 复合支架制备方法, 并进一步系统总结 MBG 复合支架在骨组织修复领域的应用。

## 1 MBG 复合支架的主要制备方法

三维孔道结构是骨组织工程支架的理想结构, 孔隙率、孔道形状、孔径大小以及孔道连通性等孔结构参数对骨组织修复具有重要影响<sup>[15]</sup>。因此, 支架的制备方法至关重要。到目前为止, 许多传统支架制备方法被应用于 MBG 复合支架的制备, 如气体发泡法<sup>[16]</sup>、冷冻干燥法<sup>[17]</sup>、溶剂浇铸/粒子浸出法<sup>[18]</sup>、静电纺丝法<sup>[19]</sup>等。近年来, 3D 打印技术因其在复杂结构制备以及精确调控性等方面的

优势而应用于 MBG 复合支架制备, 并且已有文献报道了很多 MBG 与生物高分子或生物陶瓷复合的 MBG 复合支架<sup>[20,21]</sup>。

### 1.1 溶剂浇铸/颗粒浸出法

溶剂浇铸/颗粒浸出法 (Solvent Casting/Particulate Leaching, SCPL) 是由 Mikos 等人<sup>[22]</sup>于 1999 年发明的, 即利用可溶性颗粒或造孔剂的溶出来制备多孔支架。通常来说, 生物高分子先溶解于有机溶剂 (如氯仿) 中, 接着将无机陶瓷粉末和造孔剂加入生物高分子溶液中搅拌并形成均匀的混合物, 然后将混合物用模具浇铸成型并通过干燥处理去除溶剂, 最后将样品浸泡在水或其他溶剂中滤除造孔剂而得到多孔支架<sup>[23]</sup>。对于 SCPL 方法, 支架的孔径大小、孔隙率和连通程度由造孔剂的大小、用量等决定, 且孔隙率和孔径相互间能独立调节, 适用性非常广<sup>[24]</sup>。但由于该方法往往使用有机溶剂, 在制备过程中难以直接搭载生物分子或细胞, 这就限制了该方法的应用。

SCPL 方法操作简单, 适用于 MBG 复合支架的制备。例如, Li 等人<sup>[25]</sup>以 NaCl 颗粒为造孔剂, 采用 SCPL 方法制备了 MBG/PCL 复合支架, 其孔隙率达到约 89%, 孔径介于 70  $\mu\text{m}$  ~ 350  $\mu\text{m}$ 。Su 等人<sup>[26]</sup>采用相同的方法将 MBG 与聚酰胺复合制备出 MBG/聚酰胺 (m-BPC) 复合支架。研究结果显示, m-BPC 复合支架具有相互连通的大孔结构, 孔径大小为 400  $\mu\text{m}$  ~ 500  $\mu\text{m}$ , 孔隙率约为 76%; 植入小鼠骨缺损处 4 周和 12 周时, m-BPC 复合支架与纯聚酰胺支架相比, 新生骨体积显著增加。因此, SCPL 方法制备 MBG 复合支架在骨组织修复领域具有良好的应用前景。

### 1.2 气体发泡法

气体发泡法是制备三维多孔支架常用的方法之一。超临界二氧化碳 (Super-Critical  $\text{CO}_2$ ,  $\text{scCO}_2$ ) 具有无毒、经济、不可燃、易获取等优点, 已成为气体发泡法的理想助剂<sup>[27]</sup>。气体发泡法是利用  $\text{scCO}_2$  对聚合物溶液进行过饱和处理, 然后通过快速降压产生热力学不稳定性, 使得溶剂内部出现大量气泡, 从而形成多孔聚合物, 最终固化后在支架中形成孔道结构与气孔<sup>[28]</sup>。气体发泡法可以通过控制过饱和聚合物溶液的温度和压力来调节其结构, 从而控制支架中的孔径大小和连通性<sup>[29]</sup>。气体发泡法所制备的支架孔隙率很高, 往往能超过 90%; 其孔道间的连通性很好, 适宜于细胞和营养物质的输送。但是, 气体发泡法制备支架的成型过程中形成的内压不适合细胞或生物分子的搭载。另外, 由于气泡大小的不可控, 制备得到的支架孔径范围较大。

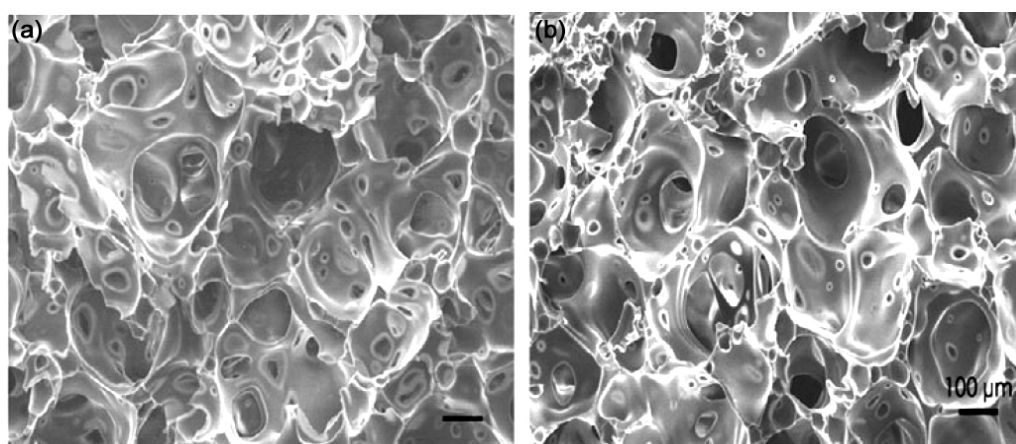


图 1 气体发泡法制备的 (a) PLGA 支架与 (b) MBG-PLGA 复合支架的 SEM 图<sup>[30]</sup>  
Figure 1 SEM images of (a) PLAG scaffolds and (b) MBG-PLGA composite scaffolds fabricated by gas foaming method<sup>[30]</sup>

研究表明, 气体发泡法也可以用于 MBG 复合支架的制备。例如, Li 等人<sup>[30]</sup>采用气体发泡法制备了 MBG 与共聚物聚乳酸-羟基乙酸 [Poly(lactic-co-glycolic Acid, PLGA)] 复合支架用于促进新骨生成和血管化的研究。在发泡过程前, 将 MBG 引入 PLGA 聚合物溶液中得到 MBG-PLGA 复合溶液; 随后, 引入 scCO<sub>2</sub> 对 MBG-PLGA 复合溶液进行过饱和处理, 使得复合溶液内部的热力学不稳定性上升并产生气孔。实验结果显示, 由气体发泡法制备得到的 MBG-PLGA 复合支架具有与 PLGA 支架类似的三维大孔结构 (图 1), 但其力学强度比 PLGA 支架更高 (图 2)。此外, 由于 MBG 的高生物活性与高比表面积, MBG-PLGA 复合支架明显促进成骨相关基因表达, 有利于提高支架的成骨能力 (图 3)。

除 scCO<sub>2</sub> 外, 由于 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 可以诱导水蒸气和氧气的释放, 使得 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 也可以作为气体发泡剂用于

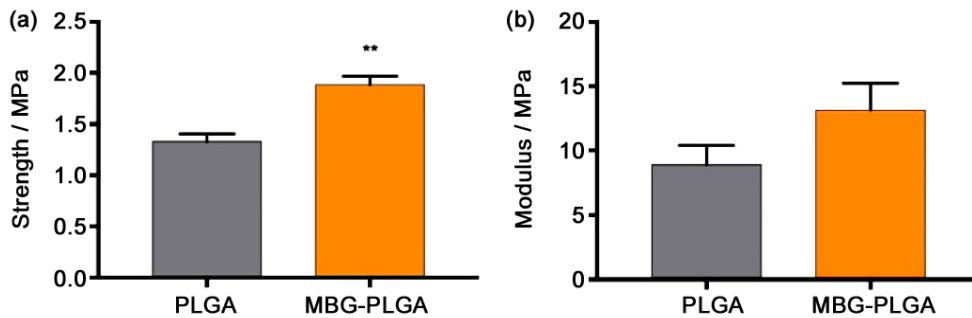


图 2 PLGA 支架与 MBG-PLGA 支架的 (a) 抗压强度与 (b) 抗压模量对比<sup>[30]</sup>  
Figure 2 (a) Compressive strength and (b) compressive modulus of the PLGA scaffolds and MBG-PLGA composite scaffolds<sup>[30]</sup>

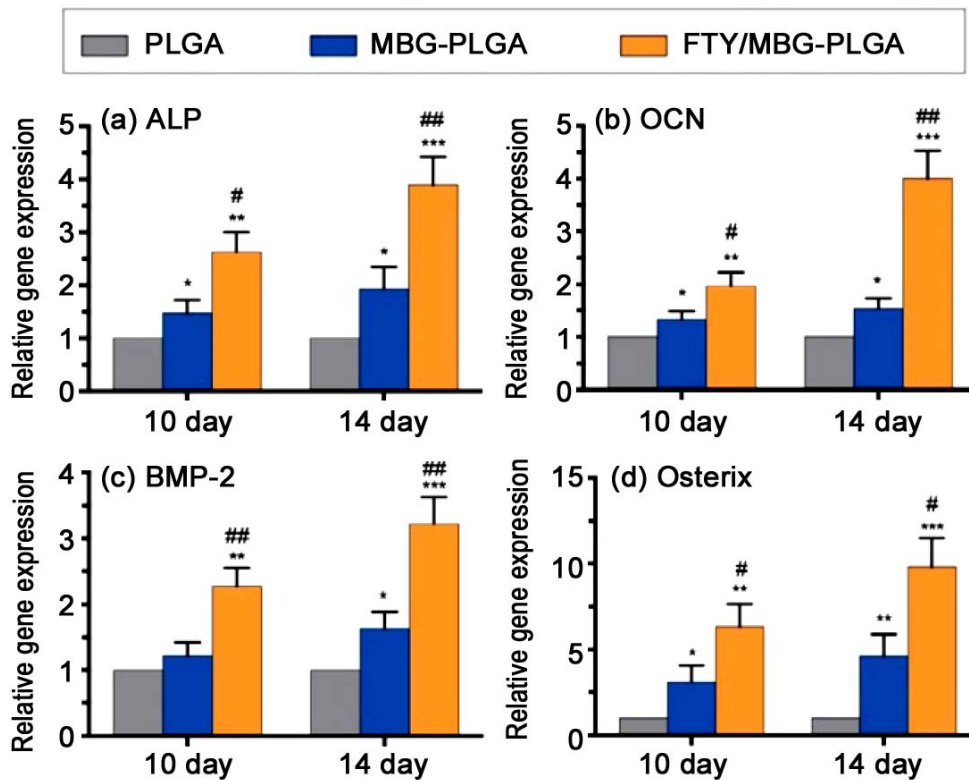


图 3 PLGA, MBG-PLGA 与载药 MBG-PLGA 支架的 ALP 活性与成骨基因表达<sup>[30]</sup>  
Figure 3 Expression levels of osteogenic genes including ALP, OCN, BMP-2 and Osterix in rBMSCs treated with different scaffold extracts<sup>[30]</sup>

气体发泡法制备 MBG 复合支架。例如, Navarro 等人<sup>[31]</sup>提出将 MBG 与不同量的  $H_2O_2$  溶液混合形成浆料, 经  $60^\circ C$  处理 2.5 h 后干燥、烧结得到多孔支架。结果表明, 支架的孔隙率取决于  $H_2O_2$  的加入量, 而且支架的孔隙率、孔径大小和互为连通程度随  $H_2O_2$  的增加而增加。

气体发泡法使用无细胞毒性的发泡剂, 不会影响复合支架的生物相容性, 尤其在支架制备过程中需要负载生物分子的情况下更有优势。因此, 气体发泡法是 MBG 复合支架的主要制备方法之一。

### 1.3 冷冻干燥法

已有研究表明, 冷冻干燥法对材料的依赖性不强, 这意味着在成型过程中与物理作用相比, 化学作用可以忽略不计<sup>[32]</sup>。冷冻干燥法可以通过改变冷冻温度、冷冻速率、溶剂种类、混合物比例等条件来调控支架内部的孔道形态和孔径大小<sup>[33]</sup>。一般来说, 冻结速率会显著影响孔道形态, 从而改变混合物的浓度和粘度, 对孔径产生影响<sup>[34]</sup>。冷冻干燥法的优势在于成型过程中避免了高温, 不会引起成分相变, 同时也适合生物分子或细胞的搭载; 制备得到的支架拥有与天然胶原类似的纳米多孔结构。冷冻干燥法可广泛应用于从陶瓷到聚合物的多孔支架材料的制备。

表 1 纯 CHT 支架与 Ga-MBG/CHT 支架的孔隙率比较<sup>[35]</sup>

Table 1 Porosity of the Composite Scaffolds

Sample	Porosity
pure CHT	$91.4\% \pm 8.6\%$
10% Ga-MBG/CHT	$88.6\% \pm 3.7\%$
30% Ga-MBG/CHT	$84.3\% \pm 5.4\%$
50% Ga-MBG/CHT	$79.2\% \pm 3.3\%$

Pourshahrestani 等人<sup>[35]</sup>采用冷冻干燥法制备了含  $Ga_2O_3$  的 MBG/壳聚糖 (Ga-MBG/CHT) 复合支架。通过将不同浓度的 Ga-MBG/CHT 混合溶液经戊二醛交联后移至  $-20^\circ C$  环境下固化; 最后将固化的 Ga-MBG/CHT 在  $-50^\circ C$  环境下冷冻干燥便可得到 Ga-MBG/CHT 复合支架。结果显示, 随着 Ga-MBG 含量的增加, Ga-MBG/CHT 复合支架的孔隙率降低, Ga-MBG 含量为 50% 的 Ga-MBG/CHT

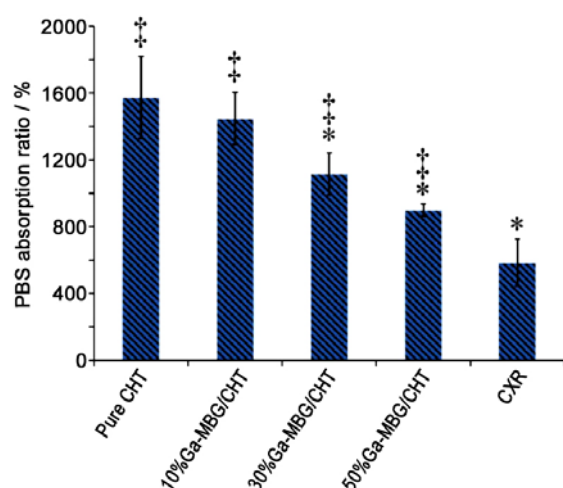


图 4 纯 CHT 支架与 Ga-MBG/CHT 支架的 PBS 吸收率<sup>[35]</sup>

Figure 4 PBS absorption ratio of pure CHT, 10% Ga-MBG/CHT, 30% Ga-MBG/CHT, 50% Ga-MBG/CHT<sup>[35]</sup>

复合支架孔隙率约为 79.2% (表 1)。另一方面, 由图 4 可知, Ga-MBG/CHT 复合支架的吸水性能也随着 Ga-MBG 含量的增加而降低, 但 Ga-MBG 含量为 50% 的 Ga-MBG/CHT 复合支架的磷酸盐缓冲液 (Phosphate Buffer Solution, PBS) 吸收率可达 800% 以上, 这一结果表明 Ga-MBG/CHT 复合支架可为细胞的增殖和迁移提供理想的微环境 (图 5)。Wu 等人<sup>[36]</sup>采用冷冻干燥法制备了 MBG/丝素蛋白 (MBG/Silk) 复合支架, 其孔隙率高于 76%, 抗压强度和抗压模量分别为 420 kPa 和 0.70 MPa。重要的是, MBG 具有的高生物活性和优异的骨诱导性, 使得 MBG/Silk 复合支架展现出良好的成骨活性。因此, 冷冻干燥法可以在不使用造孔剂的情况下制备 MBG 复合支架, 在骨组织修复领域同样具有良好的应用前景。

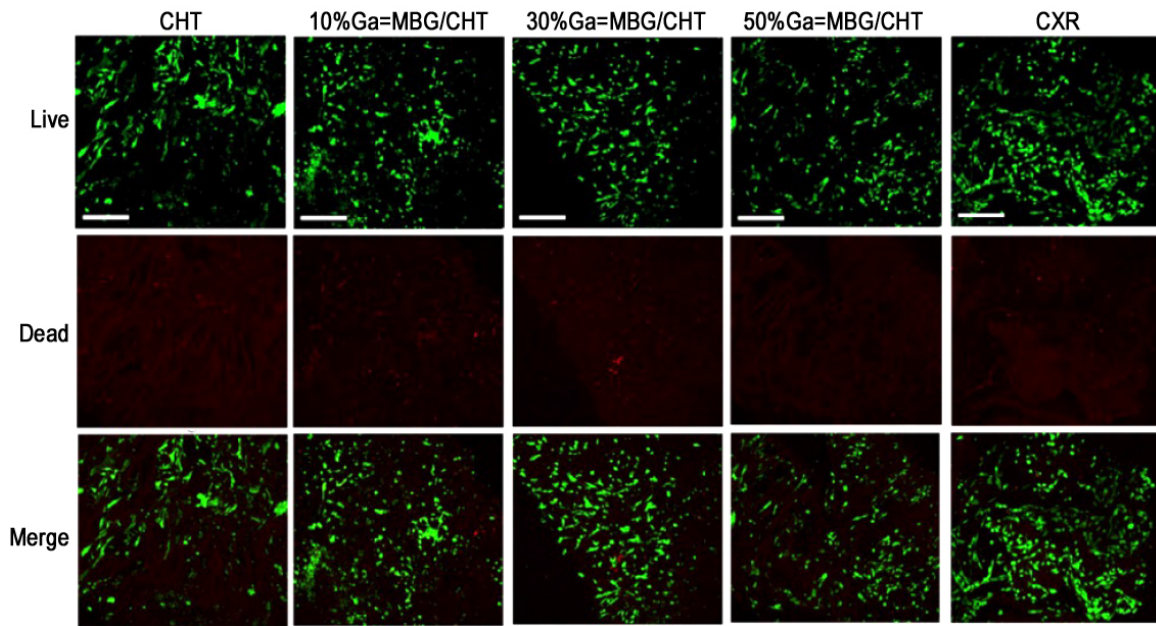


图 5 经过不同支架处理后培养 4 d 的 HDF 细胞的活细胞 (绿色)、死细胞 (红色) 与合并的荧光显微图<sup>[35]</sup>  
 Figure 5 Fluorescence micrographs of live (green), dead (red), and merged images of HDF cells treated with CHT, 10%Ga-MBG/CHT, 30%Ga-MBG/CHT, 50%Ga-MBG/CHT and CXR after 4 days of culture<sup>[35]</sup>

#### 1.4 静电纺丝法

静电纺丝技术是制备骨、软骨、血管、皮肤、神经等组织工程支架的理想方法之一, 可以实现支架的高孔隙率、高比表面积以及均一形貌, 同时也可以提供足够的机械支撑, 为细胞粘附和组织重塑提供理想的局部微环境<sup>[37]</sup>。

静电纺丝法是利用静电将带电荷的聚合物液体牵拉成为聚合物纤维, 即当静电场作用于针尖和收集器之间时, 电荷会在聚合物液体表面积聚, 并在针尖处形成泰勒锥 (Taylor Cone); 一旦该系统的静电作用力克服了聚合物液体的表面张力, 泰勒锥头部会产生一束聚合物射流, 并向收集器射去; 在聚合物溶液加速流向收集器的过程中, 聚合物溶液中的溶剂蒸发, 最终在收集器表面形成聚合物纤维结构<sup>[38]</sup>; 通过重复这一过程就可以得到静电纺丝多孔纤维支架。纤维形态和直径则可以通过控制针尖的直径、施加电压、锥与集电极之间距离、聚合物浓度和溶液导电性等参数进行调控<sup>[39]</sup>。同时, 静电纺丝法可以通过控制针头结构得到不同形貌的聚合物纤维, 适宜于细胞的粘附和增殖。

通常, 静电纺丝适合于聚合物支架的制备, 但 MBG 可以作为增强相或功能组分添加至聚合物基体中而形成 MBG/聚合物复合支架。Kang 等人<sup>[40]</sup>采用同轴静电纺丝法制备了以聚己内酯 (Polycaprolactone, PCL) 为壳层和 MBG/聚氧化乙烯 (Polyethylene Oxide, PEO) 为芯层的芯-壳纤维结构 PCL/PEO/MBG 复合支架。MBG 含量的增加提高了支架的生物活性, 而 MBG 纳米颗粒为载体用于递送生长因子 (FGF18) 则明显促进细胞增殖与分化。El-Fiqi 等人<sup>[41]</sup>报道了采用静电纺丝法制备的 MBG/PCL/明胶复合支架。该支架具有光滑的表面和均一的纤维网状结构, 随着 MBG 含量的增加, 支架亲水性以及生物活性提高。同时, 通过引入 MBG, 支架的矿化能力也有所提高。

#### 1.5 3D 打印技术

传统的多孔支架制备方法各有其优点, 但仍然难以解决精确控制多孔支架的孔隙率、孔径大小及内部连通性等问题。近年来, 3D 打印技术的发展为可控制制备多孔支架提供了有效的解决方法<sup>[42]</sup>。

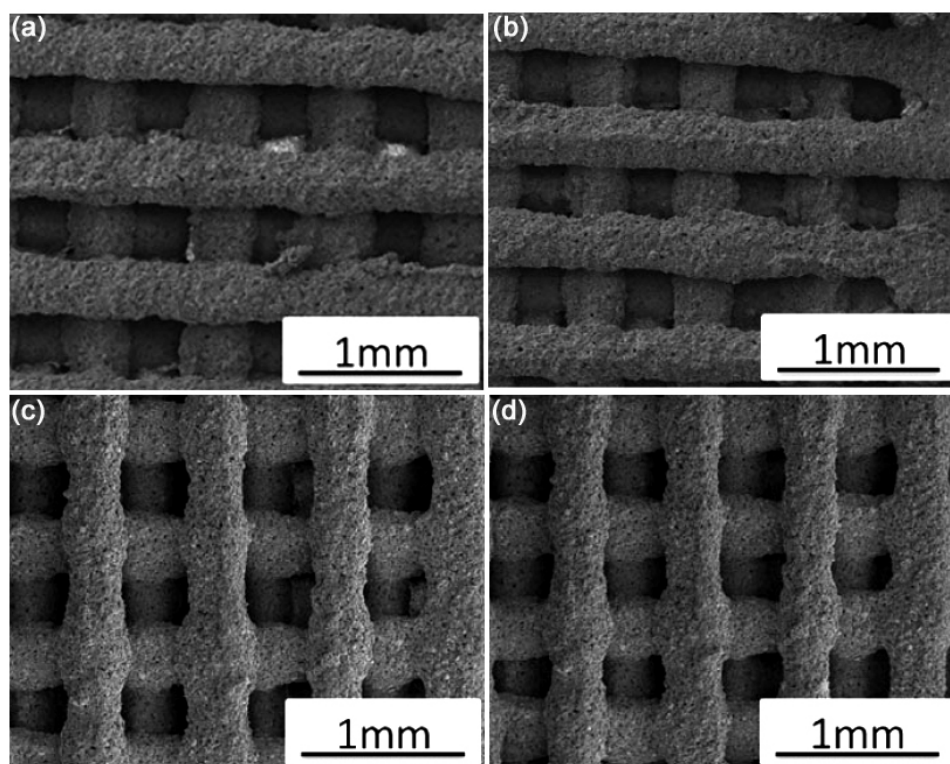


图 6 (a) MBG/PCL、(b)  $5\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MBG}/\text{PCL}$ 、(c)  $10\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MBG}/\text{PCL}$  以及 (d)  $15\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MBG}/\text{PCL}$  支架的 SEM 照片<sup>[48]</sup>

Figure 6 SEM images for the (a) MBG/PCL, (b)  $5\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MBG}/\text{PCL}$ , (c)  $10\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MBG}/\text{PCL}$  and (d)  $15\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MBG}/\text{PCL}$  scaffolds<sup>[48]</sup>

3D 打印的多孔支架可根据事先设计好的结构精确制备，或者可以借助计算机辅助设计/计算机辅助制造 (Computer Aided Design / Computer Aided Manufacturing, CAD/CAM) 技术和计算机断层扫描 (Computed Tomography, CT) 或磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)<sup>[43]</sup>的数据进行个性化定制。此外，天然/合成聚合物<sup>[44]</sup>，生物陶瓷<sup>[45]</sup>以及金属<sup>[46]</sup>都可以用于 3D 打印。

目前，选择性激光烧结 (Selective Laser Sintering, SLS)、熔融沉积 (Fused Deposition Modeling, FDM)、选择性激光熔融 (Selective Laser Melting, SLM)、直接墨水打印 (Direct Ink Writing, DIW) 等多种 3D 打印方法已被应用于骨组织工程支架的制备<sup>[47]</sup>。其中 DIW 是制备 MBG 复合支架最合适的方法，可以制备 MBG/生物高分子、MBG/生物陶瓷复合支架等。DIW 可以将生物墨水从喷嘴中挤出以构成支架结构，因使用压缩气体或活塞为驱动力而可以挤压具有较高粘度的生物墨水。此外，DIW 方法在挤压生物墨水制备支架时不会产生热应力，这有利于保持生物墨水的生物活性。由于借助 CAD/CAM 技术，3D 打印制备的支架具有精确、均一的孔径和孔道结构。另外，打印过程中可在生物墨水中引入细胞或生物分子，在生物组织和器官制造方面具有广阔前景。

Zhang 等人<sup>[48]</sup>利用 3D 打印技术制备了含  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  的 MBG/PCL ( $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MBG}/\text{PCL}$ ) 磁性复合支架，通过改变  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  含量可以调控复合支架的磁化强度。结果显示， $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MBG}/\text{PCL}$  复合支架的大孔孔径约  $400\ \mu\text{m}$  (图 6)，孔隙率约为 60%，抗压强度达到  $13\ \text{MPa} \sim 16\ \text{MPa}$ 。更重要的是， $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MBG}/\text{PCL}$  复合支架展现出优异的细胞粘附性能 (图 7)、药物缓释递送能力 (图 8) 以及潜在的磁热治疗功能 (图 9)。Zhao 等人<sup>[49]</sup>以 PVA 为有机相和粘合剂，3D 打印制备了 Sr 掺杂 MBG 复合支架 (Sr-MBG/PVA)。该支架具有约  $400\ \mu\text{m}$  的大孔孔径，约 70% 的孔隙率以及  $8.67 \pm 1.74\ \text{MPa}$  的抗压强度，满足松质骨修复支架的力学要求。动物体内实验表明，Sr-MBG/PVA 复合支架可以同时刺激新骨和血管的生成。

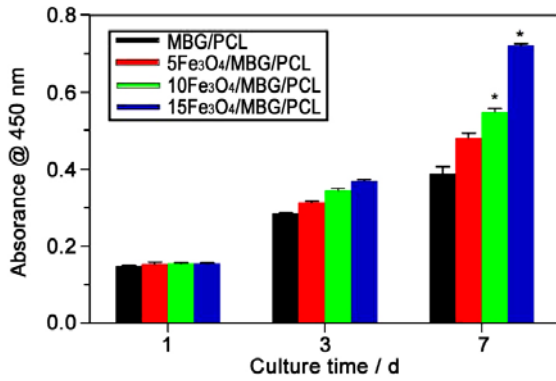


图 7 MBG/PCL、5Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MBG/PCL、10Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MBG/PCL 与 15Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MBG/PCL 支架上培养 h-BMSCs 细胞 1 d、3 d、7 d 的细胞增殖情况<sup>[48]</sup>  
 Figure 7 The proliferation of h-BMSCs cells cultured on the MBG/PCL, 5Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MBG/PCL, 10Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MBG/PCL and 15Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MBG/PCL scaffolds for 1 d, 3 d and 7 d<sup>[48]</sup>

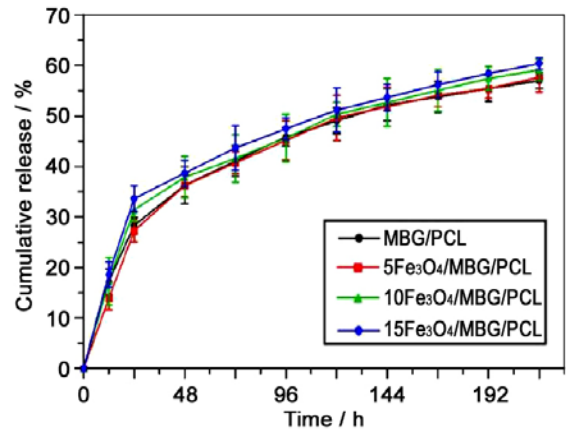


图 8 MBG/PCL 与 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MBG/PCL 复合支架在 37°C 模拟体液中的 DOX 释放曲线<sup>[48]</sup>  
 Figure 8 DOX release profiles from the MBG/PCL and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MBG/PCL scaffolds in SBF at 37°C<sup>[48]</sup>

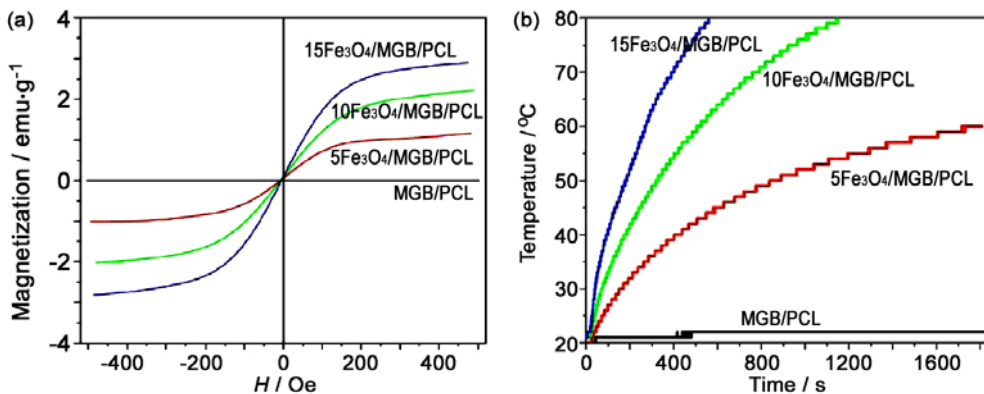


图 9 MBG/PCL 与 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MBG/PCL 复合支架的 (a) 室温磁化曲线 (300K) 和 (b) 在磁场强度 180 G、交流电频率 409 kHz 的交变磁场中的磁热升温曲线<sup>[48]</sup>  
 Figure 9 (a) Magnetization curves measured at 300 K and (b) magnetic heating curves under an alternating magnetic field with a magnetic strength of 180 G and an AC frequency of 409 kHz for the MBG/PCL and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MBG/PCL scaffolds<sup>[48]</sup>

除了 MBG/生物高分子复合支架外, 许多 MBG/生物陶瓷复合支架也可以通过 3D 打印制备。例如, Qi 等人<sup>[50]</sup>报道了采用 3D 打印技术制备了水合硫酸钙/MBG (CSH/MBG) 复合支架, 该复合支架具有规则均匀的方形大孔结构、高孔隙率和优异的类型磷灰石矿化能力。体外和体内实验结果均表明, CSH/MBG 复合支架相较于纯 CSH 支架更能促进细胞响应和新骨形成。

另外, MBG 复合支架的制备方法还有很多, 如相分离法、模板法等都展现出各自的优点。但是, 制备 MBG 复合支架用于骨组织修复应用时需要从材料类型、制备工艺特点以及应用需求出发综合考虑其制备方法的选择。

## 2 MBG 复合支架在骨组织修复领域的应用

纯 MBG 支架由于其力学性能 (尤其是抗压强度) 较低, 在骨组织修复应用中受到限制<sup>[51]</sup>。目前的许多研究表明, MBG 与其他类型的生物材料 (如生物陶瓷或生物高分子材料) 复合可以改善其力



学性能,而且还可以通过有机基团或金属元素对 MBG 复合支架进行修饰或掺杂,赋予其特定的功能。因此,MBG 复合支架在骨组织修复领域具有极大的应用潜力。目前研究用于骨组织修复应用的典型 MBG 复合支架包括 MBG/生物陶瓷复合支架、MBG/生物高分子复合支架、MBG/水凝胶复合支架以及功能化的 MBG 复合支架等。

## 2.1 MBG/生物陶瓷复合支架

研究表明,将两种或两种以上的生物陶瓷(如羟基磷灰石、 $\beta$ -磷酸三钙、生物玻璃、氧化物)复合可以克服单一生物陶瓷的缺点,提高其理化性能和生物学性能<sup>[52]</sup>。对于纯 MBG 支架而言,由于其固有的脆性,如何提高其力学性能一直是一个有待解决的问题。另一方面,稳定支架周围的 pH 微环境有利于促进支架上的细胞粘附、增殖、分化等细胞行为<sup>[53]</sup>。目前的研究表明,MBG 材料可以与其他生物陶瓷复合制备 MBG/生物陶瓷复合支架,从而提高支架相关性能。

Tang 等人<sup>[54]</sup>报道了采用聚氨酯泡沫模板法制备三维多孔 MBG/高岭土复合支架。表 2 列出了 MBG-高岭土复合支架中高岭土含量对支架相关结构参数与机械性能的影响。当高岭土含量达到 20% 时,MBG/高岭土复合支架具有均匀的孔道形貌和互为连通的大孔结构;高岭土的复合增强了支架的力学性能,在孔隙率为 85% 时,其抗压强度达到 2.6 MPa ~ 6.0 MPa,是相同模板法制备的纯 MBG 支架的 100 倍。细胞渗透实验结果如图 10 所示,鼠骨髓间充质干细胞(rBMSCs)可以深入迁移至支架内(> 200  $\mu\text{m}$ ),且大孔壁上附着的细胞都呈细长梭状形态,表明该复合支架具有良好的生物相容性,有利于细胞迁移和粘附。此外,MBG/高岭土复合支架可以稳定 pH 环境在正常生理水平(pH = 7.4),促进 rBMSCs 细胞的分化。Pei 等人<sup>[55]</sup>采用 3D 打印结合水泥固化工艺制备了硅酸三钙/MBG(C3S/MBG)复合支架。该支架结合了 C3S 的水凝性与 MBG 优异的生物学性能,其抗压强度提高到 12 MPa 以上,孔隙率约 70%,远远高于纯 MBG 支架;动物实验结果表明,与纯 C3S 支架相比,C3S/MBG 复合支架明显提高新骨生成能力,促进骨组织修复。

由于具有特殊的介孔孔道结构,MBG 可以作为药物或生长因子的载体,与其他生物陶瓷复合用于骨组织缺损处的局部药物递送以促进骨组织修复。例如,Li 等人<sup>[56]</sup>提出将 MBG 与磷酸钙骨水泥(Calcium Phosphate Cement, CPC)复合制备 MBG/CPC 复合支架。该支架的最大承重强度约为  $1.51 \text{ MPa} \pm 0.19 \text{ MPa}$ ,与纯 CPC 支架相似。但是,MBG 负载重组人骨形态基因蛋白-2(rhBMP-2),使得 MBG/CPC 支架表现出可持续缓慢释放 rhBMP-2 的性能,进而展现出优异的骨整合效应。

Schumacher 等人<sup>[57]</sup>在 CaP 支架表面通过沉积 MBG 颗粒制备出 CaP/MBG 复合支架,而且负载溶菌酶和血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)的复合支架表现出明显的持续缓释效果,有利于骨修复的进程。Zhang 等人<sup>[58]</sup>采用 3D 打印结合旋转喷涂方法制备了 MBG 涂

表 2 MBG 与 MBG-高岭土复合支架的结构参数与机械性能<sup>[54]</sup>

Table 2 Mesoporous properties and mechanical properties of the MBG and MBG-Kaolin scaffolds<sup>[54]</sup>

Sample name	BET surface area / $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	Pore volume / $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$	Average pore size / nm	Mechanical strength / MPa		
				Porosity 65%	Porosity 75%	Porosity 85%
MBG	312.7	0.338	4.33	$0.6 \pm 0.1$	$0.45 \pm 0.1$	$0.3 \pm 0.1$
MBG-5K	263.8	0.283	4.47	$4.8 \pm 0.1$	$3.6 \pm 0.1$	$2.5 \pm 0.1$
MBG-10K	254.6	0.280	4.40	$7.2 \pm 0.1$	$5.6 \pm 0.1$	$4.0 \pm 0.1$
MBG-20K	229.8	0.263	4.57	$9.5 \pm 0.1$	$7.8 \pm 0.1$	$6.0 \pm 0.1$

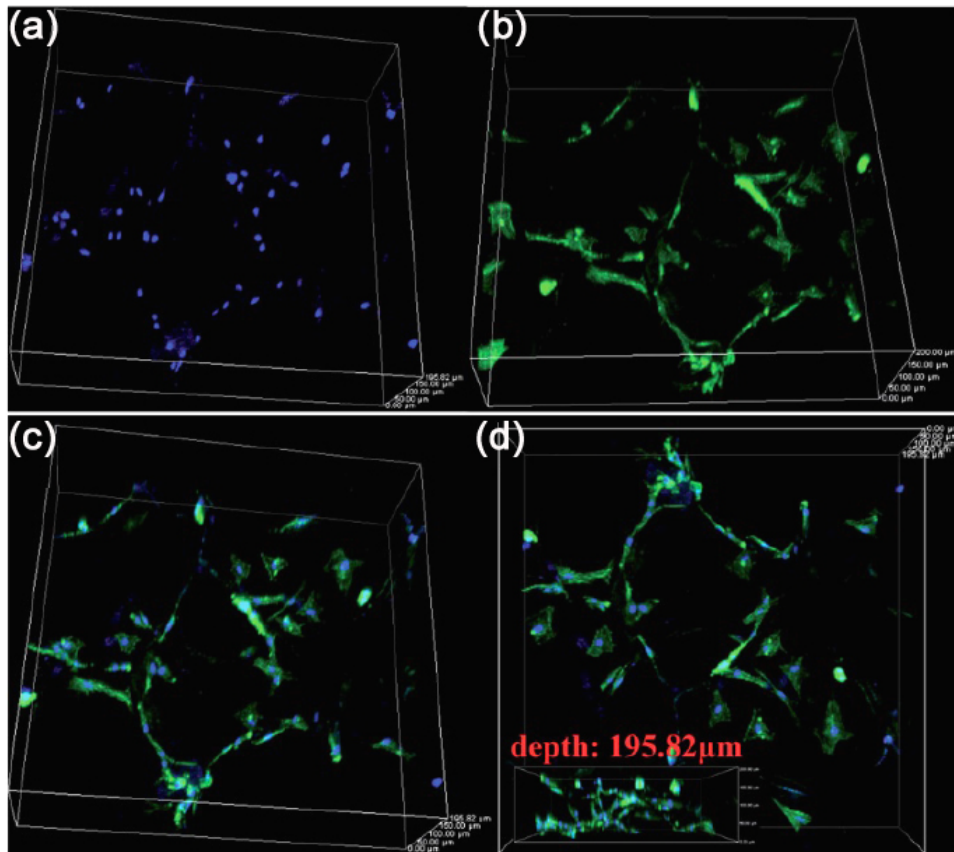


图 10 在 MBG/高岭土复合支架表面培养 24 h 后的 rBMSCs 细胞粘附与生长分析图: FITC-鬼笔环肽染色细胞骨架 (绿色); DAPI 染色细胞核 (蓝色)<sup>[54]</sup>

Figure 10 Confocal laser scanning images for 3D visualization of rBMSCs on the MBG-10K scaffolds: cytoskeleton stained with FITC-phalloidin (green) and cellular nuclei counterstained with DAPI (blue)<sup>[54]</sup>

层修饰的  $\beta$ -磷酸三钙 (MBG- $\beta$ -TCP) 复合支架, 该支架的抗压强度约 11 MPa, 明显高于纯  $\beta$ -TCP 支架 (8 MPa)。体外实验表明, 与纯  $\beta$ -TCP 支架相比, MBG- $\beta$ -TCP 支架具有更好的类骨磷灰石形成能力, 并且明显上调碱性磷酸酶活性和成骨基因表达。动物实验的 CT 和 BV/TV 检测进一步证明 MBG- $\beta$ -TCP 支架在体内能更好的促进新骨生成。

## 2.2 MBG/生物高分子复合支架

通过改变 MBG 与生物高分子的组成比例, 可以控制复合体系的生物活性和降解速率, 有利于骨组织修复。因此, MBG/生物高分子复合支架在骨组织修复领域得到了广泛关注。聚己内酯 (PCL)、聚乳酸 (PLA) 等生物高分子材料由于具有生物相容性和生物降解性, 而且可以作为连续基质来保护 MBG 颗粒以提高支架的力学性能, 所以常被用于制备 MBG/生物高分子复合支架<sup>[59]</sup>。对于 3D 打印, 尤其是 DIW 方法, 生物高分子材料不仅可以作为有机相与 MBG 形成 MBG/生物高分子复合支架, 还可以作为生物墨水的粘结剂。到目前为止, PCL、PLA、PLGA、PHBHHx 等常用的生物高分子材料已被广泛用于制备 MBG/生物高分子复合支架。

聚己内酯是骨组织工程中常用的一种生物可降解高分子材料, 具有成本低、强度适中等优点, 但其亲水性较差, 导致其细胞粘附性能较低。已有研究表明, 引入亲水性的生物陶瓷可以提高 PCL 支架的浸润性能。例如, Lin 等人<sup>[60]</sup>采用静电纺丝法制备了用于骨修复的 MBG/PCL 复合支架。研究表明, 与纯 PCL 支架相比, MBG/PCL 复合支架显著提高了细胞的粘附率和增殖率。此外, MBG

的复合可以促进钙沉积, 提高促成骨相关基因的表达以及刺激骨细胞的分化。Gómez-Cerezo 等人<sup>[61]</sup>采用 MC3T3-E1 细胞作为类-预成骨细胞, 并研究该类细胞在 MBG/PCL 复合支架上的体外增殖行为。实验结果发现与纯 MBG 支架相比, MBG/PCL 复合支架的  $\text{Ca}^{2+}$  释放较慢, pH 值升高程度较低, 表明 MBG/PCL 复合支架由于 MBG 与 PCL 的协同降解作用而可以较好稳定 pH 环境, 从而有效促进细胞的增殖与分化。

聚乳酸及其衍生物具有较快的生物降解性和较低的成本, 而且结晶率低、尺寸稳定性高, 所以常与生物陶瓷复合用于骨组织修复与治疗。Yoon 等人<sup>[62]</sup>将 MBG 纳米颗粒引入 PLA 基体, 通过冷冻干燥制备了 MBG/PLA 复合支架, 并研究了 MBG/PLA 复合支架上蛋白质和生长因子的释放行为。MBG/PLA 复合支架具有 97.0%~98.5% 的极高孔隙率, 而且与 MBG 复合使原本疏水的支架具有了很好的亲水浸润性能。重要的是, 负载的蛋白质可以在数周内持续从复合支架中释放, 而且纤维细胞生长因子可以在最初 3 天后以近乎线性的方式连续释放超过 4 周。因此, MBG/PLA 复合支架具有良好的蛋白或生长因子的原位递送能力, 具有骨组织修复与治疗的应用前景。

为了增强生物高分子材料与无机颗粒之间的界面相互作用, Xu 等人<sup>[63]</sup>采用选择性激光烧结方法制备了经过聚多巴胺修饰的 MBG/PLLA 复合支架。聚多巴胺修饰的 MBG (p-MBG) 颗粒是由多巴胺在 MBG 颗粒表面自聚合形成, 而聚多巴胺的儿茶酚基团可以与 PLLA 的酯基团形成氢键。因此, 聚多巴胺可以成为 MBG 与 PLLA 之间的交联界面, 从而有效提升两者的应力传递效果。研究结果也证实了 p-MBG/PLLA 复合支架的抗压强度和模量均高于 MBG/PLLA 复合支架, 而且聚多巴胺修饰没有影响支架良好的生物相容性、细胞粘附、增殖和分化性能。

除了在 MBG/生物高分子复合支架中常用的生物高分子材料作为有机组成外, 其他可降解的生物高分子也被用于制备复合支架。例如, Zhao 等人<sup>[64]</sup>采用 3D 打印制备了 MBG 和聚 3-羟基丁酸-

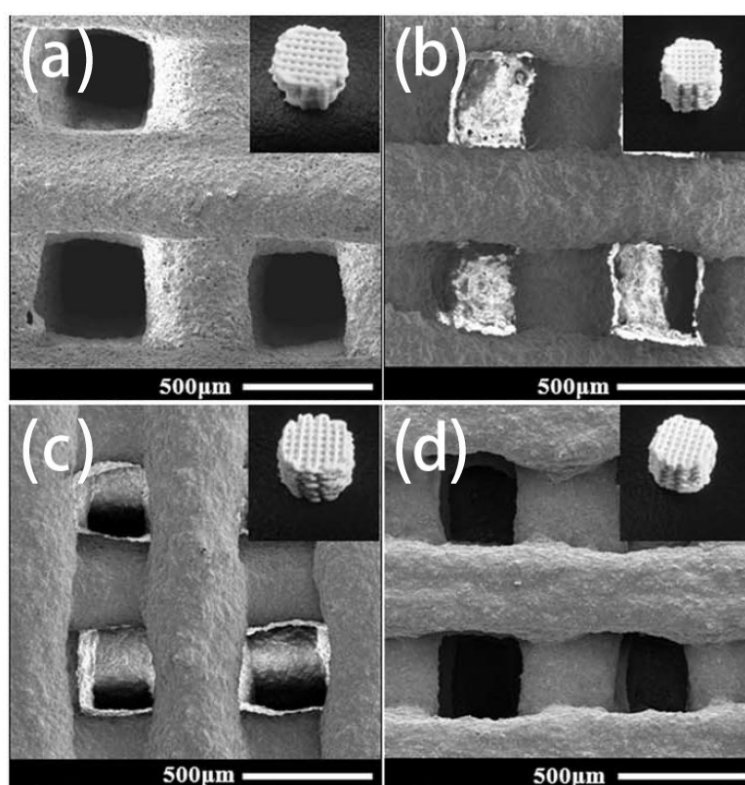


图 11 MBG 复合支架的 SEM 图: (a) MPV 支架; (b) MPH-7 支架; (c) MPH-5 支架; (d) MPH-3 支架<sup>[64]</sup>  
Figure 11 SEM images of the MBG-based scaffolds: (a) MPV; (b) MPH-7; (c) MPH-5; (d) MPH-3<sup>[64]</sup>

co-3-羟基己酸酯 (PHBHHx) 的复合支架 (MBG/PHBHHx)。如图 11 所示, 不同比例的 MBG/PHBHHx 复合支架都具有明显的方形大孔结构; 与纯 MPV 支架 (MBG/PVA 复合支架) 相比, MBG/PHBHHx 复合支架更能促进人骨髓间干细胞 (hBMSC) 的粘附、增殖、ALP 活性及成骨相关基因表达 (图 12)。动物实验也明显展现出 MBG/PHBHHx 复合支架的促进大鼠颅骨缺损处的新骨生成能力 (图 13)。Lin 等人<sup>[65]</sup>报道了 MBG/poly(glycerol sebacate) (MBG/PGS) 复合支架, 该复合支架由涂覆 PGS 的 MBG 支架经过冻干处理制备得到。通过改变孔径尺寸和 PGS 涂覆层厚度, MBG/PGS 复合支架可以在 2 MPa ~ 12 MPa 之间获得不同的韧性和机械强度, 同时还可以获得可控的降解速率。体外实验结果表明, PGS 涂覆层可以促进细胞的粘附和增殖, 而支架的成骨能力不受影响。

另外, 为了克服骨结核清创术后的耐药性和副作用, Zhu 等人<sup>[66]</sup>将高剂量的异烟肼 (INH)/利福平 (RFP) 抗骨结核药物负载到 MBG 中, 通过 3D 打印将 MBG 与 PHBHHx 复合制备得到载药

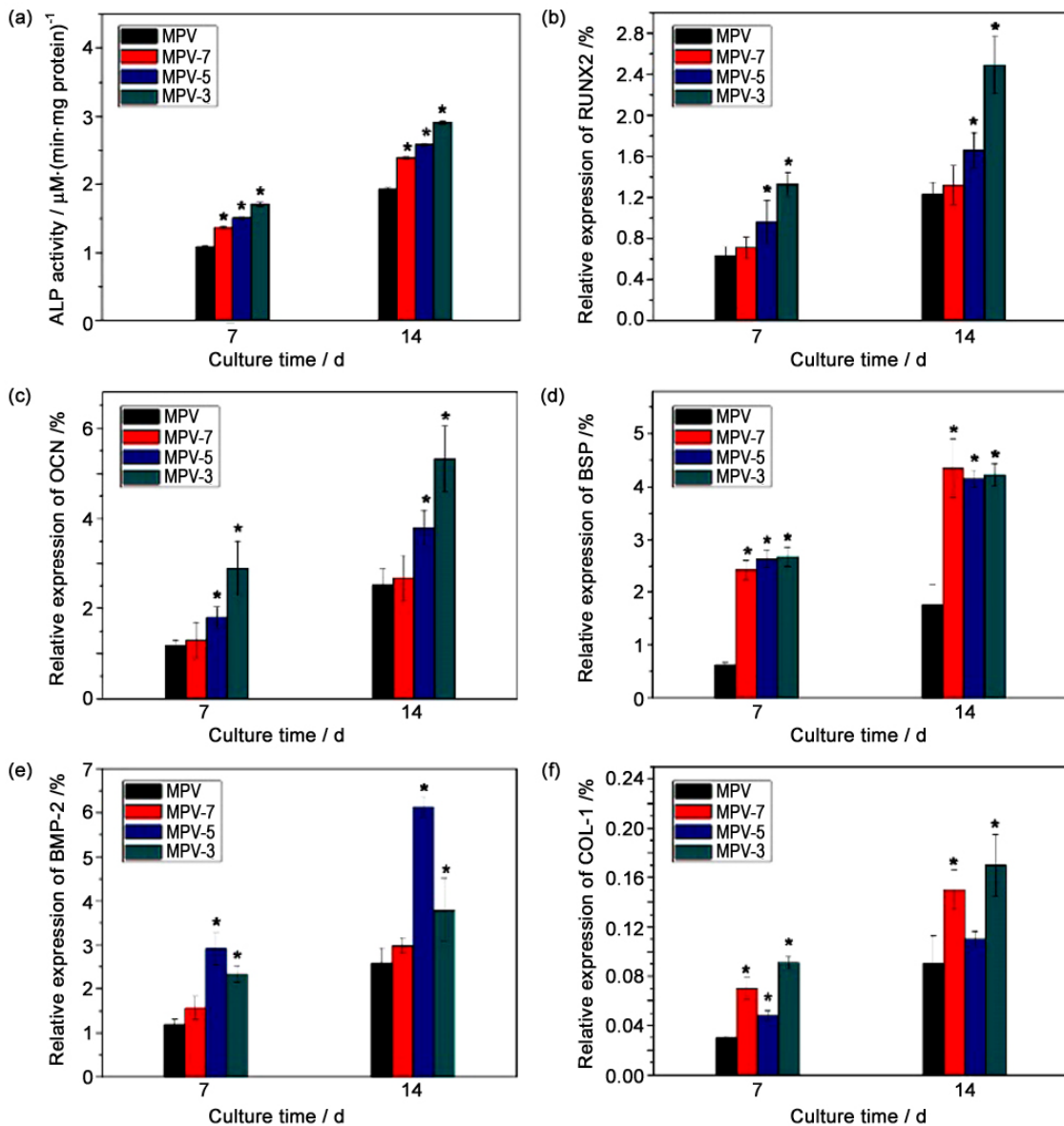


图 12 MPV 与 MPH 支架对 hBMSCs 细胞的 ALP 活性和成骨基因表达的影响<sup>[64]</sup>  
Figure 12 Osteogenic expression of (a) ALP activity, (b) Runx2, (c) OCN, (d) BSP, (e) BMP-2, and (f) COL-1 for hBMSCs cultured on the MBG-based scaffolds after 7 and 14 days<sup>[64]</sup>

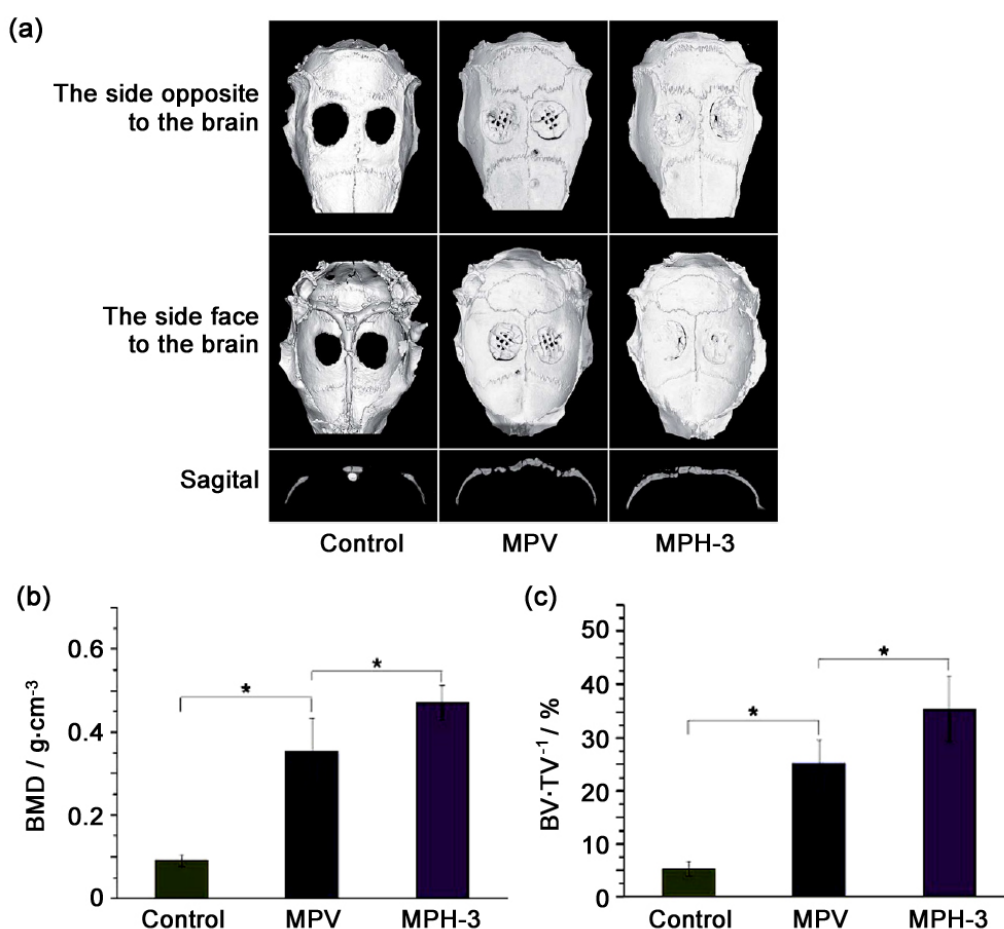


图 13 MPV 与 MPH-3 支架对大鼠颅骨缺损处新生骨效果的对比<sup>[64]</sup>

Figure 13 The representative effects of the MPV and MPH-3 scaffolds on new bone formation: (a) Micro-CT evaluation of the repaired skulls; (b) bone mineral density (BMD); (c) bone volume/total volume (BV/TV)<sup>[64]</sup>

MBG/PHBHHx 复合支架。体外体内实验都展现出该复合支架比临床 CaP 支架具有更长的药物释放时间，体内的 INH 和 RFP 的血药浓度可以在 84 d 的超长时间内维持在有效的抑菌值以上，并且病理学研究显示对肝脏和肾脏没有明显的长期损害。Zhu 等人<sup>[67]</sup>还设计制备了一种负载二甲基氧烯丙基甘氨酸 (DMOG) 的 MBG/PHBHHx 复合支架，用于研究 DMOG 的持续释放是否能促进局部血管生成和骨愈合。结果表明，持续释放 DMOG 药物 4 周可有效诱导有利于成血管的乏氧微环境而促进血管生长，同时也改善 hBMSCs 的成骨分化从而促进骨修复。

### 2.3 MBG/水凝胶复合支架

水凝胶是一类具有极强亲水性的三维网络聚合物，可以吸收大量的水而不会渗漏。一般来说，水凝胶的吸水量与其网络交联程度高度相关，其结构非常类似于细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM)<sup>[68]</sup>。因此，水凝胶适宜于对细胞迁移和营养传递提供合适的环境，从而促进骨再生。研究证明，水凝胶中加入 MBG 可以提高其生物活性和促成骨作用。同时，由于水凝胶的机械强度相对较低，MBG 颗粒也可以作为增强相以提高水凝胶支架的机械强度。迄今为止，海藻酸盐、壳聚糖、明胶、丝素蛋白、纤维素、胶原蛋白等多种水凝胶类材料已被用于制备 MBG/水凝胶复合支架并应用于骨组织修复与治疗领域。Luo 等人<sup>[69]</sup>采用 3D 打印技术制备了一种 MBG/海藻酸盐复合支架，该支架具有有序的纳米孔、微孔和大孔的分级多孔结构。通过在支架中复合 MBG 颗粒使得支架的力学稳定

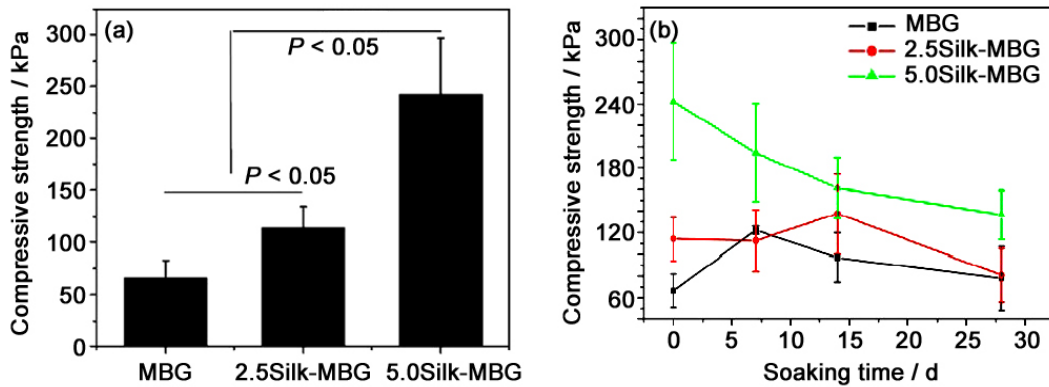


图 14 MBG 与 MBG/丝素蛋白复合支架的力学性能: (a) 干燥支架的抗压强度; (b) 经过 PBS 浸泡后的支架抗压强度随时间变化图<sup>[71]</sup>

Figure 14 The mechanical property of the MBG, 2.5silk-MBG and 5.0silk-MBG scaffolds: (a) the mechanical strength of dry scaffolds; (b) the effect of soaking time in PBS on the mechanical strength of the scaffolds<sup>[71]</sup>

性、羟基磷灰石矿化能力和细胞相容性均得到明显改善。地塞米松 (Dex) 为模型药物负载到 MBG, 实现了该复合支架的药物缓释功能, 即 MBG/海藻酸盐复合支架可持续释放 Dex 超过 600 h, 并且 Dex 的释放速率随 MBG 含量增加而降低, 但是纯海藻酸盐支架在 120 h 内就会完全释放 Dex。因此, 具有局部缓释给药功能的 MBG/藻酸盐复合支架有望应用于骨组织修复。

Cai 等人<sup>[70]</sup>设计制备了具有双药物可控释放的 MBG/壳聚糖复合支架用于骨组织修复与治疗。将骨形态发生蛋白 (Bone Morphogenetic Protein, BMP-2) 负载在 MBG 支架的介孔孔道中, 白介素-8 (Interleukin-8, IL-8) 负载于壳聚糖微球并将其填充于 MBG 支架的大孔内, 制备得到了 IL-8 和 BMP-2 共负载的 MBG/壳聚糖复合支架。由于 MBG 的介孔孔道限域效应, BMP-2 释放非常缓慢; 但壳聚糖微球由于其大孔网络结构而使其在 7 d 内便能释放 85% 的 IL-8。重要的是, 该复合支架通过不同速率的释放 IL-8 和 BMP-2, 增强了骨诱导活性, 加快了骨再生过程。

丝素蛋白是一种天然水凝胶, 具有良好的生物相容性和抗拉强度, 是一种理想的骨组织工程材料。Wu 等人<sup>[71]</sup>通过涂覆丝素蛋白于 3D 打印所得 MBG 支架表面制备了 MBG/丝素蛋白复合支架, 由图 14 所示, MBG/丝素蛋白复合支架材料的机械性能显著提高, 抗压强度从 60 kPa 提高到 150 kPa, MBG/丝素蛋白支架即使在经过 PBS 浸泡 28 d 后依然保有优异的抗压强度。另一方面, 如图 15 所示, MBG/丝素蛋白复合支架能够通过丝素蛋白涂层厚度控制 Dex 释放速率。更重要的是, MBG/丝素蛋白复合支架可以促进骨髓间充质干细胞 (Bone Mesenchymal Stem Cells, BMSCs) 的粘附、迁移、增殖和成骨分化 (图 16), 有利于促进骨修复。

Phetnin 等人<sup>[72]</sup>采用冷冻干燥方法将蚕丝蛋白、壳聚糖和 MBG 微球复合制备得到丝素蛋白/壳聚糖/MBG 复合支架, 该复合支架孔径大小为 100  $\mu\text{m}$  ~ 300  $\mu\text{m}$ , 孔隙率大于 90%。高生物活性的 MBG 复合使得复合支架的生物活性明显提高, 而且丝素蛋白优异的生物相容

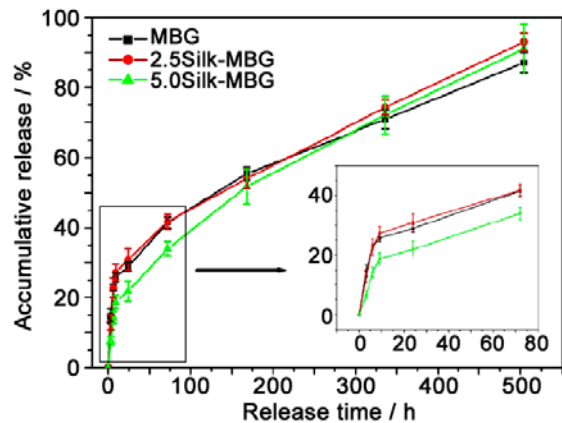


图 15 MBG 与 MBG/丝素蛋白支架的 Dex 释放曲线  
Figure 15 Dex release profiles from the MBG, 2.5silk-MBG and 5.0silk-MBG scaffolds

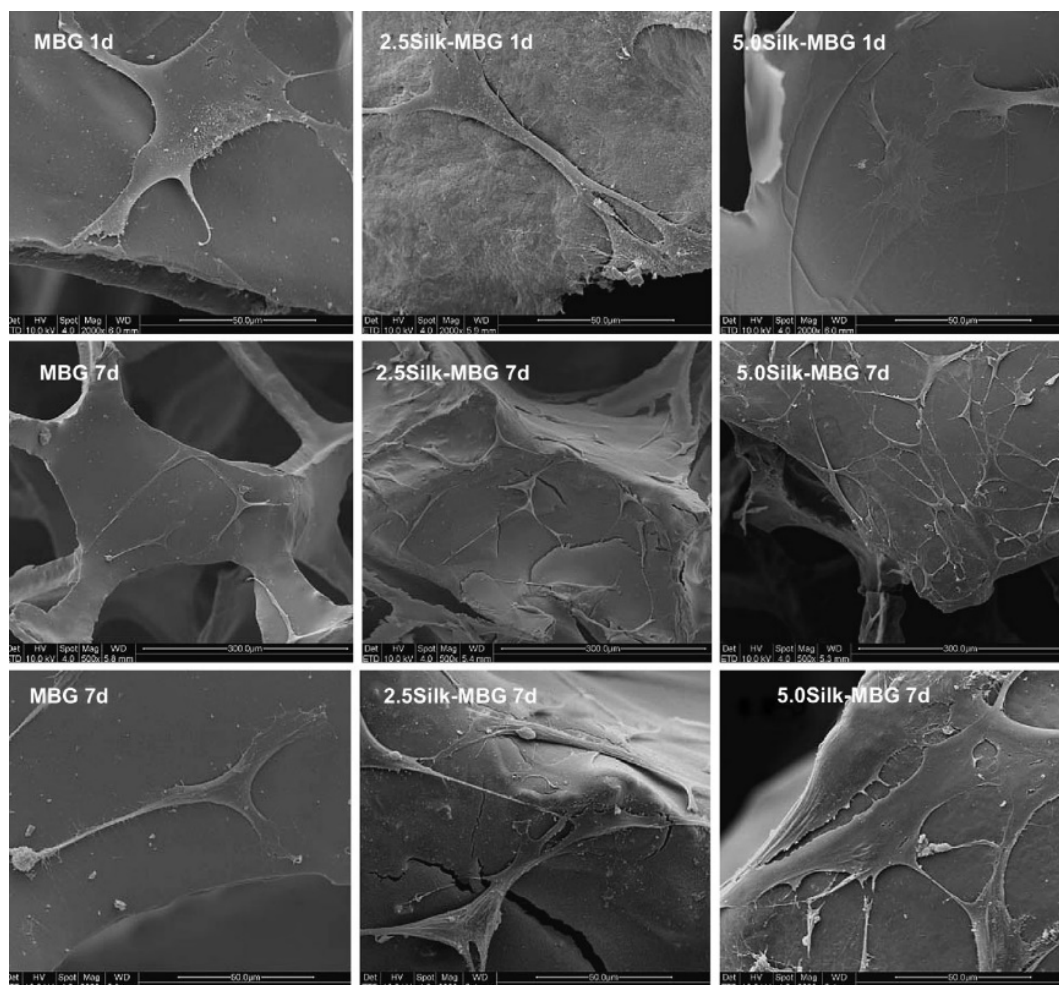


图 16 BMSCs 细胞在不同支架上培养 1 d 和 7 d 后的粘附与形貌 SEM 图<sup>[71]</sup>  
Figure 16 SEM images of the BMSCs' attachment and morphology on the MBG, 2.5Silk-MBG and 5.0Silk-MBG scaffolds after culturing for 1 d and 7 d<sup>[71]</sup>

性、降解性和药物递送功能也赋予复合支架良好的骨组织修复功能。

#### 2.4 功能化 MBG 复合支架

上述 MBG 复合支架具有层次结构和多孔表面,并展现出良好的生物学性能。为进一步提高 MBG 复合支架的生物学性能并赋予特定功能,多种金属元素如  $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Li}^{+}$ 、 $\text{Co}^{4+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{BO}_3^{3-}$  等已被引入 MBG 复合支架<sup>[73]</sup>。由于 MBG 支架具有良好的生物降解特性,这些金属元素可以在支架植入体内后经生物降解而释放出来。最值得注意的是,MBG 支架降解而释放的一些微量元素可以刺激细胞响应,进而促进骨修复并实现微量元素其他特定的功能。

例如, Wu 等人<sup>[74]</sup>研究开发了具有促进骨组织修复的多孔硼掺杂 MBG (B-MBG) 支架。结果表明,MBG 支架中加入 B 元素后,支架的介孔结构可以保持不变;B-MBG 支架可以控制释放  $\text{BO}_3^{3-}$  离子,促进 Col I、Rux2 等成骨相关基因表达。此外,B-MBG 支架可以负载 Dex,并同样展现出较强的药物负载能力和药物缓释功能。因此,B-MBG 支架在促进成骨、修复骨组织缺损方面具有极大潜力。Wu 等人<sup>[75]</sup>还研究开发了锂掺杂 MBG (Li-MBG) 支架用于满足骨软骨一体化修复需求。以非离子嵌段聚合物 P123 与聚氨酯海绵共模板制备的 Li-MBG 复合支架可以释放  $\text{Li}^{+}$  和  $\text{SiO}_3^{2-}$  离子,有效促进软骨下骨和透明软骨样组织的愈合。这是因为 Li-MBG 复合支架释放的  $\text{Li}^{+}$  离子通过 Wnt 信

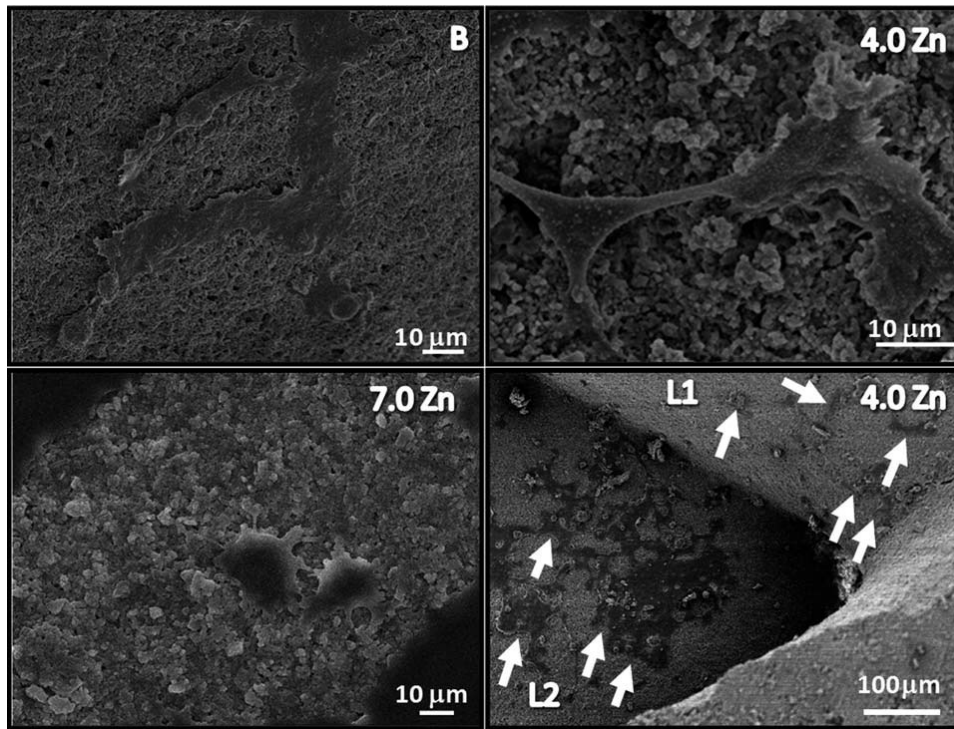


图 17 空白支架与 Zn-MBG 支架表面培养 2 天后的 HOS 细胞的 SEM 图<sup>[77]</sup>

Figure 16 SEM images of the surfaces of B, 4.0Zn and 7.0Zn MBG scaffolds cultured for 2 days which showed internalization and colonization of HOS cells. The external level (L1) and the internal level (L2) show osteoblast colonization (indicated by arrows)<sup>[77]</sup>

号通路在骨或软骨再生中发挥关键作用, 促进 BMSCs 的增殖和成骨分化; 另一方面,  $Li^+$  离子甚至可以通过提高自噬水平, 保护软骨细胞和软骨组织免受炎症性骨关节炎环境的影响。

目前, 细菌感染是骨组织修复领域面临的难题。为了防止支架在植入过程中的细菌感染, 除了使用抗生素外, 利用支架释放的抗菌离子也是一个很有前景的方法。Shuai 等人<sup>[76]</sup>利用多巴胺在 MBG 颗粒上氧化自聚合, 再通过邻苯二酚基团在聚多巴胺中的氧化还原反应原位还原  $Ag^+$ , 制备了负载 Ag 的 MBG/聚多巴胺 (Ag-pMBG) 复合颗粒; 然后采用 3D 打印技术将 Ag-pMBG 与 PLLA-PGA 复合制备出 Ag-pMBG/PLLA-PGA 复合支架。与 PLLA-PGA 支架相比, Ag-pMBG/PLLA-PGA 复合支架具有更高的机械强度, 而且  $Ag^+$  可以持续释放, 使得复合支架具有优异的抗菌活性。Sanchez-Salcedo 等人<sup>[77]</sup>用 4.0% 和 7.0% 的 ZnO 替代了 MBG 中的 CaO, 制备了氧化锌功能化的 MBG 复合支架 (Zn-MBG)。利用 3D 打印技术所制备的复合支架拥有 0.8 mm × 1.0 mm 至 1.3 mm × 1.4 mm 范围内的大孔道结构, 而支架墙体内部的介孔孔径分布则主要在 2 nm ~ 6 nm 范围内, 该种具有层次的孔道结构能够为成骨细胞提供良好的生长微环境。如图 17 所示, 所制备的 Zn-MBG 支架内部的相互连通孔道的孔径介于 0.8 mm ~ 1.4 mm 之间, 对于细胞的迁移和粘附都十分有利, 可从图中观察到支架内部与外部都生长了类成骨细胞。体外抗菌实验的结果 (图 18) 显示, 4.0Zn-MBG 和 7.0Zn-MBG 支架的抑菌能力分别比不含 Zn 的纯 MBG 支架要高 2.8 倍和 3.6 倍。因此, 通过金属离子赋予 MBG 复合支架抗菌功能是非常有前景的策略。

除了通过金属离子的掺入来克服细菌感染和炎症外, 由于 MBG 的载药和递送能力, MBG 支架还可以通过搭载蛋白质、药物和生长因子以获得抗菌功能或其他特性。Zhou 等人<sup>[78]</sup>利用 HACC 和 HACC-Zein 蛋白功能化 MBG 支架得到 MBG-HACC 和 MBG-HACC-Zein 复合支架。虽然通过 HACC 或者 HACC-Zein 功能化会使得支架的细胞增殖能力出现一定程度的下降, 但是相较于纯 MBG 支架,



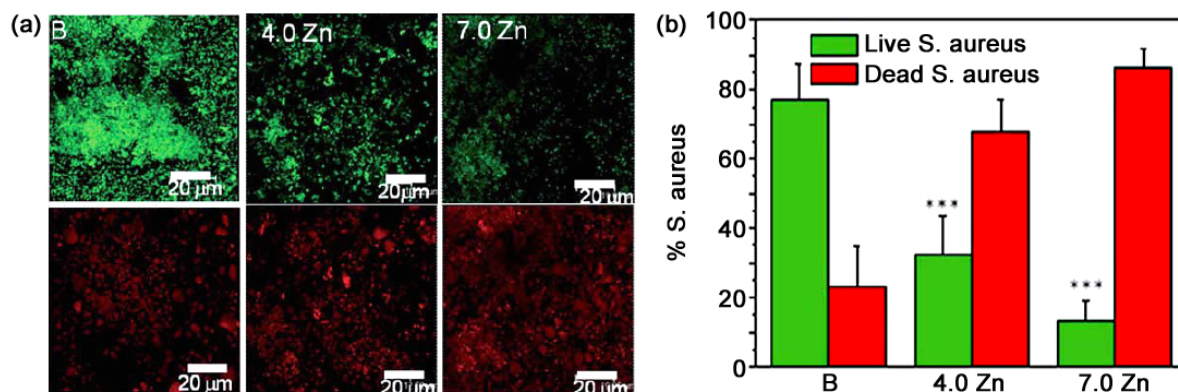


图 18 Zn-MBG 支架的抗菌性能: (a) *S.aureus* 菌膜在空白与 Zn-MBG 支架表面培养 2 d 后的荧光图像 (绿为活细菌, 红为死亡细菌); (b) 支架表面被死细菌和活细菌所覆盖的百分比<sup>[77]</sup>

Figure 15 Antibacterial properties of MBG scaffolds: (a) representative confocal micrographs of *S. aureus* biofilms formed on MBG scaffold surfaces (green: viable bacteria; red: non-viable bacteria); (b) the percentages of the surface area covered with dead and live bacteria<sup>[77]</sup>

MBG-HACC 和 MBG-HACC-Zein 复合支架在 24 h 内展现出显著的抗菌活性, 而 MBG-HACC-Zein 支架的抗菌效果也要远高于 MBG-HACC 复合支架。

### 3 总结与展望

MBG 复合支架具有良好的生物活性、骨传导性、骨诱导性和局部药物递送功能等优点, 在骨组织修复领域具有广阔的应用前景。到目前为止, MBG 复合材料支架的制备方法有很多报道, 其中 3D 打印技术在骨组织工程支架制备中具有明显优势, 可实现复杂结构的制备以及对内部孔结构的精确调控, 从而满足骨组织修复的需要。

另一方面, 通过将 MBG 与其他生物高分子或生物陶瓷复合, 可以在一定程度上克服或改善纯 MBG 支架力学性能差、pH 微环境不稳定等缺点。同时, 由于其他生物材料的特性, MBG 复合支架甚至可以进一步促进成骨和血管生成。此外, MBG 复合支架的高孔隙率和介孔孔道的限域效应赋予支架高的药物负载能力和药物缓释功能, 也可以通过药物或金属离子对 MBG 支架的功能化, 实现抗菌治疗等特定功能。

尽管 MBG 复合支架在骨组织修复领域展现出巨大的应用潜力, 但是为了提高 MBG 复合支架性能并满足临床需要, 仍然还有许多问题有待于进一步研究解决。例如, 目前 MBG 复合支架的力学强度还不能完全满足承重骨缺损修复要求, 3D 打印技术是否能够用于构建具有仿生结构的 MBG 复合支架, 进一步提高其力学性能、生物相容性以及骨修复性能。另一方面, 生长因子或干细胞等是否能在 MBG 复合支架制备过程中负载于支架中, 且不对生长因子或干细胞造成损伤, 以期复合支架在植入体内后能进一步提高骨修复能力以及抗菌治疗等功能。支架的功能化是骨组织修复领域最引人关注的策略。支架功能化除了促进骨修复外, 还可以通过结合其他功能生物材料实现特定的治疗功能。因此, 进一步开展 MBG 复合支架的制备和功能化研究对推动介孔生物玻璃在骨组织修复领域的应用具有重要意义。

### 参考文献

[1] SEPULVEDA P, JONES JR, HENCH LL. Bioactive sol-gel foams for tissue repair [J]. Journal of

- biomedical materials research, 2002, 59 (2): 340–348.
- [2] HENCH LL. The story of bioglass [J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2006, 17 (11): 967–978.
- [3] RIZWAN M, HAMDI M, BASIRUN WJ, et al. Bioglass® 45S5-based composites for bone tissue engineering and functional applications [J]. *Journal of Biomedical Materials Research A*, 2017, 105 (11): 3197–3223.
- [4] HENCH LL. Bioceramics: from concept to clinic [J]. *Journal of the American Ceramic Society*, 1991, 74 (7): 1487–1510.
- [5] RIBAS RG, SCHATKOSKI VM, MONTANHEIRO TL, et al. Current advances in bone tissue engineering concerning ceramic and bioglass scaffolds: a review [J]. *Ceramics International*, 2019, 45 (17): 21051–21061.
- [6] HUTMACHER DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage [J]. *Biomaterials*, 2000, 21 (24): 2529–2543.
- [7] WU C, CHANG J. Mesoporous bioactive glasses: structure characteristics, drug/growth factor delivery and bone regeneration application [J]. *Interface Focus*, 2012, 2 (3): 292–306.
- [8] PRABHAKAR R, BROCCINI S, KNOWLES JC, et al. Effect of glass composition on the degradation properties and ion release characteristics of phosphate glass--polycaprolactone composites [J]. *Biomaterials*, 2005, 26 (15): 2209–2218.
- [9] WU C, XIAO Y. Mesopore bioglass/silk composite scaffolds for bone tissue engineering [C] // PIGNATELLO R. *Biomaterials Science & Engineering*. Croatia: InTech, 2011: 269–286.
- [10] WU C, LUO Y, CUNIBERTI G, et al. Three-dimensional printing of hierarchical and tough mesoporous bioactive glass scaffolds with a controllable pore architecture, excellent mechanical strength and mineralization ability [J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7 (6): 2644–2650.
- [11] FU Q, RAHAMAN MN, BAL BS, et al. Mechanical and in vitro performance of 13–93 bioactive glass scaffolds prepared by a polymer foam replication technique [J]. *Acta Biomaterialia*, 2008, 4 (6): 1854–1864.
- [12] ZHANG F, ZHANG Z, ZHU X, et al. Silk-functionalized titanium surfaces for enhancing osteoblast functions and reducing bacterial adhesion [J]. *Biomaterials*, 2008, 29 (36): 4751–4759.
- [13] YUN H S, KIM SE, PARK EK. Bioactive glass–poly ( $\epsilon$ -caprolactone) composite scaffolds with 3 dimensionally hierarchical pore networks [J]. *Materials Science & Engineering C*, 2011, 31 (2): 198–205.
- [14] DU X, WEI D, HUANG L, et al. 3D printing of mesoporous bioactive glass/silk fibroin composite scaffolds for bone tissue engineering [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2019, 103: No. 109731.
- [15] 朱敏, 黄婷, 杜晓宇, 等. 生物材料的 3D 打印研究进展[J]. *上海理工大学学报*, 2017, (05): 69–79, 85.
- [16] SONG C, LI S, ZHANG J, et al. Controllable fabrication of porous PLGA/PCL bilayer membrane for GTR using supercritical carbon dioxide foaming [J]. *Applied Surface Science*, 2019, 472: 82–92.
- [17] WHANG K, THOMAS CH, HEALY KE, et al. A novel method to fabricate bioabsorbable scaffolds [J]. *Polymer*, 1995, 36 (4): 837–842.
- [18] LIAO C, CHEN C, CHEN J, et al. Fabrication of porous biodegradable polymer scaffolds using a solvent merging/particulate leaching method [J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002, 59 (4): 676–681.
- [19] MATTHEWS JA, WNEK GE, SIMPSON DG, et al. Electrospinning of collagen nanofibers [J]. *Biomacromolecules*, 2002, 3 (2): 232–238.
- [20] DO A, KHORSAND B, GEARY SM, et al. 3D Printing of scaffolds for tissue regeneration applications [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2015, 4 (12): 1742–1762.
- [21] TURNBULL G, CLARKE JV, PICARD F, et al. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering [J]. *Bioactive Materials*, 2017, 3 (3): 278–314.
- [22] PRASAD A, SANKAR MR, KATIYAR V, et al. State of art on solvent casting particulate leaching method for orthopedic scaffolds fabrication [J]. *Materials Today: Proceedings*, 2017, 4 (2): 898–907.
- [23] SANDER EA, ALB AM, NAUMAN EA, et al. Solvent effects on the microstructure and properties of 75/25 poly(D,L-lactide-co-glycolide) tissue scaffolds [J]. *Journal of Biomedical Materials Research A*, 2004, 70 (3): 506–513.

- [24] BAINO F, FIORILLI SL, VITALEBROVARONE C, et al. Composite biomaterials based on sol-gel mesoporous silicate glasses: a review [J]. *Bioengineering*, 2017, 4 (1): No. 15
- [25] LI X, SHI J, DONG X, et al. A mesoporous bioactive glass/polycaprolactone composite scaffold and its bioactivity behavior [J]. *Journal of Biomedical Materials Research A*, 2008, 84 (1): 84–91.
- [26] SU J, CAO L, YU B, et al. Composite scaffolds of mesoporous bioactive glass and polyamide for bone repair [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2012, 7: 2547–2555.
- [27] GARCIA GONZALEZ CA, CONCHEIRO A, ALVAREZ LORENZO C, et al. Processing of materials for regenerative medicine using supercritical fluid technology [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2015, 26 (7): 1159–1171.
- [28] POURSAMAR SA, HATAMI J, LEHNER AN, et al. Gelatin porous scaffolds fabricated using a modified gas foaming technique: characterisation and cytotoxicity assessment [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2015, 48: 63–70.
- [29] DUARTE AR, MANO JF, REIS RL, et al. Supercritical fluids in biomedical and tissue engineering applications: a review [J]. *International Materials Reviews*, 2009, 54 (4): 214–222.
- [30] LI S, SONG C, YANG S, et al. Supercritical CO<sub>2</sub> foamed composite scaffolds incorporating bioactive lipids promote vascularized bone regeneration via Hif-1 $\alpha$  upregulation and enhanced type H vessel formation [J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 94: 253–267.
- [31] NAVARRO M, VALLE SD, MARTINEZ S, et al. New macroporous calcium phosphate glass ceramic for guided bone regeneration [J]. *Biomaterials*, 2004, 25 (18): 4233–4241.
- [32] FERESHTEH Z. Freeze-drying technologies for 3D scaffold engineering [C] // DENG Y, KUIPER J. *Functional 3D Tissue Engineering Scaffolds*. UK: Woodhead Publishing, 2018: 151–174.
- [33] YEONG WY, CHUA CK, LEONG K, et al. Comparison of drying methods in the fabrication of collagen scaffold via indirect rapid prototyping [J]. *Journal of Biomedical Materials Research B*, 2007, 82 (1): 260–266.
- [34] DEVILLE S. Freeze-casting of porous ceramics: a review of current achievements and issues [J]. *Advanced Engineering Materials*, 2008, 10 (3): 155–169.
- [35] POURSHAHRESTANI S, ZEIMARAN E, KADRI NA, et al. Potency and cytotoxicity of a novel gallium-containing mesoporous bioactive glass/chitosan composite scaffold as hemostatic agents [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9 (37): 31381–31392.
- [36] WU C, ZHANG Y, ZHOU Y, et al. A comparative study of mesoporous glass/silk and non-mesoporous glass/silk scaffolds: physiochemistry and in vivo osteogenesis [J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7 (5): 2229–2236.
- [37] SREERAKHA PR, MENON D, NAIR SV, et al. Fabrication of fibrin based electrospun multiscale composite scaffold for tissue engineering applications [J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2013, 9 (5): 790–800.
- [38] LANNUTTI JJ, RENEKER DH, MA T, et al. Electrospinning for tissue engineering scaffolds [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2007, 27 (3): 504–509.
- [39] BOGNITZKI M, CZADO W, FRESE T, et al. Nanostructured fibers via electrospinning [J]. *Advanced Materials*, 2001, 13 (1): 70–72.
- [40] KANG MS, KIM J, SINGH RK, et al. Therapeutic-designed electrospun bone scaffolds: mesoporous bioactive nanocarriers in hollow fiber composites to sequentially deliver dual growth factors [J]. *Acta Biomaterialia*, 2015, 16: 103–116.
- [41] EL-FIQI A, KIM JH, KIM HW. Osteoinductive fibrous scaffolds of biopolymer/mesoporous bioactive glass nanocarriers with excellent bioactivity and long-term delivery of osteogenic drug [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, 7 (2): 1140–1152.
- [42] BOSE S, DARSELL JT, KINTNER M, et al. Pore size and pore volume effects on alumina and TCP ceramic scaffolds [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2003, 23 (4): 479–486.
- [43] AN J, TEOH JE, SUNTOMNOND R, et al. Design and 3D printing of scaffolds and tissues [J]. *Engineering*, 2015, 1 (2): 261–268.
- [44] LIU J, SUN L, XU W, et al. Current advances and future perspectives of 3D printing natural-derived biopolymers [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2019, 207: 297–316.
- [45] CHANG C, LIN C, LIU F, et al. 3D printing bioceramic porous scaffolds with good mechanical property

- and cell affinity [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (11): No. E0143713.
- [46] AHN D. Direct metal additive manufacturing processes and their sustainable applications for green technology: a review[J]. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing-Green Technology*, 2016, 3 (4): 381–395.
- [47] BOSE S, VAHABZADEH S, BANDYOPADHYAY A, et al. Bone tissue engineering using 3D printing [J]. *Materials Today*, 2013, 16 (12): 496–504.
- [48] ZHANG J, ZHAO S, ZHU M, et al. 3D-printed magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MBG/PCL composite scaffolds with multifunctionality of bone regeneration, local anticancer drug delivery and hyperthermia [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2014, 2 (43): 7583–7595.
- [49] ZHAO S, ZHANG J, ZHU M, et al. Three-dimensional printed strontium-containing mesoporous bioactive glass scaffolds for repairing rat critical-sized calvarial defects [J]. *Acta Biomaterialia*, 2015, 12: 270–280.
- [50] QI X, PEI P, ZHU M, et al. Three dimensional printing of calcium sulfate and mesoporous bioactive glass scaffolds for improving bone regeneration in vitro and in vivo [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7 (1): 42556–42556.
- [51] HEIMKE G. Biomaterials highlights: IX, bioactive ceramics[J]. *Advanced Materials*, 1991, 3 (6): 320–322.
- [52] WEN Y, XUN S, HAOYE M, et al. 3D printed porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering: a review [J]. *Biomaterials Science*, 2017, 5 (9): 1690–1698.
- [53] KOHN DH, SARMADI M, HELMAN JI, et al. Effects of pH on human bone marrow stromal cells in vitro: Implications for tissue engineering of bone [J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002, 60 (2): 292–299.
- [54] TANG W, YUAN Y, LIN D, et al. Kaolin-reinforced 3D MBG scaffolds with hierarchical architecture and robust mechanical strength for bone tissue engineering [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2014, 2 (24): 3782–3790.
- [55] PEI P, QI X, DU X, et al. Three-dimensional printing of tricalcium silicate/mesoporous bioactive glass cement scaffolds for bone regeneration [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4 (46): 7452–7463.
- [56] LI N, JIANG C, ZHANG X, et al. Preparation of rhBMP-2 loaded mesoporous bioactive glasses/calcium phosphate cements porous composite scaffold for rapid bone tissue regeneration [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3: 8558–8566.
- [57] SCHUMACHER M, REITHER L, THOMAS J, et al. Calcium phosphate bone cement/mesoporous bioactive glass composites for controlled growth factor delivery [J]. *Biomaterials Science*, 2017, 5 (3): 578–588.
- [58] ZHANG Y, XIA L, ZHAI D, et al. Mesoporous bioactive glass nanolayer-functionalized 3D-printed scaffolds for accelerating osteogenesis and angiogenesis [J]. *Nanoscale*, 2015, 7 (45): 19207–19221.
- [59] HOQUE E, SAN WY, WEI F, et al. Processing of polycaprolactone and polycaprolactone-based copolymers into 3D scaffolds and their cellular responses [J]. *Tissue Engineering A*, 2009, 15 (10): 3013–3024.
- [60] LIN H, LIN Y, HSU F, et al. Preparation and characterization of mesoporous bioactive glass/polycaprolactone nanofibrous matrix for bone tissues engineering [J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2012, 23 (11): 2619–2630.
- [61] GÓMEZ-CEREZO N, SÁNCHEZ-SALCEDO S, IZQUIERDO-BARBA I, et al. In vitro colonization of stratified bioactive scaffolds by pre-osteoblast cells [J]. *Acta Biomaterialia*, 2016, 44: 73–84.
- [62] YOON J, KIM J, ELFIQI A, et al. Ultrahigh protein adsorption capacity and sustained release of nanocomposite scaffolds: implication for growth factor delivery systems [J]. *RSC Advances*, 2017, 7 (27): 16453–16459.
- [63] XU Y, WU P, FENG P, et al. Interfacial reinforcement in a poly-L-lactic acid/mesoporous bioactive glass scaffold via polydopamine [J]. *Colloids and Surfaces B*, 2018, 170: 45–53.
- [64] ZHAO S, ZHU M, ZHANG J, et al. Three dimensionally printed mesoporous bioactive glass and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) composite scaffolds for bone regeneration [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2014, 2 (36): 6106–6118.
- [65] LIN D, YANG K, TANG W, et al. A poly(glycerol sebacate)-coated mesoporous bioactive glass scaffold with adjustable mechanical strength, degradation rate, controlled-release and cell behavior for bone tissue

- engineering [J]. Colloids and Surfaces B, 2015, 131: 1–11.
- [66] ZHU M, LI K, ZHU Y, et al. 3D-printed hierarchical scaffold for localized isoniazid/rifampin drug delivery and osteoarticular tuberculosis therapy [J]. Acta Biomaterialia, 2015, 16: 145–155.
- [67] ZHU M, ZHAO S, XIN C, et al. 3D-printed dimethyloxallyl glycine delivery scaffolds to improve angiogenesis and osteogenesis [J]. Biomaterials Science, 2015, 3 (8): 1236–1244.
- [68] Green JJ, Elisseeff JH. Mimicking biological functionality with polymers for biomedical applications [J]. Nature, 2016, 540 (7633): 386–394.
- [69] LUO Y, WU C, LODA A, et al. Hierarchical mesoporous bioactive glass/alginate composite scaffolds fabricated by three-dimensional plotting for bone tissue engineering [J]. Biofabrication, 2012, 5 (1): No. 015005.
- [70] CAI L, LIN D, CHAI Y, et al. MBG scaffolds containing chitosan microspheres for binary delivery of IL-8 and BMP-2 for bone regeneration [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2018, 6 (27): 4453–4465.
- [71] WU C, ZHANG Y, ZHU Y, ET AL. Structure-property relationships of silk-modified mesoporous bioglass scaffolds [J]. Biomaterials, 2010, 31 (13): 3429–3438.
- [72] PHETNIN R, RATTANACHAN S. Bio-hybrid composite scaffold from silk fibroin/chitosan/mesoporous bioactive glass microspheres for tissue engineering applications [J]. Advanced Materials Research, 2015, 1131: 79–83.
- [73] WU C, CHANG J. Multifunctional mesoporous bioactive glasses for effective delivery of therapeutic ions and drug/growth factors [J]. Journal of Controlled Release, 2014, 193: 282–295.
- [74] WU C, MIRON R, SCULEAN A, et al. Proliferation, differentiation and gene expression of osteoblasts in boron-containing associated with dexamethasone deliver from mesoporous bioactive glass scaffolds [J]. Biomaterials, 2011, 32 (29): 7068–7078.
- [75] WU Y, ZHU S, WU C, et al. A bi-lineage conducive scaffold for osteochondral defect regeneration [J]. Advanced Functional Materials, 2014, 24 (28): 4473–4483.
- [76] SHUAI C, XU Y, FENG P, et al. Antibacterial polymer scaffold based on mesoporous bioactive glass loaded with in situ grown silver [J]. Chemical Engineering Journal, 2019, 374: 304–315.
- [77] SANCHEZ-SALCEDO S, SHRUTI S, SALINAS AJ, et al. In vitro antibacterial capacity and cytocompatibility of SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> meso-macroporous glass scaffolds enriched with ZnO [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2014, 2 (30): 4836–4847.
- [78] ZHOU P, XIA Y, WANG J, et al. Antibacterial properties and bioactivity of HACC- and HACC-Zein-modified mesoporous bioactive glass scaffolds [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2013, 1 (5): 685–692.

※ ※



黄子彦,男,1993年出生,2015年获上海理工大学材料科学与工程学院材料成型及控制工程专业学士学位,2018年进入上海理工大学材料科学与工程学院攻读材料工程专业硕士学位,研究方向为生物医用材料。



朱钰方,博士,中科院上海硅酸盐研究所研究员,博士生导师。教育部新世纪优秀人才、上海市东方学者特聘教授。主要研究方向:3D打印生物医用材料用于组织修复与治疗;新型纳米生物材料构建与肿瘤诊疗应用。主持国家自然科学基金,教育部、上海市科委、上海市教委项目等10余项。以第一作者或通讯作者已发表SCI论文100余篇,授权专利3项。曾获上海市自然科学奖一等奖(3/5)、上海市育才奖。