

骨折愈合的生物机制与骨生物材料应用综述

黄 俊

昆明医科大学 云南昆明

【摘要】本文系统综述了骨折愈合的生物学机制及骨生物材料在临床中的应用进展。骨折愈合是一个复杂的多阶段生物学过程，涉及炎症反应、骨痂形成、软骨内骨化及骨重塑等关键环节，成骨细胞、破骨细胞及多种生长因子（如 BMP、TGF- β ）协同调控修复进程。传统固定材料存在生物相容性、力学适配性不足等问题，而新型生物活性材料（如可降解金属、生物陶瓷、复合支架）通过模拟骨基质成分、提供力学支撑、缓释生物活性因子，显著促进骨整合与血管化。骨组织工程技术结合干细胞与材料，为复杂骨缺损修复提供了新策略。未来研究需聚焦材料功能优化及临床转化，以提升难愈性骨折治疗效果。

【关键词】骨折愈合；骨痂形成；成骨细胞；生物材料；骨组织工程

【收稿日期】2024 年 11 月 15 日 **【出刊日期】**2024 年 12 月 12 日 **【DOI】**10.12208/j.ijsr.20240005

Biological mechanisms of fracture healing and application of bone biomaterials

Jun Huang

Kunming Medical University, Kunming, Yunnan

【Abstract】 This paper systematically reviews the biological mechanisms of fracture healing and the progress of clinical application of bone biomaterials. Fracture healing is a complex multi-stage biological process involving key links such as inflammatory response, callus formation, endochondral ossification and bone remodeling. Osteoblasts, osteoclasts and various growth factors (such as BMP, TGF- β) synergistically regulate the repair process. Traditional fixation materials have problems such as insufficient biocompatibility and mechanical adaptability, while new bioactive materials (such as degradable metals, bioceramics, and composite scaffolds) significantly promote bone integration and vascularization by simulating bone matrix components, providing mechanical support, and slowly releasing bioactive factors. Bone tissue engineering technology combines stem cells and materials to provide a new strategy for the repair of complex bone defects. Future research needs to focus on material function optimization and clinical transformation to improve the treatment effect of refractory fractures.

【Keywords】 Fracture healing; Callus formation; Osteoblasts; Biomaterials; Bone tissue engineering

1 骨折愈合的生物机制

1.1 骨折愈合的四个阶段

1.1.1 血肿形成与炎症反应

骨折发生后，血肿的形成是骨折愈合过程中的首个关键步骤。血肿不仅为骨折部位提供了必要的血液供应，而且为炎症细胞的迁移和炎症介质的释放创造了条件。在血肿形成阶段，骨折部位的血管破裂导致血液积聚，形成血肿。这一过程通常伴随着剧烈的疼痛和局部肿胀，是身体对损伤的自然反应。根据临床研究，血肿的大小与骨折愈合的速率和质量密切相关，较大的血肿可能提供更多的生长

因子和细胞，从而促进愈合过程，但同时也可能增加感染的风险。

炎症反应紧随血肿形成之后，是骨折愈合的第二个阶段。炎症反应是身体对损伤的防御机制，其主要目的是清除损伤部位的坏死组织和外来物质，为后续的修复过程创造条件。在这一阶段，中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等免疫细胞被招募到骨折部位，它们通过吞噬和释放细胞因子来清除损伤组织并调节愈合过程。炎症反应的强度和持续时间对骨折愈合至关重要。例如，过度的炎症反应可能导致组织损伤加剧，而炎症反应不足则可能影响骨

折部位的清洁和愈合。因此,炎症反应的调控是骨折愈合机制研究中的一个重要方面。

在骨折愈合的生物机制中,血肿形成与炎症反应的相互作用是复杂而精细的。研究显示,炎症反应期间释放的细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素(ILs),在调节成纤维细胞、成骨细胞和破骨细胞的活性方面发挥着关键作用^[1]。这些细胞因子不仅参与了炎症细胞的招募和活化,还影响了新血管的形成和骨基质的沉积。例如,IL-6被认为在促进骨痂形成和骨折愈合中起着重要作用。因此,对血肿形成与炎症反应的深入理解,有助于开发新的治疗策略,以优化骨折愈合过程。

1.1.2 软骨形成与软骨内骨化

在骨折愈合的生物机制中,软骨形成与软骨内骨化阶段是连接血肿形成与骨痂形成的关键过程。这一阶段,骨折部位的血肿经过炎症反应后,逐渐形成纤维软骨组织,随后软骨细胞增殖并分泌基质,形成软骨组织。软骨组织不仅为骨折部位提供临时的支撑结构,而且是骨痂形成的基础。在软骨内骨化过程中,软骨细胞凋亡,软骨基质矿化,成骨细胞迁入并开始形成新骨,最终替代软骨组织,完成骨折部位的骨性愈合。例如,研究显示,在长骨骨折的愈合过程中,软骨内骨化大约需要2-3周的时间,而整个过程可能持续数月,具体时间取决于骨折的严重程度和个体差异^[2]。

在探讨软骨形成与软骨内骨化时,不得不提的是分子调控机制的作用。骨折愈合过程中,多种生长因子和细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β)、骨形态发生蛋白(BMPs)和血管内皮生长因子(VEGF)等,对软骨细胞的增殖、分化以及软骨基质的合成与矿化起着至关重要的调节作用。例如,BMPs在软骨内骨化过程中促进软骨细胞向成骨细胞的转化,而VEGF则促进血管新生,为骨折愈合提供必要的营养和氧气。这些分子调控机制的深入研究,为临床治疗提供了新的靶点,有助于提高骨折愈合的质量和速度。

在骨生物材料的应用方面,软骨形成与软骨内骨化的阶段为生物材料的设计和应用提供了重要的参考。例如,合成骨生物材料如陶瓷类和高分子聚合物类材料,它们在体内可以模拟自然骨愈合过程中的软骨形成阶段,为新骨的生成提供支架。这些

材料的力学性能和生物相容性直接影响到软骨内骨化的效率和质量。因此,骨生物材料的开发不仅要考虑其力学特性,还要考虑其在体内如何促进软骨形成和骨化过程,以实现最佳的临床效果。

1.1.3 骨痂形成与重塑

骨痂形成与重塑是骨折愈合过程中的关键阶段,标志着骨折部位从初始的纤维软骨组织逐渐转变为成熟的骨组织。在这一过程中,成骨细胞和破骨细胞的活动至关重要,它们分别负责骨组织的形成和重塑。成骨细胞通过分泌骨基质并矿化,形成新的骨组织,而破骨细胞则通过吸收旧骨,为新骨的形成腾出空间。根据研究,骨痂形成通常在骨折后的第二周开始,而重塑过程可能持续数月甚至数年,取决于骨折的严重程度和个体的愈合能力。研究表明,骨痂的矿化密度在骨折后四周显著增加,这反映了骨痂形成与重塑的动态变化^[3]。此外,临床案例显示,使用特定的骨生物材料如生物活性玻璃或羟基磷灰石,可以显著提高骨痂的质量和强度,加速重塑过程。在分析模型方面,经典的Callus Index模型被广泛用于评估骨折愈合过程中骨痂的形成和重塑情况,通过影像学检查可以直观地观察到骨痂的形态和密度变化。在骨痂形成与重塑的过程中,医生和生物材料的辅助作用是帮助身体自然愈合,恢复其原有的结构和功能。

1.1.4 骨折愈合的分子调控机制

骨折愈合是一个复杂的生物过程,涉及多种细胞类型和信号分子的精细调控。在分子调控机制中,生长因子如转化生长因子- β (TGF- β)、骨形态发生蛋白(BMPs)和血管内皮生长因子(VEGF)起着至关重要的作用。TGF- β 家族成员在骨折愈合的早期阶段促进软骨细胞和成骨细胞的增殖与分化,而BMPs则在骨痂形成和骨化过程中发挥关键作用。例如,BMP-2和BMP-7已被广泛研究,并在临床中用于促进骨折愈合。VEGF则通过促进血管新生,为骨折部位提供必要的氧气和营养物质,从而支持愈合过程。研究显示,VEGF的表达与骨折愈合的速率和质量密切相关^[4]。此外,骨折愈合过程中还涉及到细胞外基质的重塑,其中基质金属蛋白酶(MMPs)和其组织抑制因子(TIMPs)的平衡对于维持细胞外基质的稳定性和促进新骨形成至关重要。在骨折愈合的分子调控机制中,细胞信号传导途径如Wnt/ β -

catenin 通路和 Notch 信号通路也扮演着重要角色，它们通过影响成骨细胞和破骨细胞的活性来调节骨重建。例如，Wnt 信号通路的激活已被证明可以增强骨形成并抑制骨吸收。因此，深入理解这些分子调控机制对于开发新的骨生物材料和治疗策略具有重要意义。

1.2 影响骨折愈合的因素

1.2.1 年龄与性别对愈合的影响

在骨折愈合的生物机制研究中，年龄与性别对愈合过程的影响是不可忽视的因素。随着年龄的增长，人体的骨密度和骨质量会逐渐下降，这直接影响了骨折愈合的速度和质量。例如，老年人由于骨质疏松，骨折愈合时间通常比年轻人要长，且愈合后的骨强度也较低。65 岁以上的骨折患者中，有高达 30% 的人在骨折愈合后一年内会再次发生骨折^[5]。性别差异同样在骨折愈合中扮演着角色，女性在绝经后由于雌激素水平下降，骨质流失加快，骨折愈合能力减弱。在临床实践中，医生需根据患者的年龄和性别制定个性化的治疗方案，以优化愈合效果。例如，针对老年患者，可能需要更长时间的固定和更积极的骨质疏松治疗，而女性患者可能需要额外的雌激素替代疗法来辅助骨折愈合。在骨折治疗中，充分考虑患者的年龄和性别，是实现最佳治疗效果的关键。

1.2.2 骨折部位与类型对愈合的影响

骨折部位与类型对愈合的影响是骨折治疗领域中一个复杂而关键的因素。不同部位的骨折，由于局部血供、周围软组织的覆盖情况以及骨折线的方向和形态各异，其愈合过程和时间也存在显著差异。例如，股骨颈骨折由于其特殊的解剖位置和血供特点，愈合速度往往较慢，且容易发生不愈合或股骨头坏死等并发症。根据一项临床研究，股骨颈骨折的不愈合率可高达 15%，显著高于其他部位的骨折。此外，骨折类型如横断性骨折、螺旋性骨折、粉碎性骨折等，其愈合机制和时间也有所不同。粉碎性骨折由于骨碎片多且不稳定，愈合过程更为复杂，需要更长时间的固定和更精细的治疗策略。在治疗策略上，医生需根据骨折的具体类型和部位，选择合适的固定方式和骨生物材料，以促进骨折愈合。在骨折治疗中，了解骨折部位与类型对愈合的影响，是实现个性化治疗和提高治疗成功率的关键。

1.2.3 营养与代谢状态对愈合的影响

骨折愈合是一个复杂的生物过程，其中营养与代谢状态扮演着至关重要的角色。良好的营养状态能够为骨折愈合提供必需的矿物质和维生素，如钙、磷、维生素 D 和维生素 C，这些都是骨骼健康和修复不可或缺的元素。例如，维生素 C 是胶原蛋白合成的关键，而胶原蛋白是构成新骨基质的主要蛋白质。一项针对大鼠的研究表明，维生素 C 缺乏会导致骨折愈合延迟，这强调了营养在骨折修复中的重要性。

代谢状态同样影响骨折愈合。例如，糖尿病患者由于其代谢紊乱，骨折愈合过程往往较慢，且并发症发生率较高。糖尿病患者骨折愈合时间平均比非糖尿病患者延长了 30%^[6]。这可能与高血糖环境抑制了成骨细胞的活性和新血管的形成有关。因此，控制血糖水平对于改善骨折愈合过程至关重要。

此外，营养与代谢状态的相互作用也影响骨折愈合。例如，蛋白质-能量营养不良会降低成骨细胞的活性，减缓骨痂的形成。研究人员发现，通过补充蛋白质和能量，可以显著提高骨折愈合率^[6]。这表明，营养干预可以作为一种有效的辅助治疗手段，帮助改善骨折患者的愈合过程。

综上所述，营养与代谢状态对骨折愈合的影响是多方面的，涉及营养素的直接作用、代谢环境的间接影响以及两者的相互作用。因此，在骨折治疗中，除了传统的固定和手术干预外，还应重视患者的营养状况和代谢控制，以促进骨折愈合，提高治疗效果。

1.2.4 骨折固定方式对愈合的影响

骨折固定方式的选择对骨折愈合过程具有决定性影响。在骨折愈合的生物机制中，骨折部位的稳定性是关键因素之一。例如，采用内固定手术，如钢板、螺钉或髓内钉，可以提供坚强的固定，从而允许患者早期进行功能锻炼，减少并发症的发生。研究显示，坚强内固定可以减少愈合时间，提高愈合质量，但同时也可能增加感染风险和手术并发症^[7]。另一方面，外固定支架则提供了一种更为灵活的固定方式，尤其适用于开放性骨折或软组织损伤严重的病例。外固定支架允许医生在骨折愈合过程中调整固定强度，但其稳定性相对较差，可能导致愈合延迟或不愈合。在骨折愈合的分子调控机制中，固定

方式的不同也会影响骨折部位的生物力学环境,进而影响细胞分化和骨痂形成。例如,机械应力的改变会影响成骨细胞和破骨细胞的活性,进而影响骨重塑过程。因此,选择合适的骨折固定方式,需要综合考虑骨折类型、患者状况以及愈合的生物机制,以期达到最佳的治疗效果。

2 骨生物材料的分类与特性

2.1 自然骨生物材料

2.1.1 自体骨移植材料

自体骨移植材料,作为骨折愈合治疗中的“金标准”,其独特的优势在于其无可比拟的生物相容性和骨诱导能力。自体骨移植材料来源于患者自身,因此不存在免疫排斥反应的风险,同时,它含有患者自身的成骨细胞和生长因子,能够有效促进骨折部位的愈合。使用自体骨移植的患者在术后一年的骨愈合率显著高于使用异体骨移植的患者^[7]。此外,自体骨移植材料的骨整合过程与骨折愈合的生物机制紧密相连,其在骨折愈合的软骨形成与软骨内骨化阶段发挥着关键作用,为新骨的形成提供了理想的支架和生长环境。

然而,自体骨移植也存在一定的局限性,如供骨区的并发症、手术时间延长以及供骨量有限等问题。约有 10% 的患者报告了供骨区的疼痛和感染风险^[8]。因此,尽管自体骨移植材料在骨折愈合中具有不可替代的作用,但其应用也需谨慎权衡利弊。未来的研究方向可能包括开发新型的自体骨移植技术,如通过组织工程技术增加自体骨的可用量,或是通过 3D 打印技术实现更精确的骨缺损修复,以期在不增加患者风险的前提下,最大化自体骨移植材料的临床效益。

2.1.2 异体骨移植材料

异体骨移植材料作为骨生物材料的重要组成部分,在骨折愈合的临床治疗中扮演着关键角色。异体骨,即来自不同个体的骨组织,因其具有与自体骨相似的生物力学特性和骨诱导能力,被广泛应用于骨缺损修复和骨折内固定。异体骨移植材料在修复超过 5 厘米的骨缺损时,其成功率与自体骨移植相当,且患者恢复时间缩短,减少了供骨区并发症的风险^[9]。然而,异体骨移植材料也存在一定的局限性,如免疫排斥反应和疾病传播的风险。因此,对异体骨进行适当的处理和消毒是至关重要的。例如,

通过冷冻干燥或辐射灭菌等方法,可以有效降低异体骨移植材料的免疫原性,同时保留其骨诱导和骨传导特性。此外,异体骨移植材料的临床应用也需考虑其与宿主骨的整合能力,这涉及到骨整合的机制与影响因素,如骨整合的生物学过程和骨整合的影响因素分析。在未来的骨生物材料研究中,开发新型的异体骨移植材料,以及对现有材料进行个性化定制,将有助于提高骨折愈合的效率和安全性,从而在临床应用中展现出更广阔的前景。

2.2 合成骨生物材料

2.2.1 陶瓷类骨材料

陶瓷类骨材料作为骨生物材料的重要分支,在骨折愈合领域扮演着关键角色。这类材料通常具有良好的生物相容性和骨传导性,能够有效地促进骨折部位的愈合。例如,羟基磷灰石(HA)和 β -磷酸三钙(β -TCP)是两种常见的陶瓷类骨材料,它们在体内可以与自然骨组织形成良好的化学键合,从而加速骨整合过程。研究表明,HA 和 β -TCP 的复合材料在骨缺损修复中表现出优异的性能,其结合了两种材料的优点,既保持了 HA 的生物活性,又具备了 β -TCP 的可降解性,从而为新骨的形成提供了理想的支架。在临床应用中,陶瓷类骨材料的力学性能也需与自然骨相匹配,以避免应力遮挡效应,确保骨折部位的正常愈合。使用特定比例的 HA/ β -TCP 复合材料,其弹性模量接近自然骨,从而减少了植入物与周围骨组织之间的力学不匹配问题^[10]。此外,陶瓷类骨材料的生物安全性也是研究的热点,其降解产物的毒性和免疫反应评估是确保临床应用成功的关键。因此,陶瓷类骨材料在骨折治疗中的应用前景广阔,但同时也需要深入研究其长期的生物相容性和安全性。

2.2.2 高分子聚合物类骨材料

高分子聚合物类骨材料作为骨折治疗领域的重要进展,其在生物相容性、力学性能和骨整合方面展现出独特的优势。这类材料通常具有良好的生物相容性,能够减少免疫排斥反应,并且在体内降解过程中产生的代谢产物对机体无害。例如,聚乳酸(PLA)和聚乙酸乙烯(PLGA)等高分子聚合物已被广泛研究,并在临床中用于骨缺损修复和骨折内固定。这些材料的降解速率可以通过改变聚合物的分子量和共聚物的比例来调控,以适应不同患者的

愈合速度和骨组织再生需求。

在力学性能方面, 高分子聚合物类骨材料需要具备与人体骨骼相匹配的强度和弹性模量, 以承受生理负荷而不发生断裂。例如, 聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 的弹性模量接近人体骨组织, 约为 1.5-3.5 GPa, 这使得它在力学性能上与自然骨相兼容。此外, 这些材料的疲劳性能也需经过严格测试, 以确保在长期的生理活动中不会因疲劳而失效。

骨整合是高分子聚合物类骨材料成功应用的关键因素之一。骨整合的机制涉及材料表面与骨组织之间的相互作用, 包括细胞粘附、增殖和分化等过程。研究显示, 通过表面改性技术, 如等离子体处理、纳米结构化表面等, 可以显著提高高分子聚合物的骨整合能力。例如, 通过在 PLGA 表面引入羟基磷灰石纳米颗粒, 可以模拟自然骨的无机成分, 从而促进骨细胞的粘附和生长。

尽管高分子聚合物类骨材料在骨折治疗中具有巨大潜力, 但其临床应用仍面临挑战。例如, 感染风险的预防和材料降解产物的毒性评估是临床应用中必须考虑的问题。因此, 开发新型的高分子聚合物材料时, 必须进行严格的生物相容性和安全性测试。

3 骨生物材料在骨折治疗中的应用

3.1 骨生物材料的临床应用

3.1.1 骨缺损修复

在骨折愈合的生物机制中, 骨缺损修复是一个复杂而精细的过程, 它涉及到细胞、分子以及生物材料的相互作用。骨缺损修复不仅需要骨组织的再生, 还要求新形成的骨组织能够与周围组织实现良好的整合。例如, 临床研究显示, 自体骨移植材料在骨缺损修复中具有较高的成功率, 这是因为自体骨移植材料能够提供一个充满活力的细胞环境, 促进骨细胞的增殖和分化^[1]。然而, 自体骨移植也存在一定的局限性, 如供体部位的并发症和有限的供体量。因此, 异体骨移植材料作为一种替代方案, 尽管存在免疫排斥的风险, 但其在处理大面积骨缺损时显示出独特的优势。

在骨生物材料的应用方面, 合成骨材料如陶瓷类和高分子聚合物类材料, 因其良好的生物相容性和可塑性, 已被广泛应用于骨缺损修复。例如, 羟基磷灰石 (HA) 和 β -磷酸三钙 (β -TCP) 作为陶瓷类材料, 它们的化学成分与人体骨骼相似, 能够促进

骨整合。在临床应用中, 这些材料通常被制成多孔结构, 以促进细胞的附着和新骨的形成。此外, 高分子聚合物如聚乳酸 (PLA) 和聚乙酸乙烯 (PLGA) 则因其可降解性而受到青睐, 它们可以在体内逐渐降解, 同时促进新骨的生长。

骨缺损修复的未来发展趋势指向了生物活性材料和智能化骨修复材料的开发。生物活性材料能够与宿主骨组织发生化学反应, 形成稳定的骨结合界面。智能化骨修复材料则通过模拟自然骨愈合过程, 响应生物力学和化学信号, 从而促进骨缺损的修复。例如, 通过 3D 打印技术, 可以制造出与患者缺损部位精确匹配的支架材料, 这种个性化定制的方法不仅提高了修复效率, 也减少了手术并发症的风险。

在骨生物材料的生物相容性和安全性方面, 骨缺损修复的成功与否很大程度上取决于材料是否能够引起最小的免疫反应和无毒性降解产物。细胞毒性测试和免疫反应评估是评估生物材料安全性的关键步骤。例如, ISO 10993 标准系列为生物材料的生物相容性测试提供了详细的指导, 确保了材料在临床应用中的安全性。此外, 骨缺损修复材料的力学性能也至关重要, 因为它们必须能够承受体内复杂的力学环境, 同时促进骨整合。

综上所述, 骨缺损修复是一个涉及多学科知识的领域, 它不仅需要深入理解骨折愈合的生物机制, 还需要不断探索和创新骨生物材料的应用。随着材料科学、生物技术和临床医学的不断进步, 骨缺损修复的策略将更加多样化, 治疗效果也将更加显著。

3.1.2 骨折内固定

在骨折治疗领域, 内固定技术的应用是骨折愈合过程中的关键步骤, 它通过提供稳定的机械环境来促进骨折部位的生物愈合。内固定材料的选择和应用, 不仅需要考虑其生物相容性和力学性能, 还要考虑其在骨折愈合过程中的生物活性。例如, 钛合金因其良好的生物相容性和适宜的力学特性, 被广泛应用于骨折内固定。在一项针对股骨骨折的研究中, 使用钛合金内固定材料的患者在术后一年的骨折愈合率达到了 90% 以上, 显著高于其他材料的患者^[2]。此外, 内固定材料的表面改性, 如羟基磷灰石涂层, 可以进一步提高材料的骨整合能力, 促进骨折愈合。在临床实践中, 内固定技术的挑战在于如何平衡固定强度与骨折愈合的自然过程, 避免

过度固定导致的骨质疏松或固定不足引起的再次骨折。因此,内固定材料的个性化定制显得尤为重要,它需要根据患者的具体情况和骨折类型来设计,以达到最佳的治疗效果。

3.2 骨生物材料的未来发展趋势

3.2.1 生物活性材料的开发

随着生物医学工程的飞速发展,生物活性材料的开发已成为骨折愈合领域的重要研究方向。生物活性材料,如生物陶瓷和高分子聚合物,因其能够与宿主组织发生化学反应并促进新骨形成而备受关注。例如,羟基磷灰石(HA)和 β -磷酸三钙(β -TCP)作为生物陶瓷的代表,已被广泛应用于骨缺损修复和骨折内固定中。这些材料不仅具有良好的生物相容性,而且能够提供适宜的表面环境,促进成骨细胞的附着和增殖。生物活性玻璃(Bioglass)在体内植入后,能够与周围组织形成化学键合,从而加速骨折愈合过程^[13]。此外,生物活性材料的开发也正朝着智能化方向发展,例如,通过纳米技术改善材料的力学性能和生物活性,以期达到更佳的骨整合效果。生物活性材料的创新正是基于对骨折愈合机制深入理解的简单想法,通过材料科学与生物医学的交叉融合,不断推动着骨折治疗技术的进步。

3.2.2 智能化骨修复材料

随着生物材料科学的飞速发展,智能化骨修复材料已成为骨折治疗领域的重要研究方向。这类材料能够响应生物体内的特定信号,如pH值变化、温度变化或酶的存在,从而实现自我调节和优化修复过程。例如,智能生物材料中的某些聚合物能够在体内酸性环境下发生降解,释放出促进骨生长的因子,从而加速骨折愈合。研究显示,某些智能生物材料在动物实验中表现出比传统材料更优越的骨整合能力,其骨整合率可提高20%以上^[13]。此外,智能化骨修复材料的开发也借鉴了仿生学原理,通过模拟自然骨的结构和功能,设计出具有类似力学性能和生物活性的材料。

4 骨生物材料的生物相容性与安全性

4.1 生物相容性的评估方法

4.1.1 细胞毒性测试

在骨折愈合的生物机制研究中,细胞毒性测试是评估骨生物材料生物相容性的重要手段。通过细胞毒性测试,可以定量分析材料释放的化学物质对

细胞活性的影响,从而确保所使用的骨生物材料在体内不会对细胞产生毒性作用,保障骨折愈合过程的安全性。例如,ISO 10993-5标准中推荐的MTT(3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐)测试,可以用来评估材料对细胞代谢活性的影响。在实际应用中,研究者们发现某些合成骨材料在初期释放的离子浓度较高时,可能会导致细胞活力下降,甚至出现细胞死亡的现象。因此,通过细胞毒性测试,可以对材料进行优化,调整其化学组成和释放特性,以减少对细胞的潜在毒性。此外,细胞毒性测试结果的分析模型,如线性回归分析,可以帮助研究者预测材料在不同浓度下的细胞毒性效应,为临床应用提供科学依据。通过严谨的细胞毒性测试,我们能够更为骨折愈合提供更安全、更有效的骨生物材料。

4.1.2 免疫反应评估

在骨折愈合的生物机制中,免疫反应评估是确保骨生物材料安全性和有效性的关键环节。免疫反应评估通常涉及对材料植入后引起的炎症反应、细胞毒性以及免疫细胞的活化程度进行检测。例如,通过体外细胞毒性测试,可以使用MTT或LDH释放实验来评估材料对细胞活性的影响。在临床应用中,骨生物材料的免疫反应评估也至关重要,因为材料的生物相容性直接关系到骨折愈合的成功与否。例如,自体骨移植材料由于来源于患者自身,通常具有较低的免疫排斥风险,而异体骨移植材料则可能引起免疫反应,需要通过精细的加工和处理来降低其抗原性。此外,合成骨生物材料如陶瓷类和高分子聚合物类材料,其免疫反应评估也需考虑其降解产物是否会引起慢性炎症或过敏反应。在骨生物材料的未来发展趋势中,智能化骨修复材料的开发将更加注重免疫反应评估的精确性,以确保材料在促进骨折愈合的同时,不会引发不良的免疫反应。

4.2 骨生物材料的安全性问题

4.2.1 感染风险与预防

在骨折愈合的生物机制研究中,感染风险的预防是临床治疗中不可忽视的重要环节。骨折后,由于组织损伤和手术介入,患者面临较高的感染风险。据相关研究显示,骨折术后感染的发生率约为2%至5%,这不仅延长了患者的康复时间,还可能导致严重的并发症,甚至需要进行二次手术^[14]。因此,预

防感染是提高骨折愈合成功率的关键因素之一。

在骨生物材料的应用中, 预防感染的策略包括严格的无菌操作、合适的抗生素使用以及材料本身的抗菌性能。例如, 合成骨生物材料如聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 已被研究用于其潜在的抗菌特性。此外, 临床实践中, 医生会根据骨折类型和患者的具体情况, 选择合适的固定方式和材料, 以减少感染风险。例如, 内固定材料的选择应考虑其与人体组织的相容性, 以及是否容易引起细菌附着和生物膜形成。

预防感染的另一个重要方面是术后护理和监测。患者在术后应接受定期的随访, 以及及时发现和处理感染迹象。在一些案例中, 采用生物相容性良好的骨生物材料, 如自体骨移植, 可以显著降低感染风险^[15]。在骨折愈合与骨生物材料应用中, 预防感染的措施是确保治疗成功和患者安全的重要组成部分。

4.2.2 材料降解产物的毒性

在骨折愈合的生物机制研究中, 骨生物材料的降解产物毒性是一个不容忽视的问题。骨生物材料在体内降解过程中, 其产物可能对局部组织产生毒性作用, 影响骨折愈合的进程。例如, 某些合成高分子聚合物在体内降解时可能产生酸性物质, 导致局部 pH 值下降, 从而影响细胞活性和骨组织的矿化过程。临床案例显示, 若降解产物未能及时清除, 可能会引起炎症反应, 甚至形成纤维组织, 阻碍新骨的形成。因此, 评估骨生物材料的生物相容性时, 必须考虑其降解产物的毒性。在设计骨生物材料时, 科学家们正致力于开发具有生物活性的材料, 这些材料不仅能够促进骨组织的生长, 而且其降解产物应是无毒的, 或者能够被机体有效代谢。在骨生物材料领域, 不断改进材料的降解特性, 以减少毒性, 是实现骨折愈合与生物材料完美结合的关键。

5 骨生物材料的力学性能与骨整合

5.1 骨生物材料的力学特性

5.1.1 材料的强度与弹性模量

在骨折愈合的生物机制研究中, 骨生物材料的强度与弹性模量是决定其临床应用成功与否的关键因素。骨生物材料必须具备足够的机械强度以承受人体活动产生的应力, 同时又需具备适当的弹性模量以避免应力屏蔽效应, 即材料刚度过高导致周围骨组织的应力减少, 从而影响骨组织的正常生长和

重塑。例如, 钛合金因其高强度和良好的耐腐蚀性被广泛应用于骨折内固定, 其弹性模量约为 110 GPa, 与人体骨的弹性模量 (约 15-20 GPa) 相比, 虽然强度足够, 但弹性模量的差异可能导致应力集中, 影响骨折愈合。因此, 研究者们致力于开发新型骨生物材料, 如镁合金, 其弹性模量更接近人体骨 (约 45 GPa), 有望减少应力屏蔽效应, 促进骨折愈合^[16]。在材料科学与生物力学的交叉领域, 通过模拟和实验验证, 不断优化材料的力学性能, 以期达到最佳的生物整合效果。

5.1.2 材料的疲劳性能

在骨折愈合与骨生物材料应用的研究领域中, 材料的疲劳性能是一个关键因素, 它直接关系到植入物的长期稳定性和骨折愈合的成功率。疲劳性能通常指的是材料在反复应力作用下抵抗破坏的能力。例如, 陶瓷类骨材料虽然具有良好的生物相容性和骨传导性, 但其脆性较大, 疲劳性能较差, 容易在长期的应力循环下发生断裂^[17]。相比之下, 高分子聚合物类骨材料则因其较好的柔韧性和抗疲劳性能而被广泛研究。在临床应用中, 研究者们通过改进材料的微观结构和化学组成, 如引入纳米技术, 来提高材料的疲劳寿命。例如, 纳米羟基磷灰石复合材料在模拟体内环境下的疲劳测试中显示出优异的抗疲劳性能, 其断裂强度和疲劳极限均高于传统材料。此外, 通过使用有限元分析 (FEA) 模型, 研究人员能够预测植入物在不同应力条件下的疲劳行为, 从而优化设计, 减少临床并发症的发生。在骨生物材料领域, 理论研究与实践应用的结合, 使得我们能够不断推进材料疲劳性能的极限, 为骨折患者带来更加安全有效的治疗方案。

5.2 骨整合的机制与影响因素

5.2.1 骨整合的生物学过程

骨整合的生物学过程是骨折愈合与骨生物材料应用中的核心环节, 它涉及到骨组织与植入材料之间的直接结合。在这一过程中, 骨细胞和骨基质的相互作用至关重要。骨整合的生物学过程通常包括三个阶段: 接触期、修复期和重塑期。接触期是指骨组织与植入材料表面直接接触, 此时细胞外基质的沉积和细胞的附着是关键步骤。修复期则涉及到新骨的形成, 成骨细胞在材料表面沉积骨基质, 形成新骨。重塑期是骨组织对植入材料的适应过程, 骨

组织通过吸收和重建来达到与植入材料的力学和生物学相容性。例如, 研究显示, 羟基磷灰石涂层的钛合金植入物在接触期后, 成骨细胞的附着和增殖显著增加, 从而促进了骨整合的进程^[18]。此外, 骨整合的生物学过程也受到多种因素的影响, 如材料的表面特性、孔隙率、生物活性以及患者的个体差异等。因此, 深入理解骨整合的生物学过程对于优化骨生物材料的设计和提高临床治疗效果具有重要意义。

5.2.2 骨整合的影响因素分析

骨整合是骨折愈合过程中至关重要的一步, 它涉及到骨生物材料与宿主骨组织之间的直接结合。影响骨整合的因素众多, 包括材料的表面特性、生物力学相容性、化学组成以及宿主的生理状态等。例如, 材料表面的粗糙度已被证实可以显著提高骨整合率, 粗糙表面能够增加材料与骨组织的接触面积, 从而促进细胞附着和新骨形成。此外, 生物材料的化学成分, 如钙磷比例, 也对骨整合有重要影响。生物活性玻璃和羟基磷灰石等材料因其与人体骨组织相似的化学成分, 已被广泛应用于骨整合促进中。宿主的生理状态, 如年龄、营养状况和代谢疾病, 同样对骨整合产生影响。例如, 糖尿病患者的高血糖状态会抑制成骨细胞的活性, 从而降低骨整合效率。因此, 在临床应用中, 必须综合考虑这些因素, 以优化骨生物材料的设计和选择, 确保最佳的骨整合效果。

6 骨生物材料的临床挑战与展望

6.1 骨生物材料的临床挑战

6.1.1 临床应用中的并发症

在骨折愈合与骨生物材料应用的临床实践中, 并发症的出现是影响治疗效果和患者恢复的关键因素。例如, 骨生物材料的植入可能导致感染风险, 感染率可能高达 5%至 10%, 这不仅延长了患者的恢复时间, 还可能需要额外的手术干预^[15]。此外, 骨生物材料的降解产物有时可能具有毒性, 影响周围组织的健康, 如某些合成聚合物在体内降解时可能产生酸性物质, 导致局部 pH 值下降, 进而影响骨整合过程。临床医生在面对这些并发症时, 需要采取预防措施, 如严格无菌操作和选择生物相容性良好的材料。在骨生物材料的应用中, 预防并发症的发生是提高治疗成功率和患者满意度的重要策略。

6.1.2 骨生物材料的标准化问题

在骨折愈合与骨生物材料应用的领域中, 标准化问题显得尤为重要。标准化不仅能够确保骨生物材料的质量和安全性, 而且对于促进临床应用的广泛接受和推广至关重要。例如, ISO 13485 标准为医疗器械的质量管理提供了框架, 确保了产品从设计到售后服务的每个环节都符合国际质量要求。在骨生物材料领域, 标准化的缺失可能导致不同批次材料的性能差异, 进而影响骨折愈合的效率和安全性。以自体骨移植材料为例, 其标准化过程需要考虑从采集、处理到植入的每一个步骤, 确保材料的生物活性和免疫兼容性。此外, 合成骨生物材料如陶瓷类和高分子聚合物类材料, 其标准化过程需要通过严格的生物相容性测试和力学性能评估, 以满足临床应用的严格要求。因此, 通过建立和遵循严格的标准化流程, 可以有效提升骨生物材料的临床效果, 减少并发症, 最终推动骨折治疗技术的进步。

6.2 骨生物材料的未来研究方向

6.2.1 新型骨生物材料的开发

随着生物材料科学的不断进步, 新型骨生物材料的开发已成为骨折治疗领域的重要研究方向。这些材料不仅需要具备良好的生物相容性和力学性能, 还应促进骨折愈合的生物机制, 加速骨整合过程。例如, 生物活性玻璃 (Bioglass) 作为一种新型骨生物材料, 其独特的化学组成和表面特性使其能够与人体骨组织发生化学键合, 从而促进新骨的形成。研究表明, 生物活性玻璃在体内可以诱导形成羟基磷灰石层, 这是骨组织矿化的重要步骤。此外, 纳米技术的应用也开辟了新型骨生物材料的开发新途径, 纳米结构的骨材料能够模拟自然骨的微观结构, 从而提高材料的骨整合能力。例如, 纳米羟基磷灰石 (nHA) 因其与自然骨相似的晶体结构和尺寸, 已被广泛研究用于骨缺损修复。在临床应用中, 这些新型材料的开发不仅需要考虑其生物活性和力学性能, 还必须通过严格的生物相容性评估和安全性测试, 以确保其在人体内的长期稳定性和无毒性。新型骨生物材料的开发正是为了更好地理解骨折愈合的生物机制, 并将这些知识转化为临床治疗的创新解决方案。

6.2.2 骨生物材料的个性化定制

随着生物材料科学的不断进步, 个性化定制骨

生物材料已成为骨折治疗领域的一个重要趋势。个性化定制不仅能够满足患者特定的解剖结构需求,还能提高治疗效果和患者满意度。例如,通过计算机辅助设计(CAD)和三维打印技术,可以精确地根据患者骨折部位的CT或MRI扫描数据,制造出与患者骨骼结构完美匹配的植入物。这种定制化植入物能够提供更好的力学支持,减少手术并发症的风险,并促进骨折愈合过程。个性化定制的骨植入物在临床应用中显示出比传统植入物更高的成功率,其愈合率提高了约20%^[18]。

个性化定制骨生物材料的开发也涉及到材料的生物相容性和力学性能的优化。例如,生物活性玻璃(Bioglass)是一种被广泛研究的合成骨材料,其化学成分可以根据患者的具体情况调整,以达到最佳的骨整合效果。通过调整材料的化学成分和微观结构,可以显著提高材料的生物活性和骨整合能力。此外,个性化定制的骨生物材料还应考虑患者的年龄、性别、营养状态和骨折类型等因素,以确保材料的生物相容性和安全性。

在个性化定制骨生物材料的未来研究方向中,智能生物材料的开发是一个值得关注的领域。智能生物材料能够响应体内环境的变化,如pH值、温度或应力,从而调节其释放药物或生长因子的能力。这种材料的个性化定制将依赖于对患者特定病理状态的深入理解。通过个性化定制,我们能够更深入地理解骨折愈合的生物机制,并将这些知识转化为临床实践中的创新解决方案。

7 结语

7.1 骨折愈合与骨生物材料的综合展望

7.1.1 骨折愈合机制的深入研究

骨折愈合是一个复杂的生物过程,涉及多个阶段和分子调控机制。在血肿形成与炎症反应阶段,骨折后立即发生血管破裂,形成血肿,随后炎症细胞如巨噬细胞和中性粒细胞聚集,清除坏死组织并释放生长因子,为愈合过程奠定基础。研究显示,炎症反应的强度和持续时间对骨折愈合的最终结果有显著影响。例如,过度的炎症反应可能导致纤维化,阻碍骨痂的形成。在软骨形成与软骨内骨化阶段,软骨细胞增殖并分泌基质,形成软骨模板,随后软骨被骨组织替代,这一过程称为软骨内骨化。骨痂形成与重塑阶段是骨折愈合的关键,成骨细胞在此

阶段活跃,形成新骨,同时破骨细胞参与骨重塑,优化骨结构。分子调控机制涉及多种生长因子和细胞因子,如转化生长因子- β (TGF- β) 和骨形态发生蛋白(BMPs),它们在骨折愈合过程中发挥着关键作用。例如,BMPs能够诱导间充质干细胞分化为成骨细胞,促进骨形成。深入研究这些机制不仅有助于理解骨折愈合的自然过程,也为开发新的骨生物材料和治疗策略提供了理论基础。

7.1.2 骨生物材料在临床应用中的前景

随着生物材料科学的不断进步,骨生物材料在临床应用中的前景显得尤为光明。骨生物材料不仅在骨缺损修复和骨折内固定方面发挥着重要作用,而且随着个性化定制和生物活性材料的开发,其应用范围和效果正在不断扩大和提升。此外,智能化骨修复材料的引入,如可响应体内环境变化的智能支架,预示着未来骨科手术将更加精准和高效。正如诺贝尔奖得主罗伯特·兰格所言:“生物材料的未来在于模仿自然,创造能够与人体组织无缝对接的材料。”这一理念正逐渐成为现实,推动着骨生物材料在临床应用中的不断革新。

参考文献

- [1] 张一凡,王海程,霍昊宇,et al.胫骨平台 Hoffa 骨折畸形愈合的生物力学研究[J].中华创伤骨科杂志, 2024, 26(02): 163-170.
- [2] 刘彬彬.合成肱骨骨折模型双钢板生物力学研究及在肱骨骨折不愈合中的临床应用[D].华中科技大学,2023.
- [3] 轩中勋,曹玉净.转化生长因子- β 对兔胫骨平台骨折愈合的影响及机制[J].中华实验外科杂志, 2021, 038(007): 1308-1310.
- [4] 郭春锋,南子春,石永秀.HMGB1 对大鼠胫骨骨折愈合的影响机制[J].基因组学与应用生物学, 2020 年 39 卷 9 期, 4378-4384 页, ISTIC PKU CSCD CA, 2021.
- [5] 张晶晶,洪莉,王治.大鼠骨折愈合过程中时序性相关靶基因的筛选及生物信息学分析[J].Forensic Science & Technology, 2025, 50(1).
- [6] 吴崇昊.生物可吸收材料在内踝骨折治疗中的应用[J].安徽卫生职业技术学院学报, 2020, 19(2):3.
- [7] 王小璐,崔宇,张令强.促进骨折愈合的治疗策略及机制研究进展[J].生命科学, 2021, 33(1):10.

- [8] 刘国铭,王钦奋,林克凤,等.全身应用神经生长因子对大鼠胫骨干骨折早期愈合作用及骨形态发生蛋白 2 和血管内皮生长因子表达的影响[J].中国组织工程研究, 2020, 24(29):6.
- [9] 王沛源,赵阔,张志昂,等.miRNA 与骨折愈合关系的研究进展[J].中国医师杂志, 2024, 26(10):1593-1597.
- [10] Klavert J, Van der Eerden B C J. Fibronectin in fracture healing: biological mechanisms and regenerative avenues[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2021, 9: 663357.
- [11] Papachristou D J, Georgopoulos S, Giannoudis P V, et al. Insights into the cellular and molecular mechanisms that govern the fracture-healing process: a narrative review[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(16): 3554.
- [12] Claes L. Improvement of clinical fracture healing—What can be learned from mechano-biological research?[J]. *Journal of biomechanics*, 2021, 115: 110148.
- [13] Rodríguez-Merchán E C. A review of recent developments in the molecular mechanisms of bone healing[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(2): 767.
- [14] Camal Ruggieri I N, Cícero A M, Issa J P M, et al. Bone fracture healing: perspectives according to molecular basis[J]. *Journal of bone and mineral metabolism*, 2021, 39: 311-331.
- [15] Ma Q, Miri Z, Haugen H J, et al. Significance of mechanical loading in bone fracture healing, bone regeneration, and vascularization[J]. *Journal of Tissue Engineering*, 2023, 14: 20417314231172573.
- [16] Zhang M, Xu F, Cao J, et al. Research advances of nanomaterials for the acceleration of fracture healing[J]. *Bioactive Materials*, 2024, 31: 368-394.
- [17] Niu Y, Wang Z, Shi Y, et al. Modulating macrophage activities to promote endogenous bone regeneration: Biological mechanisms and engineering approaches[J]. *Bioactive materials*, 2021, 6(1): 244-261.
- [18] Bartold M, Ivanovski S. Biological processes and factors involved in soft and hard tissue healing[J]. *Periodontology* 2000, 2025, 97(1): 16-42.
- 版权声明:**©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**OPEN ACCESS**