

应用于椎体成形术的改良骨水泥研究进展

Research progress of modified bone cement applied for vertebroplasty

李世文¹, 付慧超¹, 陈建百¹, 王晓岩¹, 孟凡超¹, 李金蕊², 闫景龙¹, 徐公平¹

(1 哈尔滨医科大学附属第二医院脊柱外科 150001 哈尔滨市; 2 哈尔滨医科大学药学院 150081 哈尔滨市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.10.10

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2022)-10-0937-08

椎体成形术已广泛应用于椎体压缩性骨折、血管瘤、多发性骨髓瘤、骨溶解性转移瘤和骨质疏松症的治疗^[1-3]。而椎体成形所需要的骨填充材料需要具有一定的力学强度和良好的生物学特性,在承受动态和静态复杂载荷的同时,要保证骨水泥稳定且不易松动,且骨填充材料必须不透射线,以便在术中监测填充物的状态^[4]。

目前椎体成形术采用的填充材料主要为丙烯酸骨水泥(acrylic bone cements, ABCs)和磷酸钙骨水泥(calcium phosphate cements, CPCs),其他复合有机或无机骨填充材料也逐渐尝试应用于椎体成形术中^[5]。聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl methacrylate, PMMA)骨水泥作为应用最为广泛的骨水泥,其工作原理为甲基丙烯酸甲酯单体(methyl methacrylate, MMA)和甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物产生聚合反应形成坚硬的 PMMA, PMMA 以其稳定的化学性质、经济的成本及优越的生物力学性能一直被用于椎体强化的首选填充材料^[6]。尽管 PMMA 骨水泥发展至今已有多代产品,但通过术后病例的追踪随访发现^[7], PMMA 骨水泥仍存在一些缺陷,例如,骨水泥与松质骨之间、伤椎与相邻椎体之间的弹性模量差值较大,这是导致伤椎再骨折、骨

水泥下沉及邻近椎体骨折发生的重要影响因素之一,并且 MMA 单体具有毒性,会对循环系统、呼吸系统以及凝血功能造成不良影响,严重时还可能造成骨水泥植入综合征(bone cement implantation syndrome, BCIS)^[8]。PMMA 骨水泥不仅不能降解、还缺乏生物活性,无法与宿主骨组织有机结合,长期在体内还可能造成水泥体松动、局部炎症,导致植入失败^[9,10]。CPCs 是一类以磷酸钙盐为主要成分的骨水泥,其与水或其他磷酸水溶液发生水合反应后具有自固化能力, CPCs 拥有良好的成骨活性和骨传导性^[11]。CPCs 主要分为两类:磷灰石骨水泥(apatite cement)和磷酸氢钙水泥(brushite cement),其中磷酸氢钙水泥降解速度过快,生物力学性能及注射性能差,凝固时间短,限制了其临床应用^[12]。目前以羟磷灰石(hydroxyapatite, HA)骨水泥为代表的磷灰石骨水泥正成为研究热点,并且衍生出一系列以 HA 为载体的生物型骨水泥^[13]。除了 PMMA 和 CPCs 骨水泥,还有一些其他复合材料也被研究用于椎体成形,如硅胶化合物、甘油磷酸钙合物等^[14],但其椎体成形效果仍不确切。

以上骨水泥都拥有各自的缺陷及优点,针对现有骨水泥的上述缺陷展开改性研究,提高骨水泥的性能表现,促进产品的更新换代,具有重大临床意义。笔者拟通过归纳总结近些年骨水泥的改进方向、研究思路及代表性实例,为改良骨水泥的发展及未来临床运用提供参考。

第一作者简介:男(1995-),硕士研究生在读,研究方向:脊柱外科
电话:(0451)86296061 E-mail:1002237252@qq.com
通讯作者:徐公平 E-mail:13704846805@163.com

1997, 336(14): 999-1007.

21. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management [J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(suppl 3): iii11-24.
22. de Lucas EM, González Mandly A, Gutiérrez A, et al. CT-guided fine-needle aspiration in vertebral osteomyelitis: true usefulness of a common practice[J]. Clin Rheumatol, 2009, 28(3): 315-320.
23. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis[J]. J Infect, 2008, 56(6): 401-412.
24. Fraser RD, Osti OL, Vernon-Roberts B. Discitis after discog-

raphy[J]. J Bone Joint Surg Br, 1987, 69(1): 26-35.

25. 姚明丽, 李静超, 石磊, 等. 神经外科重症患者万古霉素血清谷浓度影响因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(11): 1384-1388.
26. Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection[J]. Annu Rev Pathol, 2019, 24(14): 319-338.

(收稿日期:2022-06-18 末次修回日期:2022-09-28)

(英文编审 谭 啸)

(本文编辑 谭 啸)

1 改良骨水泥的基本要素及难点

改良的骨水泥必须满足几个基本条件^[15,16]:(1)无毒或少毒性;(2)易于注射和成形;(3)工作时间 6~10min;(4)合适的降解率;(5)合适的机械强度(能够满足即时固定,且弹性模量和正常松质骨接近);(6)高效的药物输送能力;(7)合适的成本。首先骨水泥作为一种在体内的植入物必须要有较小的毒性或无毒性,例如 PMMA 水泥的单体可对呼吸系统造成损害,聚合反应中产生的自由基引起的氧化应激反应与局部炎症反应、骨质疏松症甚至癌症的发生都可能有关^[17,18]。其次骨水泥作为一种永久植入物会被一直放置于椎体内,这会阻碍新骨长入,有研究证明 PMMA 骨水泥的低降解速率和生物惰性与水泥体的松动和无菌性炎症有关^[19],而 CPCs 和 CSCs 骨水泥的降解速率过快同样也会导致骨水泥松动^[20,21],理想的骨水泥降解速率应当与骨生长速度匹配。在进行手术操作时,骨水泥会通过推进系统注入椎体内,骨水泥需要同时兼顾体外条件下良好的流体性能和体内条件下的成形能力^[22],骨水泥注射入椎体后,逐渐固化成形,因此必须在固化前,即在骨水泥的工作时间 (working time) 内完成骨水泥灌注,PMMA 骨水泥在室温下的工作时间通常为 8~12min^[17],CPCs 骨水泥工作时间则更短,一般为 4~5min^[23],理想的骨水泥应该有更长的工作时间来进行手术操作。手术后相邻椎体及病椎再骨折是椎体强化后一项常见的并发症,有研究证明骨水泥与骨质疏松骨间较大的弹性模量差别是造成再骨折的一项重要危险因素^[24],而骨水泥和椎体间恰当的弹性模量差会使得椎体的强度得到提升的同时还可以降低再骨折的风险^[25]。一种理想的骨水泥不仅仅可以作为骨的粘合剂,并且还可以携带药物发挥作用,例如抗生素、抗骨质疏松药物及抗肿瘤药物等^[26,27],拥有合适的孔隙率的骨水泥可以控制药物释放速度并且增加骨长入。最后,在临床实

际运用中骨水泥成本也是需要纳入考虑的因素之一^[28,29]。

目前许多研究通过添加有机小分子^[28]、可生物降解的聚合物^[29]、生物陶瓷或生物玻璃^[24,30,31]来有效改善力学性能、操控性能、水泥反应产热及生物相容性(图 1),单纯添加新物质可能带来一种或几种效果,但同时还可能带来一些负面效果,除了应用添加剂,通过调整液-粉比例^[32]、改变骨水泥颗粒大小^[33]也能够改变一些水泥的性状,为新型骨水泥提供了改良思路。

当前大部分骨水泥改良面对着几个难点在于:(1)有机组分的加入不能在体内发挥生物活性;(2)过高含量的无机组分使得骨水泥的流动性降低,操控性能下降^[34];(3)骨水泥降解速率过快,与新骨长入速度不匹配,造成骨水泥松动^[35];(4)新组分的引入导致骨水泥的结构变化,力学强度不达标;(5)具有生物活性的组分与水泥的整合方式主要依靠物理吸附,结合不稳定^[34,36]。

2 骨水泥改良方法

2.1 力学性能改良

骨水泥作为一种粘合剂用来强化骨折的椎体,因此骨水泥首先必须具有一定的刚度和强度来满足即可稳定的需求,但刚度越大的骨水泥不一定能够带来更好的结局,因为椎体成形术所治疗的患者大多是伴有严重骨质疏松的患者,有研究证明椎体强化后发生再骨折与椎体的骨密度、骨水泥用量及骨水泥的弹性模量具有相关性^[37],不同骨质疏松程度的患者应该匹配不同强度的骨水泥,骨水泥改良的方向也趋于个性化方向发展。PMMA 作为发展成熟的骨填充材料,其抗压强度较高,化学性质稳定,但 PMMA 的弹性模量相对于骨质疏松的松质骨差别过大,容易造成骨水泥塌陷及邻近椎体再骨折^[38,39]。针对 PMMA 弹性模量过大的缺陷,许多研究对 PMMA 进行过改良,其中

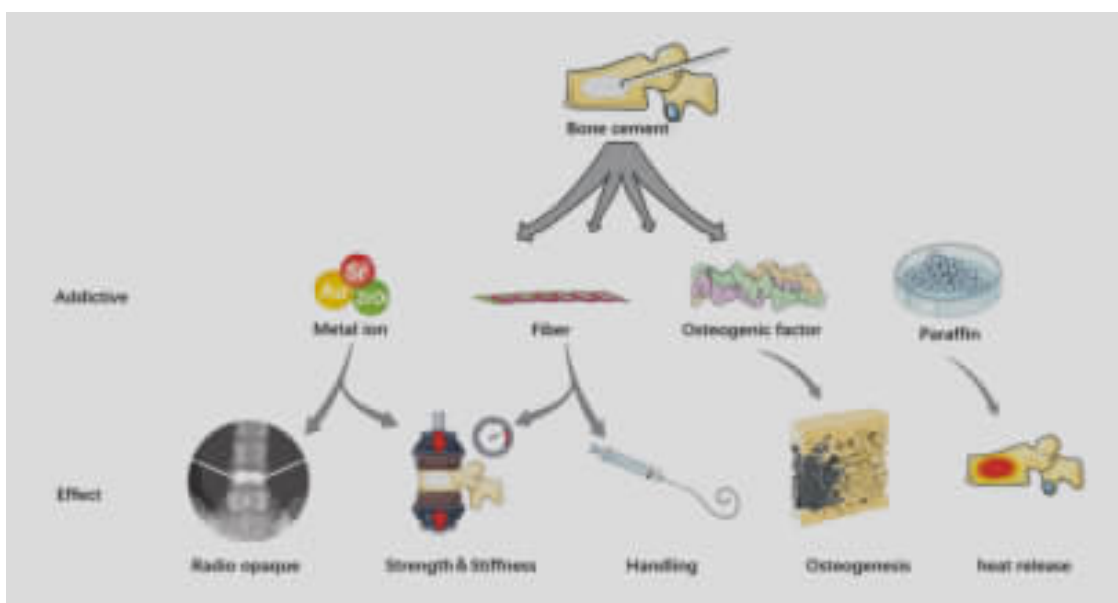


图 1 骨水泥改良思路

表 1 改良骨水泥的性质及优化方面

名称	水泥构成	弹性模量	最大强度	反应温度	工作时间	主要改良方向	来源
PMMA水泥							
MC-PMMA	粉剂:聚(甲基丙烯酸甲酯-共聚-丙烯酸甲酯) 67.5%w/w, MC 15%w/w, BaSO ₄ /ZrO ₂ 30%, BPO 2.5%w/w; 液剂: MMA 99.1%v/v, DMT 9%v/v	1130.0±70.0MPa	79.12±3.65MPa	NT	9.5min	弹性模量↓	[6]
gold-containing microspheres PMMA	粉剂: MMA 64.9% w/w, 金粒子 11.2% w/w, BPO 2.8%w/w, 四乙二醇二甲基丙烯酸酯 2.3%w/w, PMMA 18.2%w/w, DMT 0.5%w/w; 液剂: MMA 98.8%w/w, DMT 1.2%w/w	2180.0±260.0MPa	80.88±10.57MPa	NT	14-16min	生物毒性↓ 操控性能↑	[57]
PMMA-PAA-PSI	粉剂: PMMA 55.5%w/w, 丙烯酸 5.75%w/w, 苯乙烯 38.75%w/w; 液剂: MMA 97.4%v/v, DMT 2.6%v/v	1468.2±275.8MPa	57.4±5.0MPa	78.9±0.5℃	11.3±0.3min	力学性能: 抗收缩 操控性能↑	[43]
PCMc-PMMA	粉剂: 石蜡胶囊 9%w/w, MMA 67.5%w/w, BaSO ₄ 27.2%w/w, BPO 2.3%w/w; 液剂: (9.4g) =MMA 99.1%w/w, DMT, 对苯二酚 75ppm	86Mpa	35Mpa	44℃	20min	固化温度↓ 弹性模量↓ 操控性能↑	[41]
IC-cement	粉剂: PMMA 微球 48.5%w/w, 含碘微球 (MMA, 4-碘苯甲酰基-氧代-甲基丙烯酸酯, 过氧苯甲酸叔丁酯, 四乙二醇二甲基丙烯酸酯) 48.5%w/w, 过氧化苯甲酰 3%w/w 液剂: MMA 98.9%w/w, DMT 1.1%w/w	760.0±96.0MPa	not refer	84℃	11.1min	显影能力↑ 弹性模量↑ 工作时间↑	[40]
TSBC	粉剂: PMMA 微米微球 16.7%w/w, PMMA 纳米微球 16.7%w/w, 交联 PMMA 50%w/w, 二氧化锆 16.7%w/w; 液剂: MMA 99.3% v/v, DMT 0.7%v/v	NT	NT	63.9±5.4℃ (μ-TSBC) 43.8±3.6℃ (η-TSBC)	NT	固化温度↓ 工作时间↑	[44]
CPC骨水泥							
frCPC/CMC	粉剂: CPC 9 5.5%w/w, CMC 1.5%w/w, PVA 3.0%w/w 液剂: NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O 4%w/w	347±89MPa	NT	NT	10.5±0.3min	抗压强度↑	[47]
CSB	粉剂: CPC 12%w/w, 玉米淀粉 4%w/w, BaSO ₄ 84%w/w; 液剂: 0.25 mol/L Na ₂ HPO ₄ (L/S=0.35-0.6ml/g)	NT	52.7±3.20MPa	NT	20min	显影能力↑ 抗压强度↑ 操控性能↑	[48]
CPB	粉剂: α-TCP 54%w/w, CaHPO ₄ ·2H ₂ O 6%w/w, 玉米淀粉 20%, BaSO ₄ 20%w/w; 液剂: 0.25mol/L Na ₂ HPO ₄ (L/S=of 0.4-0.8ml/g)	NT	46.19±1.76MPa	NT	12.75±0.96min	抗压强度↑ 操控性能↑	[11]
SrCPC	粉剂: α-TCP 57.3%w/w, DCPD 24.8%w/w, HA 3.8%w/w, SrCO ₃ 14.1%w/w; 液剂: BASF 14.7% w/w, 两性醇 A 4.9%w/w, H ₂ O 95.2%w/w	NT	55MPa	NT	20±1.0min	抗压强度↑ 显影能力↑ 成骨能力↑	[50]
Sr-PGA-CPC	粉剂: TCP 79.6%w/w, DCPD 8.8%w/w, γ-PGA 8.9%w/w, HA 2.7%w/w; 液剂: γ-PGA/SrCO ₃ 10%w/w	NT	61.2±5.4MPa	NT	14.4±0.5min	操控性能↑ 工作时间↑	[54]
CSCS骨水泥							
s SpineGhost hereafter	粉剂: α-CSH 70wt%, SCNZgc 20% w/w, W-SC 10% w/w; 液剂: 蒸馏水 10%w/w	NT	18.1±0.8MPa	NT	11±0.5min	显影能力↑ 成骨能力↑	[71]
nl-MS	粉剂: CSH 80% w/w, nl-MS 20% w/w; 液剂: 去离子水 100%w/w	NT	NT	NT	NT	成骨能力↑ 降解速率↓	[70]
其他复合材料骨水泥							
Resomer C212	聚-ε-己内酯	500-600MPa	19.43±3.2MPa	60℃	NT	成骨能力↑ 固化温度↑ 操控能力↑	[62]
VK100	硅酮	NT	NT	NT	NT	力学性能↑	[34]

注: NT, 未检测; MC, 矿化胶原蛋白; MMA, 甲基丙烯酸甲酯; CMC, 羧甲基纤维素; PVA, 聚乙烯醇; α-TCP, α-Ca₃(PO₄)₂; DCPD, CaHPO₄·2H₂O; HA, 羟基磷灰石; BASF, 聚氧乙烯蓖麻油; PGA, 聚乙醇酸; α-CSH, α-半水硫酸钙; W-SC, 介孔生物活性粒子; nl-MS, 纳米多孔锂掺杂硅酸镁; BPO, 过氧化二苯甲酰; DMT, 对苯二甲酸二甲酯

加入其他生物活性物质为一种有效的方法。Zhu 等^[6]通过将一种矿化胶原蛋白 (mineralized collagen, MC) 整合到 PMMA 骨水泥中得到了 MC-PMMA 水泥, MC 由有机 I 型胶原 (type-I collagen) 和纳米羟基磷灰石 (nano-hydroxyapatite, nHA) 组成, 改良的骨水泥能够模拟天然骨基质的化学组成和微观结构, 在保持原有操作特性的同时显著降低了原来骨水泥的弹性模量, 将该骨水泥植入新西兰母兔的椎体内, nHA 能发挥良好的促进骨形成作用, 该骨水泥已经投入临床应用 2 年并取得了满意的治疗效果。Pepiol 等^[40]将 4-碘苯甲酰-氧代-甲基丙烯酸乙酯的共聚物 (4-IEMA) 加入至 MMA 单体的液相中, 得到改良骨水泥的弹性模量相较于传统 PMMA 有所下降。除了加入有机共聚物, 添加一些无机物也能改变骨水泥的力学性能。Lv 等^[41]通过将相变材料 (PCMC) 的微胶囊与 PMMA 粉末混合得到的 PCMCs 骨水泥, 发现所得到的骨水泥抗压强度及弹性模量显著降低。其他添加物改变 PMMA 骨水泥力学强度的原理在于 PMMA 聚合过程中, 添加物改变了 PMMA 原有的结构, 导致 PMMA 的力学性能改变。

固化后骨水泥体积会发生一定比例回缩, 有研究证明这可能是导致骨水泥与骨界面发生无菌性松动继而生物力学强度的降低的主要原因之一^[42]。PMMA 在完全固化后 1~2 周内会产生 3.82%~7.08% 的体积收缩, Yang 等^[43]为了解决这个问题, 通过将丙烯酸 (AA) 和苯乙烯 (St) 与 PMMA 粉末以 1:1 的比例混合, 所得到的一种高体积膨胀率 [(87.5±0.5)%] 和低弹性模量 (1468.2±275.8 MPa) 的新型 PMMA 共聚物水泥, 新型骨水泥聚合后拥有更长的线性聚合物结构, 能让 PMMA 与 MMA 单体结合成为一种更好的三维网络结构, 这种网络结构具有吸收体液膨胀以补偿收缩的能力。此外 PMMA 骨水泥粉剂的颗粒大小也能够影响骨水泥的回缩。Rodrigues 等^[44]制备的纳米-微米 PMMA 微球双相骨水泥具有良好的抗回缩性能, 纳米级别 PMMA 微球颗粒拥有比普通 PMMA 水泥颗粒更低的骨水泥膨胀比, 因为纳米颗粒比粒子大小不一的 PMMA 颗粒在水泥基质中分布更均匀, 从而使得 PMMA 聚合物结构更加规则, 晶体回缩的比例也更低。

CPC 与 PMMA 相反, CPC 的刚度及最大抗压强度较低, 具有较低的粘度, 可脱落降解, 其力学性能往往无法满足椎体成形需要^[20], 目前提高 CPC 力学性能的一个有效策略是在 CPC 中添加聚合物 (如壳聚糖、纤维素、胶原蛋白和淀粉等^[45, 46])。de Lacerda Schickert 等^[47]将聚乙烯醇纤维 (PVA)、羧甲基纤维素 (CMC) 添加入 CPC, 得到的 frCPC/CMC 改良水泥的弹性模量虽然低于 PMMA, 但是超过了一般 CPCs, 其力学性能更接近天然骨, 并且 frCPC/CMC 测试的抗压强度 (347±89 MPa) 满足椎体成形需求。杨惠林团队^[48]将预明胶化淀粉加入至 CPC 粉末中, 并利用骨质疏松的山羊椎体进行体内生物力学强度测定, 相较于无添加剂的 CPCs, 改良骨水泥压缩后椎体形态能保持良好高度和形态, 并且进一步在小鼠体内水泥展现出良好的生物相

容性, 相较于其他无机添加物, 淀粉类化合物的优势是毒性更小, 淀粉对 CPC 强度的增强机制可能是由于有机和无机相的颗粒间连锁效应强化了 CPC 结构。但是目前为止添加的聚合物大部分是非降解的, 与组织相容性较差, 且不同程度具有一定毒性, 长期存在于人体中会影响骨组织的再生^[49]。而向 CPC 中添加金属离子是另一种能够改善力学性能的思路, Lode 等^[50]将镉离子替代钙离子作为水泥前驱体, SrCO₃ 取代 CaCO₃ 会形成机械结构上更稳定的 Sr 代 HA, 由于 Sr²⁺掺入的强化效果, 镉改 CPC 水泥在研究中相较于传统 CPC, 最大负荷强度提升约 22%。

2.2 操控性能改良

椎体成形术与关节置换所使用的骨水泥不同, 对骨水泥的操控性要求高, 水泥必须能够顺利通过管状推进系统, 骨水泥从推进装置推出粘合成形且要有足够长的工作时间将充足的填充物注入椎体内^[5, 51], 骨水泥的工作时间主要包含拉丝期 (low viscosity time) 和面团期 (dough time), 椎体成形手术注入水泥的时期主要为拉丝期和面团期早期, 这段时间水泥可以轻松从管道推注, 高粘度的水泥可以降低渗漏的风险, 但推注的难度会增加^[23]。此外, 推杆优化设计、水泥注入时机、搅拌的方式和骨水泥本身的构成都会影响骨水泥在注入系统的工作状态以及骨水泥的工作时间, 本节仅讨论骨水泥本身构成对于操控性能的影响。

PMMA 水泥工作时间一般为 10~15 min (室温条件下), 脊柱外科医生经常会通过改变液-粉的比例来控制水泥粘度及工作时间^[52, 53]。目前许多研究通过改变水泥的组成来达到改变骨水泥粘度和工作时间的目的。Lv 等^[41]向 PMMA 骨水泥粉剂中分别加入 10%、20%、30% 的石蜡胶囊, 发现随着加入的石蜡增多, 工作时间会逐渐延长, 但伴随而来的是生物力学性能的下降。Gao 等^[54]使用 γ -谷氨酸 (γ -PGA) 和 Sr²⁺对 CPC 进行改造, 改良 CPC 的拉丝期从 7.4±0.4 min 上升至 14.4±0.5 min, 大大增加了可操控的时间。除了改变骨水泥的组分, 骨水泥粉剂颗粒的大小同样会影响工作时间, Rodrigues 等^[44]分别制备了纳米级 PMMA 微球和微米级 PMMA 微球, 结果发现更小的 PMMA 颗粒能够带来更长的拉丝期时间, 并且骨水泥粘度也有所增加, 减少了骨水泥渗漏的情况发生。

对于 CPCs 而言, 一项重要的缺陷在于其较差的延展性及流动性, 导致了注射效果不佳, 且内聚力差, 水泥不易结块, 骨水泥的操控性差^[47]。而向水泥中加入有机聚合物可明显改善这一缺陷, 如明胶淀粉^[10]、羧甲基纤维素 (CMC)^[47]、 γ -PGA^[54]。这些物质可以改善磷酸钙颗粒在沉淀的过程中水泥基质的分布, 并且使得水泥流动性增加, 注入性显著提高, 也有助于避免水泥颗粒的聚集。同时这些物质的加入, 可以提高磷酸钙骨水泥的粘性, 降低渗漏的几率。Neves 等^[55]发现磷酸钙粒子直径大小控制 500 μ m 左右可以达到良好的注射效果, 并能保证粒子间隙大小来容纳骨和血管长入, 同时还有研究证明均匀的球形颗粒具有

更好的流动特性^[55]。

很多情况下,椎体成形和人工关节置换所用的骨水泥相似,但是由于椎体成形术是在透视下实时进行的,因此椎体成形所用的骨水泥必须具有良好的不可透视性,以此来监测在注入过程中骨水泥的分布。PMMA 骨水泥通常利用 BaSO₄ 来达到显影的效果,BaSO₄ 的含量一般为 25~35wt/wt%,过高的 BaSO₄ 含量会导致(1)骨水泥的力学强度降低,尤其表现在疲劳强度的下降;(2)骨水泥的注射性能和粘度改变。BaSO₄ 另一项缺陷在于容易外渗,BaSO₄ 极性较大,容易引起异物炎症反应,激活巨噬细胞和炎症因子,进而导致骨溶解^[56]。Jacobs 等^[57]使用金粒子来代替 BaSO₄ 作为显影剂,在保持良好的机械强度和显影能力的同时,惰性的金粒子在细胞活性实验中展现出更好的生物相容性。CPCs 本身可阻挡一部分射线,因此具有显影的效果,但是 CPCs 在化学成分上与天然骨骼的矿物部分相似,因此它的边界有时不能与正常骨组织区分开来,这会导致术中无法精准对水泥的分布进行监测。因此可以在 CPCs 中加入其他金属离子化合物(如铈化合物、氧化锆等)以增强其放射不透明度。Liu 等^[48]制备的掺入 BaSO₄ 的 CSB 可以在动物股骨和皮肤下清楚显影。Lode 等^[50]制备的掺铈 CPC 相较于普通 CPC 放射不透明度增加了 3 倍,如果其力学强度能够承受脊柱动态负荷,并且细胞毒性较小,可以期待今后应用于椎体成形手术。

2.3 温度释放改良

PMMA 骨水泥用于关节置换时,水泥固化释放热量造成的热损伤问题有很多研究已经解决,而在椎体成形术中还较少提及,PMMA 水泥在发生聚合反应时会放出大量的热,最高可达 100℃以上^[58,59],高温会对软骨和骨膜造成热损伤,可能导致骨折不愈合和骨水泥松动,如果发生骨水泥渗漏还有可能导致瘫痪、甚至死亡等灾难性并发症出现^[60,61]。有一项基于山羊椎体的体外研究表明,PMMA 固化产生的热量甚至可以影响上下间盘^[62],有学者认为高温对骨内神经组织的热消融作用是手术缓解疼痛的主要原因,但目前没有明确的证据证明高热是缓解疼痛的因素之一。目前改变骨水泥反应温度的主要方式是通过添加剂来控制聚合反应的速度,Lv 等^[41]通过将固体石蜡胶囊加入至 PMMA 粉剂中,石蜡胶囊的加入可以降低聚合反应发生的速度,并且石蜡在融化的过程中会吸收一部分反应产生的热量,以此来达到降低骨水泥最大反应温度(T_{max})的目的。Rodrigues 等^[44]制备 PMMA 微球(m-TSBC)和(h-TSBC)混合的双象骨水泥同样达到了降低反应温度的效果。而 CPC 在固化时发生水硬化反应,反应过程中不会产生很高的温度,基本不会存在热损伤的情况发生。除此以外还有许多新型骨填充材料,他们在保证机械强度的同时,在热量控制的方面也具有优势,Greiner 等^[63]将一种生物可吸收的聚丙烯内酯作为骨填充材料用于椎体成形术,其反应温度 56~84℃,最高温度远低于 PMMA,但此填充物工作条件苛刻,必须要在加热融化成高粘度状态下注入,注入过程

可能会对周围组织造成损害,且工作时间较短。

CPC 在固化时发生的水合反应产生的热量相较于 PMMA 会小很多(176kJ/mol)^[63],CPCs 粉末与去离子水或磷酸根水溶液混合发生水合反应产生的热量也不同,且 CPCs 反应速度与交界面积和温度也有关系,但临床中涉及 CPCs 热损伤的报道鲜有。

2.4 生物相容性改良

理想的骨水泥的不仅需要拥有足够的机械强度,并且还需要较小的毒性和优秀的骨整合能力。PMMA 骨水泥虽然拥有优秀的机械强度,但其本身并无骨整合能力,有研究发现,PMMA 骨水泥长时间在体内存在时候,其表面会形成一层纤维膜,并在周围形成潜在腔隙,被称为“Halo”现象^[64],并且从骨水泥基质中浸出中的硫酸钡和单体 MMA 具有毒性,继而影响骨生成。Jacobs 等^[57]将金微粒代替 BaSO₄ 作为水泥的显影剂,金颗粒为惰性,引起的炎症反应较小,因此,注射含金微球水泥后发生的骨溶解率低于 BaSO₄ 水泥。CPC 本身具有良好的生物相容性、骨传导性、可降解性,Sr²⁺在骨代谢中也起着双重作用,促进骨形成并抑制骨吸收^[65,66],Neves 等^[55]尝试将 Sr 整合入磷酸钙微球颗粒,相较于普通磷酸钙骨水泥,含锶水泥中细胞活性更高。Lode 等^[50]创新利用藻酸盐作为载体,改良了含锶磷酸钙骨水泥,海藻酸盐是一种生物材料,具有良好的生物相容性、易于凝胶化和保留,与组织中细胞外基质的结构相似,且海藻酸盐的降解速度缓慢,是一种能够支持细胞迁移和组织生长的良好支架,所得到的改良骨水泥,在体内实验中具有良好的成骨效果和生物力学强度^[67]。

3 硫酸钙骨水泥及其他新型复合骨水泥

硫酸钙骨水泥(calcium sulfate cements,CSCs)目前大多以半水硫酸钙(a-CSH)的形式应用^[68],鉴于其优异的生物相容性和体内吸收能力,已广泛应用于骨重建手术中。但 CSCs 力学性能不佳,抗压抗拉强度较低,且有研究指出 CSCs 的降解产物(如 SO₄²⁻)会降低 pH 值并产生酸性微环境,可能导致体内与宿主组织发生炎症反应^[69]。为了解决这些问题,Cao 等^[70]尝试将纳米多孔锂掺杂硅酸镁(nanoporous lithium doping magnesium silicate,nl-MS)加入半水硫酸钙中,制备成复合 CSCs,nl-MS 的引入提高了 nl-MS 骨水泥的体外降解性,并且可以中和硫酸钙的酸性降解产物,防止 pH 值下降导致的炎症反应,将改良的骨水泥植入兔子股骨缺损处,显示新生骨形成良好,无明显炎症反应。为了改善 CSCs 的生物力学强度,Dadkhah 等^[71]将介孔生物活性玻璃(MBGs)以 70/20/10wt% 比例分别与 a-CSH 进行混合,得到的 Spine-Ghost cement 改良骨水泥,其拥有良好的力学强度,而且将水泥在体外 SBF 溶液中浸泡后发现骨水泥表面有骨样磷灰石形成,证明其具有优越的生物活性。CSCs 降解速度快,在植入体内 6 周即可被完全吸收,但 CSCs 的降解速度与骨形成过程往往是不匹配的,因此与 PMMA 和 CPCs 相比,近年来对

于 CSCs 的开发和临床研究相对较为有限, 将 CSCs 作为椎体成形的材料还需要很大的改进。

目前很多有机复合材料具有优异的力学性能, 高度不透辐射性和良好的生物活性, 具有作为椎体成形骨填充材料的潜力。CareC212 是一种生物相容性良好且可吸收的聚丙烯内酯, 目前已经用于组织工程和骨科软组织固定装置^[62]。该材料的熔点为 56~84℃, 粘度为 1.13~1.38dl/g, 降解时间超过 2 年, 并且弹性模量与松质骨差别较小, 已经尝试作为椎体成形骨填充材料。VK100 为一种弹性聚硅氧烷聚合物(硅胶), 其刚度接近完整骨, 具有降低后续邻近骨折风险的生物力学潜力, 但相关研究较少, 其可行性仍然需要大量的动物实验及临床实验加以验证^[34]。

4 小结

现阶段虽然改良骨水泥种类繁多, 目前临床应用仍以 PMMA 骨水泥为主, 虽然磷酸钙骨水泥及硫酸钙骨水泥也有良好的生物活性, 有广阔的应用前景, 但力学强度仍需要进一步加强。大量的改良研究提升了 CPC 及其他骨水泥的理化性能, 但要真正满足临床需求仍有一定的距离, 尤其是机械性能和成骨作用等方面仍是限制其临床应用的重大难题。现阶段的研究思路还不够完善, 骨水泥添加物方面还有很多细节值得深入探索。未来针对 PMMA、CPC 及其他复合材料骨水泥的性能缺陷的研究应重点关注添加材料本身, 可通过其他金属元素、有机聚合物掺杂、微纳米物质表面修饰等手段为骨水泥提供新的成分和结构, 强化其物理、生物方面的作用, 利用结构、新材料特性减少添加量, 实现对骨水泥各方面性能的综合提升。

5 参考文献

1. Yao X, Xu Z, Du X. PKP/PVP combine chemotherapy in the treatment of multiple myeloma patients with vertebral pathological fractures: minimum 3-year follow-up of 108 cases[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1): 42.
2. Wang F, Wang LF, Miao DC, et al. Which one is more effective for the treatment of very severe osteoporotic vertebral compression fractures: PVP or PKP[J]. J Pain Res, 2018, 11: 2625-2631.
3. Hao J, Hu Z. Percutaneous cement vertebroplasty in the treatment of symptomatic vertebral hemangiomas [J]. Pain Physician, 2012, 15(1): 43-49.
4. El-Rashidy AA, Roether JA, Harhaus L, et al. Regenerating bone with bioactive glass scaffolds: a review of in vivo studies in bone defect models[J]. Acta Biomater, 2017, 62: 1-28.
5. Lieberman IH, Togawa D, Kayanja MM. Vertebroplasty and kyphoplasty: filler materials[J]. Spine J, 2005, 5(6 Suppl): 305S-316S.
6. Zhu J, Yang S, Cai K, et al. Bioactive poly (methyl methacrylate) bone cement for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures[J]. Theranostics, 2020, 10(14): 6544-6560.
7. 关凯, 孙天胜, 李放, 等. 经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的近期疗效观察[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 14(2): 52-54.
8. Chatterjee K, Mittadodla PS, Colaco C, et al. A rare cause of pulmonary edema in the postoperative period[J]. Indian J Crit Care Med, 2017, 21(2): 108-109.
9. Sugino A, Miyazaki T, Kawachi G, et al. Relationship between apatite-forming ability and mechanical properties of bioactive PMMA-based bone cement modified with calcium salts and alkoxysilane[J]. J Mater Sci Mater Med, 2008, 19(3): 1399-1405.
10. Golz T, Graham CR, Busch LC, et al. Temperature elevation during simulated polymethylmethacrylate (PMMA) cranioplasty in a cadaver model[J]. J Clin Neurosci, 2010, 17(5): 617-622.
11. Liu H, Liu B, Gao C, et al. Injectable, biomechanically robust, biodegradable and osseointegrative bone cement for percutaneous kyphoplasty and vertebroplasty [J]. Int Orthop, 2018, 42(1): 125-132.
12. Sopeak T, Medvecky L, Giretova M, et al. Physical, mechanical and in vitro evaluation of a novel cement based on akermanite and dicalcium phosphate dihydrate phase [J]. Biomed Mater, 2019, 14(4): 045011.
13. Montano CJ, Campos T, Lemos B, et al. Effects of hydroxyapatite on PMMA-HAp cement for biomedical applications[J]. Biomed Mater Eng, 2020, 31(3): 191-201.
14. Schulte TL, Keiler A, Riechelmann F, et al. Biomechanical comparison of vertebral augmentation with silicone and PMMA cement and two filling grades[J]. Eur Spine J, 2013, 22(12): 2695-2701.
15. Phillips FM. Minimally invasive treatments of osteoporotic vertebral compression fractures [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2003, 28(15 Suppl): S45-53.
16. Heini PF, Berlemann U. Bone substitutes in vertebroplasty[J]. Eur Spine J, 2001, 10 Suppl 2(Suppl 2): S205-213.
17. Frazer RQ, Byron RT, Osborne PB, et al. PMMA: an essential material in medicine and dentistry[J]. J Long Term Eff Med Implants, 2005, 15(6): 629-639.
18. Choppadandi M, More N, Kapusetti G. Detoxification of poly (methyl methacrylate) bone cement by natural antioxidant intervention[J]. J Biomed Mater Res A, 2019, 107(12): 2835-2847.
19. Zhang X, Kang T, Liang P, et al. Biological activity of an injectable biphasic calcium phosphate/PMMA bone cement for induced osteogenesis in rabbit model[J]. Macromol Biosci, 2018, 18(3). doi: 10.1002/mabi.201700331.
20. Rattanachan ST, Srakaew NL, Thaitalay P, et al. Development of injectable chitosan/biphasic calcium phosphate bone cement and in vitro and in vivo evaluation[J]. Biomed Mater, 2020, 15(5): 055038.

21. Lodoso-Torrecilla I, van den Beucken J, Jansen JA. Calcium phosphate cements: optimization toward biodegradability [J]. *Acta Biomater*, 2021, 119: 1–12.
22. Goni I, Rodríguez R, García-Arnández I, et al. Preparation and characterization of injectable PMMA–strontium–substituted bioactive glass bone cement composites [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2018, 106(3): 1245–1257.
23. O'Neill R, McCarthy HO, Montufar EB, et al. Critical review: Injectability of calcium phosphate pastes and cements [J]. *Acta Biomater*, 2017, 50: 1–19.
24. Wang X, Kou JM, Yue Y, et al. Clinical outcome comparison of polymethylmethacrylate bone cement with and without mineralized collagen modification for osteoporotic vertebral compression fractures[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(37): e12204.
25. Hill C, Wingerter S, Parsell D, et al. Vertebral compression model and comparison of augmentation agents[J]. *Evid Based Spine Care J*, 2011, 2(1): 23–27.
26. Liang ZC, Yang C, Ding X, et al. Carboxylic acid–functionalized polycarbonates as bone cement additives for enhanced and sustained release of antibiotics [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 871–881.
27. Chen L, Tang Y, Zhao K, et al. Fabrication of the antibiotic–releasing gelatin/PMMA bone cement [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 183: 110448.
28. Boger A, Wheeler K, Montali A, et al. NMP–modified PMMA bone cement with adapted mechanical and hardening properties for the use in cancellous bone augmentation[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2009, 90(2): 760–766.
29. Frutos P, Diez–Pena E, Frutos G, et al. Release of gentamicin sulphate from a modified commercial bone cement. Effect of (2–hydroxyethyl methacrylate) comonomer and poly(N–vinyl–2–pyrrolidone) additive on release mechanism and kinetics[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(18): 3787–3797.
30. Kong J, Ma J, Wu Z, et al. Minimally invasive injectable lumbar interbody fusion with mineralized collagen–modified PMMA bone cement: a new animal model[J]. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2020, 18: 2280800020903630.
31. Dermata A, Papageorgiou SN, Fragkou S, et al. Comparison of resin modified glass ionomer cement and composite resin in class II primary molar restorations: a 2–year parallel randomised clinical trial[J]. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2018, 19(6): 393–401.
32. Panpisut P, Monmaturapoj N, Srion A, et al. The effect of powder to liquid ratio on physical properties and fluoride release of glass ionomer cements containing pre–reacted spherical glass fillers[J]. *Dent Mater J*, 2020, 39(4): 563–570.
33. Mayinger F, Fiebig M, Roos M, et al. Bonding behavior between polyetheretherketone and polymethylmethacrylate acrylic denture polymer[J]. *J Adhes Dent*, 2021, 23(2): 145–158.
34. Bornemann R, Rommelspacher Y, Jansen TR, et al. Elastoplasty: a silicon polymer as a new filling material for kyphoplasty in comparison to PMMA[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(6): E885–892.
35. 周磊, 闫景龙, 胡春杰. 聚磷酸钙纤维/磷酸钙骨水泥复合材料修复骨缺损的实验研究[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2006, 16(11): 851–855, 884–885.
36. Carrodegua RG, De Aza S. α –Tricalcium phosphate: synthesis, properties and biomedical applications [J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(10): 3536–3546.
37. Heini PF, Berlemann U, Kaufmann M, et al. Augmentation of mechanical properties in osteoporotic vertebral bones—a biomechanical investigation of vertebroplasty efficacy with different bone cements[J]. *Eur Spine J*, 2001, 10(2): 164–171.
38. Lewis G, Mladi S. Correlation between impact strength and fracture toughness of PMMA–based bone cements [J]. *Biomaterials*, 2000, 21(8): 775–781.
39. 唐永超, 李永贤, 张顺聪, 等. 骨水泥椎体强化术后椎体再塌陷的危险因素分析[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2017, 27(11): 985–990.
40. Pepiol A, Teixidor F, Saralidze K, et al. A highly radiopaque vertebroplasty cement using tetraiodinated o–carborane additive[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(27): 6389–6398.
41. Lv Y, Li A, Zhou F, et al. A novel composite PMMA–based bone cement with reduced potential for thermal necrosis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(21): 11280–11285.
42. Kasapovic A, Bornemann R, Pflugmacher R, et al. Implants for vertebral body replacement—which systems are available and have become established[J]. *Z Orthop Unfall*, 2021, 159(1): 83–90.
43. Yang Z, Chen L, Hao Y, et al. Synthesis and characterization of an injectable and hydrophilous expandable bone cement based on poly(methyl methacrylate)[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(46): 40846–40856.
44. Rodrigues DC, Ordway NR, Ma CR, et al. An ex vivo exothermal and mechanical evaluation of two–solution bone cements in vertebroplasty[J]. *Spine J*, 2011, 11(5): 432–439.
45. Xu HH, Simon CG Jr. Fast setting calcium phosphate–chitosan scaffold: mechanical properties and biocompatibility [J]. *Biomaterials*, 2005, 26(12): 1337–1348.
46. Tamimi F, Kumarasami B, Doillon C, et al. Brushite–collagen composites for bone regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2008, 4(5): 1315–1321.
47. de Lacerda Schickert S, Pinto JC, Jansen J, et al. Tough and injectable fiber reinforced calcium phosphate cement as an alternative to polymethylmethacrylate cement for vertebral augmentation: a biomechanical study[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(15): 4239–4250.
48. Liu H, Zhang Z, Gao C, et al. Enhancing effects of ra

- diopaque agent BaSO(4) on mechanical and biocompatibility properties of injectable calcium phosphate composite cement [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 116: 110904.
49. Kucko NW, Petre DG, de Ruiter M, et al. Micro-and macromechanical characterization of the influence of surface-modification of poly(vinyl alcohol) fibers on the reinforcement of calcium phosphate cements [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2020, 109: 103776.
50. Lode A, Heiss C, Knapp G, et al. Strontium-modified premixed calcium phosphate cements for the therapy of osteoporotic bone defects[J]. *Acta Biomater*, 2018, 65: 475–485.
51. 邹向南. 高粘度骨水泥椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的椎体高度恢复情况及相关影响因素[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2017, 27(11): 991–996.
52. López A, Unosson E, Engqvist H, et al. Direct and interactive effects of three variables on properties of PMMA bone cement for vertebral body augmentation[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2011, 22(6): 1599–1606.
53. 徐超, 伊力哈木·托合提, 李国华, 等. 高粘度与低粘度骨水泥 PVP 治疗骨质疏松椎体压缩骨折的疗效和并发症[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2014, 24(10): 900–905.
54. Gao C, Liu H, Luo ZP, et al. Modification of calcium phosphate cement with poly (γ -glutamic acid) and its strontium salt for kyphoplasty application [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 80: 352–361.
55. Neves N, Campos BB, Almeida IF, et al. Strontium-rich injectable hybrid system for bone regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 59: 818–827.
56. Kurtz SM, Villarraga ML, Zhao K, et al. Static and fatigue mechanical behavior of bone cement with elevated barium sulfate content for treatment of vertebral compression fractures[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(17): 3699–3712.
57. Jacobs E, Saralidze K, Roth AK, et al. Synthesis and characterization of a new vertebroplasty cement based on gold-containing PMMA microspheres[J]. *Biomaterials*, 2016, 82: 60–70.
58. Verlaan JJ, Oner FC, Verbout AJ, et al. Temperature elevation after vertebroplasty with polymethyl-methacrylate in the goat spine[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2003, 67(1): 581–585.
59. Belkoff SM, Molloy S. Temperature measurement during polymerization of polymethylmethacrylate cement used for vertebroplasty[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2003, 28(14): 1555–1559.
60. Chen Z, Chen Z, Wu Y, et al. Risk factors of secondary vertebral compression fracture after percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty: a retrospective study of 650 patients [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9255–9261.
61. 潘俊, 杨惠林, 孟斌. 经皮椎体成形术及椎体后凸成形术骨水泥的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2012, 22(1): 81–84.
62. Greiner A, Bongartz A, Woiczinski M, et al. Resomer C212C in vertebroplasty or kyphoplasty: a feasibility study on artificial bones with biomechanical and thermal evaluation[J]. *Technol Health Care*, 2021, 29(2): 343–350.
63. Liu C, Gai W, Pan S, et al. The exothermal behavior in the hydration process of calcium phosphate cement [J]. *Biomaterials*, 2003, 24(18): 2995–3003.
64. Oliver RA, Lovric V, Christou C, et al. Application of calcium sulfate for dead space management in soft tissue: characterisation of a novel in vivo response[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8065141.
65. Yang F, Yang D, Tu J, et al. Strontium enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and in vivo bone formation by activating Wnt/catenin signaling[J]. *Stem Cells*, 2011, 29(6): 981–991.
66. Marie PJ, Felsenberg D, Brandi ML. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(6): 1659–67.
67. Lee KY, Mooney DJ. Alginate: properties and biomedical applications[J]. *Prog Polym Sci*, 2012, 37(1): 106–126.
68. Hofmann A, Gorbulev S, Guehring T, et al. Autologous iliac bone graft compared with biphasic hydroxyapatite and calcium sulfate cement for the treatment of bone defects in tibial plateau fractures: a prospective, randomized, open-label, multicenter study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2020, 102(3): 179–193.
69. Ding Y, Tang S, Yu B, et al. In vitro degradability, bioactivity and primary cell responses to bone cements containing mesoporous magnesium-calcium silicate and calcium sulfate for bone regeneration[J]. *J R Soc Interface*, 2015, 12(111): 20150779.
70. Cao L, Weng W, Chen X, et al. Promotion of in vivo degradability, vascularization and osteogenesis of calcium sulfate-based bone cements containing nanoporous lithium doping magnesium silicate[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 1341–1352.
71. Dadkhah M, Pontiroli L, Fiorilli S, et al. Preparation and characterisation of an innovative injectable calcium sulphate based bone cement for vertebroplasty application[J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(1): 102–115.

(收稿日期:2021-11-05 末次修回日期:2022-04-01)

(本文编辑 彭向峰)