

·成果简介·

# $\beta$ -TCP 陶瓷的降解机理和代谢途径研究

李世普 阎玉华

(武汉工业大学生物中心, 武汉 430070)

[关键词]  $\beta$ -TCP 陶瓷, 代谢途径, 降解机理

一种理想的骨替代材料, 应可通过体液、酶等对材料的溶解吸收、代谢, 最终使骨缺损的部分被新骨所取代。国外从 70 年代初开始研究  $\beta$ -TCP 生物陶瓷, 并相继应用于临床。 $\beta$ -TCP 陶瓷在生物机体中的降解机理以及代谢途径, 国外已有一些报道<sup>[1]</sup>。本课题通过对  $\beta$ -TCP 陶瓷降解的体外实验、体内实验, 深入研究了降解产物在动物体内的分布及代谢途径, 探讨了降解机理。

## 1 材料制备

根据人体股骨中无机盐的组成<sup>[2]</sup>, 选择了生物相容性好, 具有生物降解性能及 Ca/P 摩尔比与人体骨接近的  $\beta$ -TCP 为主体材料。

制备方法是以前  $\beta$ -TCP 粉末(粒度平均为 1  $\mu\text{m}$  左右)为基体, 加入适量的高温粘结剂、成孔剂, 经球磨、成型、外型加工等工艺过程, 制备出多孔块状材料。

## 2 材料体外降解实验

### 2.1 巨噬细胞对 $\beta$ -TCP 陶瓷的降解

巨噬细胞是一种具有趋化性的细胞, 当材料植入骨内后, 它们可向植入区聚集, 在  $\beta$ -TCP 陶瓷降解过程中发挥主要作用<sup>[3]</sup>。

实验方法是从小鼠腹腔中分离出巨噬细胞, 与  $\beta$ -TCP 陶瓷在无血清培养液中培养。检测培养液中  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  离子浓度、扫描电镜观察及纳米级细胞电极检测巨噬细胞内外 pH 变化等, 进一步研究巨噬细胞对  $\beta$ -TCP 陶瓷的降解作用。

培养液中  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  离子浓度的检测结果显示,  $\beta$ -TCP 陶瓷培养孔上清液中的浓度要高于单纯培养液中的浓度, 表明  $\beta$ -TCP 陶瓷在培养液中有一

定的溶解。扫描电镜观察, 巨噬细胞对  $\beta$ -TCP 陶瓷的降解过程包括吞噬和细胞外降解两个方面。当吞噬细胞接近陶瓷颗粒时, 它们伸出细小突起将颗粒包裹并吞噬到细胞内, 形成吞噬体, 同时与溶酶体融合, 在多种水解酶的作用下进行细胞内降解。当巨噬细胞与大的颗粒或颗粒团接触后, 则可伸出细小突起将颗粒表面覆盖, 并紧密贴附形成细胞-颗粒接触区, 由巨噬细胞向接触区释放溶体酶, 或分泌  $\text{H}^+$ , 使接触区材料颗粒发生降解。

用纳米电极检测巨噬细胞内外 pH 值的实验证实: 当巨噬细胞吞入陶瓷颗粒后, 胞浆内容酶体可向被吞噬颗粒释放水解酶, 使细胞内原来的碱性环境转变成酸性。

### 2.2 破骨细胞对 $\beta$ -TCP 陶瓷降解作用

破骨细胞广泛存在于骨组织中, 参与对骨组织的吸收<sup>[4]</sup>。

实验方法是取新生小鼠长骨(股骨、肱骨、胫骨)分离出破骨细胞, 与  $\beta$ -TCP 圆盘  $\Phi 10 \text{ mm}$ , 厚 0.1 mm) 在培养板上混合培养, 观测破骨细胞对 TCP 陶瓷的降解吸收作用。

实验通过破骨细胞与陶瓷圆盘混合培养, 48 h 即可见培养的破骨细胞对 TCP 陶瓷有明显的降解吸收作用, 如同对骨基质的吸收一样, 造成 TCP 陶瓷形成许多吸收空隙。

## 3 材料的体内降解实验

### 3.1 $^{45}\text{Ca}$ 标记的 $\beta$ -TCP 陶瓷生物降解示踪研究

实验方法是将在  $^{45}\text{Ca}$  引入  $\beta$ -TCP 陶瓷内制成多孔材料, 将  $\Phi 8 \text{ mm} \times 10 \text{ mm}$  圆柱体植人大耳白兔股骨髁间, 在 150 d 中分别采取动物的血、尿、粪以及股骨、颅骨、肝、肾、脑、心、肺、胃、脾等脏器进行放射性

本文于 1998 年 9 月 29 日收稿。

活度检测。由此分析降解产物及代谢途径。

血、尿、粪中的放射性活度是在材料植入动物体内后,分别于3,6,10,16,30,77,107,126,158 d 收集血、尿、粪,测定其中的放射性活度(RA),实验结果见图1。实验结果显示:3个月左右时, $^{45}\text{Ca}$ 的放射性活度都达到最大值,说明材料在这个时期的降解速度最大;而3个月以后逐渐降低,说明降解以后材料在减少,而且其代谢产物不会在血、尿、粪中积累。

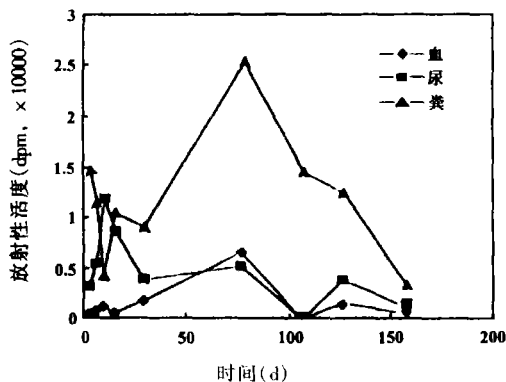


图1 不同时间血、尿、粪中的 RA

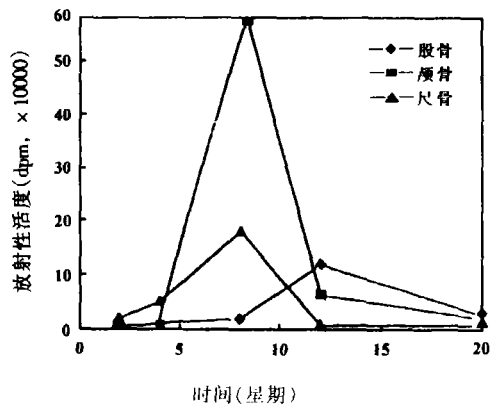


图2 骨组织中的 RA

脏器及骨组织中的放射性活度检测是在材料植入后2,4,8,12,20周时处死动物,分别取不同时间肝、肾、脑、心、肺、脾、胃组织和骨组织,检测其放射性活度,骨组织测试结果见图2。

检测结果显示:材料降解后产生的  $\text{Ca}^{2+}$  通过血液循环进入各脏器进行代谢。20周时,各脏器组织中的放射性活度都降低,表明材料的降解产物未发

生积累。骨组织中的放射性活度远远高于其它脏器。

### 3.2 $\beta$ -TCP 陶瓷降解的显微结构变化研究

实验是将  $\beta$ -TCP 陶瓷制成  $\Phi 5 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$  的圆柱体,植入到大白兔股骨缺损区,术后4,8,12,16,24,28周处死动物,将材料连同周围的骨组织一起取出,作组织学观察。

材料植入大白兔股骨缺损区组织学观察结果表明:材料植入4周,可见材料孔隙间有大量纤维组织增生,材料颗粒间连接中断。材料植入8周,可见材料孔隙间纤维组织高度增生,材料开始降解。材料植入12周,可见新生骨小梁形成,材料部分降解。材料植入24周,可见残存材料被纤维及骨组织包裹,材料大部分降解。

## 4 结 论

(1)  $\beta$ -TCP 陶瓷植入动物体内,其降解产生的  $\text{Ca}^{2+}$  通过血液循环进入各脏器进行代谢,主要通过肝、肾从粪、尿中排泄。不会造成脏器组织的损伤及病理性钙化。大部分贮存于机体的“钙库”中,被利用参入构成生命组织的一部分。

(2)  $\beta$ -TCP 陶瓷的降解主要有两条途径:一是体液的溶解;二是细胞的吞噬和吸收。溶解过程是材料在体液作用下,粘结剂发生水解,使材料分离成颗粒、分子或离子。后者则是在细胞介导下,主要通过巨噬细胞和破骨细胞对材料的吞噬吸收、参与新骨形成,从而完成了由无生命材料转变为生命组织一部分的过程。

## 参 考 文 献

1. Klein C.P. Biodegradation behavior of various calcium phosphate materials in bone tissue. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1983, 17: 769—774.
2. 朱洪文. 组织学,第二版. 北京:高等教育出版社,1986. 63.
3. Renoij W. et al. Bioresorption of ceramic strontium 85 labelled calcium phosphate implants in dog femora. *Clin. Orthop.*, 1985, 197: 212—218.
4. Soueidan A., Gan O. I. et al. Biodegradation of synthetic biphasic calcium phosphate and biological calcified substratum by cells surface by osteoclasts in a culture system. *Cells and Materials*, 1994, 4: 347—356.

## STUDIES ON DEGRADATION MECHANISM AND METABOLIC WAY OF $\beta$ -TCP CERAMICS

Li Shipu Yan Yuhua

(Centre of Biomaterial and Engineering, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070)

**Key words**  $\beta$ -TCP ceramics, metabolic way, degradation mechanism