

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210519.1500.002.html\(2021-05-19\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210519.1500.002.html(2021-05-19))

多孔钽生物学特性及其在修复 ONFH、CSD 的研究进展*

敖 玉 综述, 蒋电明[△]审效

(重庆医科大学附属第三医院骨科 401120)

[摘要] 股骨头缺血性坏死(ONFH)和临界骨缺损(CSD)是骨科临床治疗的难题。多孔钽具有高孔隙率、高摩擦系数和低弹性模量的特点,其优良的生物相容性、生物活性及骨整合能力使其在治疗 ONFH 及关节置换术后翻修骨缺损中临床疗效优良,但高昂的价格及苛刻的制作工艺限制其广泛应用。国产多孔钽打破美国制造垄断,多孔钽支架负载种子细胞或(和)细胞因子修复 CSD 取得令人振奋的结果。目前,国产多孔钽修复 CSD 处于动物实验阶段,尚需解决梯度材料的一体化制备难题,从而解决高力学强度与高孔隙率间的矛盾,其巨大的优势和潜力不可小觑,有望成为修复 CSD 的理想植入材料之一。

[关键词] 多孔钽;临界骨缺损;支架材料;股骨头缺血坏死;综述

[中图分类号] R687.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)18-3215-04

Advances in biological characteristics of porous tantalum and its progress in repairing ONFH and CSD*

AO Yu, JIANG Dianming[△]

(Department of Orthopedics, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China)

[Abstract] Osteonecrosis of the femoral head (ONFH) and critical size defect (CSD) are major difficult problems in clinical treatment of orthopedics. Porous tantalum is characterized by high porosity, high friction coefficient and low elastic modulus. Due to its excellent biocompatibility, biological activity and bone integration ability, porous tantalum has excellent clinical efficacy in the treatment of ONFH and bone defects after joint replacement. However, its high price and rigorous production process limit its wide application. Domestic porous tantalum has broken the manufacturing monopoly in the United States, and the porous tantalum scaffold has achieved exciting results in the repair of CSD with seed cells or (and) cytokines. At present, domestic porous tantalum repair CSD is in the stage of animal experiments, and the problem of integrated preparation of gradient materials still needs to be solved, so as to solve the contradiction between high mechanical strength and high porosity. Its huge advantages and potential cannot be underestimated, and it is expected to become one of the ideal implant materials for CSD repair.

[Key words] porous tantalum; critical bone defect; scaffold material; osteonecrosis of femoral head; reviews

孔隙率低、弹性模量高、表面摩擦系数低导致大部分传统骨移植材料使用寿命短。多孔钽又称金属骨小梁,是一种新兴材料,其具有高孔隙率、高表面摩擦系数及低弹性模量的特征。多孔钽运用于临床多个领域,取得了理想的临床疗效,如股骨头缺血性坏死(ONFH)、关节置换和临界骨缺损(CSD)等。

因机械性创伤、骨溶解、骨坏死及骨感染等导致的 CSD 一直是临床治疗的难题。近年通过骨组织工程技术将成骨种子细胞及促成骨相关因子负载于材料来促进骨再生修复^[1]。同时,材料经多孔设计模拟骨小梁结构,通过促进骨长入孔隙内部来增强骨材料界面整合力。多孔金属材料具有金属优良的力学性

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81472057)。 作者简介:敖玉(1983—),主治医师,博士,主要从事骨替代材料、多孔钽、临界骨缺损研究。 [△] 通信作者, E-mail: jdm571026@vip.163.com。

能,能为整个骨修复期提供一定的力学支撑,尤其适合负重部位 CSD 的修复^[2]。多孔钛与多孔钽是目前最常见的两种多孔金属材料,有人将两者进行对比研究,发现多孔钽具有更优的骨传导性及成骨细胞黏附力,在 CSD 治疗中更具优势^[3-5]。

目前临床上使用的多孔钽由美国 Zimmer 公司提供,孔径 400~600 μm ,孔隙率 75%~85%,临床疗效好。因价格昂贵加上技术垄断,在国内的使用受到明显限制。随着工业化进程的发展,以及人口老龄化的加剧,中国作为人口大国对多孔钽的市场需求与日俱增。为解决购买力与需求间不平衡发展的问题,国产多孔钽应运而生^[6]。采用粉末浇注高温煅烧工艺的国产多孔钽物理指标如下:孔径 400~600 μm ,孔隙率 65%~80%。现将多孔钽生物学特性及其在 ONFH、CSD 方面的应用研究进行综述。

1 生物学特性

1.1 生物相容性

生物相容性指生命体对非活性材料产生反应的性能。有学者将细胞与多孔钽共培养,观察到细胞在材料表面黏附、生长,后期表现出良好的增殖和分化能力^[7-9]。同时有学者将骨髓间充质干细胞接种培养在多孔钽材料表面,通过观察细胞黏附、形态,以及检测细胞分泌细胞外基质情况,证实材料的生物相容性好^[10-11]。TANG 等^[12]对比人骨髓基质细胞在多孔钛材料及多孔钽涂层多孔钛材料表面生长情况,发现细胞在多孔钽涂层多孔钛材料表面有更快的新骨形成速度。还有学者将多孔钽材料植入动物体内,发现材料周围组织(如肌肉、胶原纤维等)可长入材料孔隙内部^[13-14]。

1.2 生物活性

材料与生物组织界面之间以化学键合的形式发生生物、化学反应的特性称为材料的生物活性。多孔钽生物活性有限,但可通过表面改性优化材料在体内的生物学性能^[15]。促进骨愈合,进而达到生物学固定。

将植入材料浸入带一定电流电压的酸性溶液中,材料表面发生电解氧化形成排列有序的纳米级结构。研究发现该结构能提高材料吸附蛋白的能力,同时增强细胞在材料表面的黏附和增殖^[16]。

将多孔钽材料浸入磷酸钙过饱和溶液中,一段时间后在其表面成核并生成涂层。研究发现,经磷酸钙涂层处理多孔钽材料具有增强干细胞的黏附增殖和成骨分化能力^[17]。BARRÈRE 等^[18]将表面磷酸钙涂层处理的圆柱体多孔钽支架材料植入山羊背部肌肉,术后 12 周即见异位成骨。后将该材料植入动物股骨干,植入体与骨接触面积大于无涂层组^[19]。

材料表面自组装膜可使其植入体内后缓释或控释药物或生物活性物质^[20]。研究发现,采用精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)多肽修饰多孔钽后,血管内皮细胞在其上黏附更多、细胞伸展性更优、细胞间接触更紧密^[21]。

经微弧氧化及碱性液体浸泡处理的多孔钽具备更多的微孔、钙磷沉积及更小的接触角。将处理后的多孔钽片植入兔颅骨缺损后 12 周可见骨愈合^[22]。

1.3 骨传导

多孔钽生物相容性好,加上其三维贯通的多孔结构,使得周围组织尤其是骨组织极易长入其内部。目前认为,骨组织的长入范围及植入物的稳定性主要受材料孔径和孔隙率的影响。有研究发现多孔钽孔隙率相同的情况下,孔径在 400~600 μm 骨组织易长入孔隙内部,硬组织切片发现骨组织矿化^[23-25]。有研究对比多孔钛与多孔钽骨整合力,发现多孔钛植入物骨界面存在间隙,而多孔钽未观察到明显间隙。

WANG 等^[26]观察发现多孔钛和多孔钽支架修复兔股骨骨缺损无明显差别。但有学者发现钛种植体在糖尿病患者中失败率高,钽涂层钛种植体表现出更优的骨整合^[27]。BOBYN 等在犬全髌关节置换术后髌臼假体组织切片证实骨长入材料内部 0.2~2.0 mm 深。

2 多孔钽在 ONFH 中的应用

ONFH 缓慢起病,好发于中青年,后期致残率高。弹性模量介于皮质骨与松质骨之间的多孔钽具有优于自然骨移植物的机械强度、耐疲劳特性、耐久性及初始稳定性。多孔钽植入 Steinberg I/II 期 ONFH,早期疗效与单纯骨移植或带血管蒂骨移植髓芯减压无明显差异^[28]。

TSAO 等^[29]报道一多中心研究,提示多孔钽棒治疗 ONFH 的手术成功率为 72.5%,生存率好于髓芯减压术及带血管蒂腓骨移植术。许伟华等^[30]及 AID-EGHERI 等^[31]报道多孔钽棒植入治疗国际骨微循环研究协会(ARCO) I、II 期 ONFH,平均随访时间分别为 15 个月及 2 年,结果发现,多孔钽棒能提供良好的力学支撑,且患者的术后恢复均较好。

3 多孔钽在 CSD 中的应用

骨缺损超过一定的阈值(包括缺损的体积及间隔)将终身不能自行修复,将此阈值称为 CSD^[32]。根据 SCHMITZ 等的观点,达到骨干直径的 1.5 倍的骨缺损即可认定为 CSD,因此目前认为 CSD 的长度为 1.5~3.0 cm^[33-34]。CSD 的治疗原则是植骨修复,目前常用的植骨材料主要包括自体骨、异体骨、人工骨及支架材料等。

CUI 等^[35]用凝胶支架修复鼠股骨骨缺损,随支架

降解新骨逐渐再生,但如何调控支架的降解速率与新骨再生一致是难题。羟基磷灰石等传统支架材料修复骨缺损效果优良,但机械强度稍差^[36],使得金属支架材料修复长骨 CSD 的研究大力发展。有学者用镁基金属填充骨缺损部位,但降解速率过快及降解速率不可控,加上镁在降解过程中产生氢气,大量氢气对局部骨组织有破坏作用且不利于局部骨修复。不可降解金属支架主要有多孔钛和多孔钽。张红芳等^[37]分别将多孔钛和羟基磷灰石植入兔前肢骨缺损,发现两者修复骨缺损效果相当。郝春波等^[38]对比观察纯钛与纳米钽种植体修复兔胫骨近端骨缺损,发现纳米钽组骨和基质形成更好。

美国 Zimmer 公司生产的多孔钽棒应用于股骨头缺血坏死临床多年,大量中长期随访证实疗效优良。其生产的多孔钽支架材料已成功应用于复杂膝关节翻修胫骨平台部分骨缺损和 Paprosky III 型髌臼骨缺损的再生修复,取得优良疗效^[39]。暂无产品运用于骨科临床修复 CSD,多孔钽支架修复 CSD 动物实验报道不多,却发现多孔钽在多种动物 CSD 模型中表现出良好的骨整合能力。

WANG 等^[40]将 RGD 多肽多孔钽、多孔钽及异种松质骨植入兔桡骨骨缺损,RGD 多肽多孔钽组植入物骨界面和内部孔隙骨形成较多孔钽组增加,RGD 多肽多孔钽组新骨体积分数与异种松质骨组相近。王辉等^[41]在兔桡骨骨及骨膜缺损处植入皮下带蒂筋膜瓣包裹多孔钽棒(实验组)和单纯多孔钽棒(对照组),新骨均长入两组内部,实验组 3 点弯曲试验及新骨体积分数明显高于对照组。史伟^[42]研究发现带蒂筋膜可加快多孔钽修复骨缺损的血管化过程,加速 CSD 修复。

4 展 望

多孔钽支架材料已成功运用于复杂膝关节翻修胫骨平台部分缺损和 Paprosky III 型髌臼骨缺损修复,取得良好临床疗效^[43]。多孔钽相关研究及运用越来越广泛,但尚存在以下不足:(1)主要用于松质骨缺损骨填充材料,未运用于四肢承重骨骨缺损修复,需要解决梯度材料的一体化制备难题,从而解决高力学强度与高孔隙率间的矛盾。(2)多孔钽价格高昂,国内运用相对较少,但随着人口老龄化进程,国内需求量会逐渐增加,如何控制原材料价格及优化制备工艺也将成为制约其在临床广泛运用的瓶颈。(3)国产多孔钽修复非负重 CSD 动物实验效果优良,但修复负重 CSD 动物实验极少,仍需进一步探讨,为临床应用提供新的思路。

综上所述,多孔钽材料具有良好的力学性能、生物相容性、骨传导及骨整合性,有望成为治疗骨缺损

的理想植入材料。

参考文献

- [1] 张焕超,吕玉强,王茜,等.金属材料修复临界性骨缺损的实验研究进展[J].安徽医药,2019,23(7):1273-1276.
- [2] WANG H,LI Q,WANG Q,et al.Enhanced repair of segmental bone defects in rabbit radius by porous tantalum scaffolds modified with the RGD peptide[J].J Mater Sci Mater Med,2017,28(3):50.
- [3] TANG Z,XIE Y,YANG F,et al.Porous tantalum coatings prepared by vacuum plasma spraying enhance bmscs osteogenic differentiation and bone regeneration in vitro and in vivo[J].PLoS One,2013,8(6):e66263.
- [4] WANG Q,QIAO Y,CHENG M,et al.Tantalum implanted entangled porous titanium promotes surface osseointegration and bone ingrowth[J].Sci Rep,2016,6:26248.
- [5] LU T,WEN J,QIAN S,et al.Enhanced osteointegration on tantalum-implanted polyetheretherketone surface with bone-like elastic modulus[J].Biomaterials,2015,51:173-183.
- [6] 谢辉.新型多孔钽金属的制备及在股骨头坏死治疗中的应用[D].大连:大连理工大学,2019.
- [7] 陈婧婧.国产多孔钽对 MG63 细胞生物相容性的蛋白质组学研究[D].唐山:华北理工大学,2019.
- [8] 林凤飞,郑明,刘伯龄,等.多孔钽金属与成骨细胞生物相容性的实验研究[J].中国矫形外科杂志,2014,22(12):1119-1123.
- [9] 耿丽鑫,甘洪全,王茜,等.国产多孔钽对成骨细胞生物相容性及其相关成骨基因表达的影响[J].第三军医大学学报,2014,36(11):1163-1167.
- [10] LU M,XU S,LEI Z X,et al.Application of a novel porous tantalum implant in rabbit anterior lumbar spine fusion model:in vitro and in vivo experiments[J].Chin Med J (Engl),2019,132(1):51-62.
- [11] WEI X,ZHAO D,WANG B,et al.Tantalum coating of porous carbon scaffold supplemented with autologous bone marrow stromal stem cells for bone regeneration in vitro and in vivo

- [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2016, 241(6): 592-602.
- [12] TANG Z, XIE Y, YANG F, et al. Porous tantalum coatings prepared by vacuum plasma spraying enhance bmscs osteogenic differentiation and bone regeneration in vitro and in vivo[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66263.
- [13] 张辉, 王茜, 陶建峰, 等. 国产多孔钽复合骨形态发生蛋白 7 植入兔竖脊肌内的生物相容性[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(16): 2376-2383.
- [14] 甘洪全, 李琪佳, 王茜, 等. 国产多孔钽材料兔髌腱内植入形态学特点及生物相容性评价[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2014, 28(4): 452-456.
- [15] 张大鹏, 刘永庆, 王志强. 医用多孔钽的特性及其表面改性的研究进展[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2017, 20(2): 236-239.
- [16] WANG N, LI H, WANG J, et al. Study on the anticorrosion, biocompatibility, and osteoinductivity of tantalum decorated with tantalum oxide nanotube array films[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2012, 4(9): 4516-4523.
- [17] GARCÍA-GARETA E, HUA J, KNOWLES J C, et al. Comparison of mesenchymal stem cell proliferation and differentiation between biomimetic and electrochemical coatings on different topographic surfaces[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2013, 24(1): 199-210.
- [18] BARRÈRE F, VAN DER VALK C M, DALMEIJER R A, et al. Osteogenicity of octacalcium phosphate coatings applied on porous metal implants [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2003, 66(4): 779-788.
- [19] BARRÈRE F, VAN DER VALK C M, MEIJER G, et al. Osteointegration of biomimetic apatite coating applied onto dense and porous metal implants in femurs of goats[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2003, 67(1): 655-665.
- [20] 董伟, 刘洪臣. 钽及多孔钽表面改性技术在组织工程学及口腔医学的研究进展[J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2017, 15(2): 113-116.
- [21] MCNICHOLS C, WILKINS J, KUBOTA A, et al. Investigating surface topology and cyclic-RGD peptide functionalization on vascular endothelialization [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102(2): 532-539.
- [22] 李振宗, 薛亚轲, 高华. 微弧氧化和碱处理技术在多孔钽修复兔颅骨缺损中的应用[J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(3): 316-322.
- [23] PATIL N, LEE K, GOODMAN S B. Porous tantalum in hip and knee reconstructive surgery [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2009, 89(1): 242-251.
- [24] ZOU X, LI H, BÜNGER M, et al. Bone ingrowth characteristics of porous tantalum and carbon fiber interbody devices: an experimental study in pigs[J]. *Spine J*, 2004, 4(1): 99-105.
- [25] BÜNGER M H, FOSS M, ERLACHER K, et al. Bone nanostructure near titanium and porous tantalum implants studied by scanning small angle x-ray scattering [J]. *Eur Cell Mater*, 2006, 12: 81-91.
- [26] WANG H, SU K, SU L, et al. Comparison of 3D-printed porous tantalum and titanium scaffolds on osteointegration and osteogenesis [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 104: 109908.
- [27] WANG L, HU X, MA X, et al. Promotion of osteointegration under diabetic conditions by tantalum coating-based surface modification on 3-dimensional printed porous titanium implants [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 148: 440-452.
- [28] 张秀杰, 王志强. 多孔钽生物特性及在早期股骨头坏死中的应用 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2011, 14(8): 1249-1251.
- [29] TSAO A K, ROBERSON J R, CHRISTIE M J, et al. Biomechanical and clinical evaluations of a porous tantalum implant for the treatment of early-stage osteonecrosis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(Suppl 2): 22-27.
- [30] 许伟华, 杨述华, 冯勇, 等. 多孔钽棒植入治疗股骨头坏死的适应证及临床疗效观察 [J]. *中国骨与关节外科*, 2010, 3(1): 28-32.
- [31] ALDEGHERI R, TAGLIALAVORO G, BERIZZI A. The tantalum screw for treating femoral head necrosis: rationale and results [J]. *Strategies Trauma Limb Reconstr*, 2007, 2(3): 63-68.
- [32] YUAN H, FERNANDES H, HABIBOVIC P, et al. Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(31): 13614-13619.

- al. Redefining the blanking period after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: insights from the advice trial [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(8): e003909.
- [29] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [30] JAISWAL S, LIU X B, WEI Q C, et al. Effect of corticosteroids on atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2018, 19(1): 57-64.
- [31] DEFTEREOS S G, VRACHATIS D A, ANGE-LIDIS C, et al. The role of colchicine in treating postoperative and post-catheter ablation atrial fibrillation [J]. *Clin Ther*, 2019, 41(1): 21-29.
- [32] DEFTEREOS S, GIANOPOULOS G, KOSSY-VAKIS C, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(18): 1790-1796.
- [33] KLEMM H U, HEITZER T, RUPRECHT U, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the long-term outcome after pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Cardiology*, 2010, 117(1): 14-20.
- [34] RICHTER B, DERNTL M, MARX M, et al. Therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and statins: no effect on ablation outcome after ablation of atrial fibrillation [J]. *Am Heart J*, 2007, 153(1): 113-119.
- [35] AL CHEKAKIE M O, AKAR J G, WANG F, et al. The effects of statins and renin-angiotensin system blockers on atrial fibrillation recurrence following antral pulmonary vein isolation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(9): 942-946.
- (收稿日期: 2021-01-13 修回日期: 2021-05-13)
-
- (上接第 3218 页)
- [33] SILVA A M, SOUZA W M, KOIVISTO M B, et al. Miniplate fixation for the repair of segmental mandibular defects filled with autogenous bone in cats [J]. *Acta Cir Bras*, 2011, 26(3): 174-180.
- [34] 金光辉, 张馨雯, 孙晓飞, 等. 组织工程化纳米羟基磷灰石/聚己内酯人工骨支架修复兔桡骨大段骨缺损的实验研究 [J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2014, 10(1): 43-49.
- [35] CUI Y, ZHU T, LI A, et al. Porous particle-reinforced bioactive gelatin scaffold for large segmental bone defect repairing [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(8): 6956-6964.
- [36] 周芳, 李静, 余磊, 等. 兔桡骨临界骨缺损模型的制备 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(50): 9385-9388.
- [37] 张红芳, 赵超勇, 范红松, 等. 多孔钛修复兔桡骨骨缺损的组织学和力学研究 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2011, 43(5): 724-729.
- [38] 郝春波, 王周凯欣. 纳米钽种植体对兔胫骨修复部位微环境影响 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2019, 35(4): 505-508.
- [39] 朱留洋, 李琪佳. 金属钽在骨损伤康复治疗中的应用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21(6): 578-581.
- [40] WANG H, LI Q, WANG Q, et al. Enhanced repair of segmental bone defects in rabbit radius by porous tantalum scaffolds modified with the RGD peptide [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2017, 28(3): 50.
- [41] 王辉, 王茜, 张辉, 等. 带蒂筋膜瓣包裹国产多孔钽修复兔桡骨节段性骨缺损实验研究 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2017, 31(10): 1200-1207.
- [42] 史伟. 多孔钽修复兔节段性骨缺损“钽-骨”界面成骨的组织形态学变化 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2016.
- [43] LACHIEWICZ P F, WATTERS T S. Porous metal metaphyseal cones for severe bone loss: when only metal will do [J]. *Bone Joint J*, 2014, 96(11): 118-121.
- (收稿日期: 2020-12-28 修回日期: 2021-05-08)