

纳米骨生物材料在骨组织工程中的研究现状和展望

张 昊^{1,2}, 张树琢^{1,2}, 戴鸿浩^{1,2}, 刘志斌^{1,2}, 黄俊龙^{1,2}, 单中书^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海省人民医院骨三科, 青海 西宁

收稿日期: 2025年2月15日; 录用日期: 2025年3月11日; 发布日期: 2025年3月20日

摘 要

骨缺损是临床急需解决的热点和难点, 骨组织工程的应用发挥重要的作用, 其中纳米骨生物材料因其独特的物理化学性质和促骨再生和修复的生物性能方面展现出巨大潜力。本文综述了不同纳米骨生物材料(如纳米羟基磷灰石、碳纳米管、石墨烯、纳米纤维等)在骨组织工程的应用研究现状。通过对这些材料的理化特性、材料结构和力学性能及生物活性的对比分析和在骨组织工程中的应用, 旨在纳米骨材料的选择和复合骨材料研发设计提供新的研究展望。

关键词

纳米结构, 骨生物材料, 骨组织工程, 生物活性

Current Research Status and Prospects of Nano Bone Biomaterials in Bone Tissue Engineering

Hao Zhang^{1,2}, Shuzhuo Zhang^{1,2}, Honghao Dai^{1,2}, Zhibin Liu^{1,2}, Junlong Huang^{1,2}, Zhongshu Shan^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Orthopedics III, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Feb. 15th, 2025; accepted: Mar. 11th, 2025; published: Mar. 20th, 2025

Abstract

Bone defects represent a significant challenge and urgent issue in clinical practice. Bone tissue

*通讯作者。

文章引用: 张昊, 张树琢, 戴鸿浩, 刘志斌, 黄俊龙, 单中书. 纳米骨生物材料在骨组织工程中的研究现状和展望[J]. 材料科学, 2025, 15(3): 410-422. DOI: 10.12677/ms.2025.153047

engineering plays a critical role in addressing this problem, with nano bone biomaterials showing great potential due to their unique physicochemical properties and their biological performance in promoting bone regeneration and repair. This paper reviews the current research status of various nano bone biomaterials, including nano-hydroxyapatite, carbon nanotubes, graphene, and nanofibers, in bone tissue engineering. Through comparative analysis of these materials' physicochemical properties, structural and mechanical characteristics, and bioactivity, as well as their applications in bone tissue engineering, this review aims to provide new perspectives for the selection of nano bone materials and the development and design of composite bone materials.

Keywords

Nanostructures, Bone Biomaterials, Bone Tissue Engineering, Bioactivity

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨骼支撑人体，它有复杂的生物力学特性，可以承受多种外力和冲击。然而，骨缺损、骨折和骨质疏松等疾病会显著削弱骨的生物力学性能，并且影响人体的正常功能。根据世界卫生组织(WHO)数据，全球每年有数百万例骨缺损病例。传统的骨修复方法(例如自体骨移植、同种异体骨移植以及金属和陶瓷植入物)在一定程度上能恢复骨的功能，然而，这些方法有明显的缺点，包括供体部位损伤、免疫排斥、感染风险、植入物长期稳定性不足以及高费用等[1]。

近年来，材料科学和纳米技术发展迅速，纳米生物材料因为在骨组织工程中的特别优势而被广泛关注[2]。它们一般具有很好的力学性能和生物相容性，并且能通过特定表面功能化来增强骨组织再生。纳米材料有高表面积和纳米级尺寸，所以能在改善材料生物力学性能方面展示出很大潜力[3]。

纳米羟基磷灰石(nHA)、碳纳米管(CNTs)、石墨烯及其衍生物、纳米纤维等材料近来都成为研究热点。nHA 和天然骨矿物成分相似，可以促进骨的矿化和再生。CNTs 强度和模量都很高，常被用来增强骨材料的力学性能[4]。石墨烯有优秀的机械性能和生物活性，在骨组织工程方面也表现出良好的应用前景[5]。纳米纤维支架能模拟天然细胞外基质的结构，为细胞增殖和分化提供良好环境[6]。

研究表明，纳米生物材料能通过多种机制影响骨的生物力学性能。首先，这些材料能调控细胞行为和信号通路，促进成骨细胞增殖和分化，所以能提高骨的强度和刚度[7]。其次，它们还可以增强骨-材料界面结合，改善植入物的稳定性和生物力学性能[8]。此外，某些纳米材料的导电性和生物活性对骨组织再生也有帮助[9]。

虽然纳米生物材料在实验研究中展现了很大潜力，它们的临床应用还面临不少挑战，包括生物相容性、安全性和长期稳定性等。深入探究纳米生物材料对骨生物力学的影响，不仅会帮助开发新型骨修复材料，也会为骨组织工程提供重要科学依据。

本综述将讨论不同类型纳米骨生物材料对骨生物力学性能的影响，分析相关作用机制，并评价它们在临床上的潜力和局限，以及未来的发展方向。

2. 纳米骨生物材料的分类

纳米骨生物材料可以依据来源、功能和结构进行分类(如图 1)，主要包括：1) 仿生骨材料(Biomimetic

Bone Materials), 如 nHA/PLA 复合材料、碳纳米管/聚合物复合材料、石墨烯/羟基磷灰石复合材料等; 2) 同种异体骨材料(Allogeneic Bone Materials), 如脱细胞异体骨基质与纳米材料结合的材料(带纳米纤维增强的同种异体骨); 3) 纳米复合材料(Nano-composite Materials), 包括 nHA/PLA 复合材料、碳纳米管/聚合物复合材料、石墨烯/羟基磷灰石复合材料等; 4) 生物活性纳米材料(Bioactive Nano-materials), 如纳米银、纳米二氧化硅、纳米钛等; 5) 多孔纳米材料(Porous Nano-materials), 比如多孔 nHA、多孔纳米纤维支架[10]。这里主要介绍其中的热点类型(如表 1)。

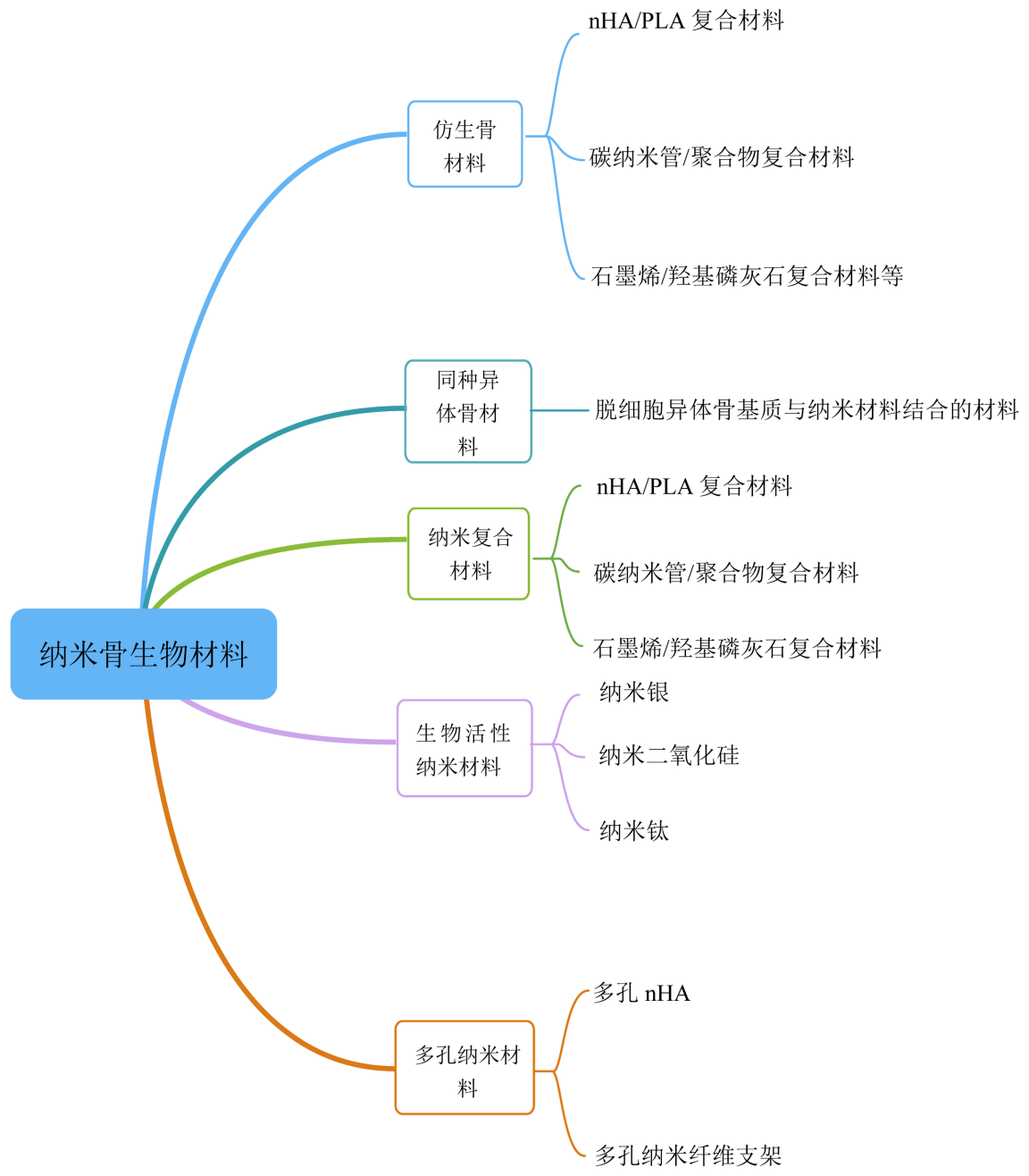


Figure 1. Classification of nano-bone biomaterials
图 1. 纳米骨生物材料的分类

Table 1. Physicochemical properties, functions, biocompatibility and safety, and application examples of hot-topic nano-bone biomaterials
表 1. 热点纳米骨生物材料的物化性质、作用功能、相容性与安全性、应用实例

材料	物理化学性质	作用与功能	生物相容性与安全性	应用实例
nHA	1) 颗粒尺寸: 20~80 nm 2) 高比表面积 3) 增强与生物环境的相互作用	1) 增强成骨细胞粘附、增殖与分化 2) 复合材料提升力学性能 3) 促进骨-植入物结合, 提高骨结合能力 4) 有助于生物矿化过程	1) 颗粒小可能引发局部炎症 2) 优化物理性质可提高安全性	1) 用于骨缺损修复填充材料与涂层 2) nHA 涂层提升金属植入物生物相容性与骨结合力 3) nHA/PLA 复合支架用于兔子牙槽骨缺损修复
CNTs	1) 直径: 1~100 nm 2) 单壁与多壁形式高比强度与弹性模量 3) 极高的导电性与导热性	1) 增强复合材料力学性能 2) 促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)的成骨分化 3) 电刺激平台有助于成骨细胞增殖与分化	1) 生物相容性较差, 可通过化学修饰改善 2) 长期使用可能存在安全问题, 需进一步研究其炎症反应与毒性	1) CNTs 增强的 PLA/PCL 复合材料用于骨缺损修复 2) CNTs 涂层提高金属植入物的抗磨损性与生物相容性
石墨烯	1) 高强度, 杨氏模量达 1 TPa, 抗拉强度 130 GPa 2) 良好导电性与导热性 3) 表面富含官能团如羟基、羧基	1) 增强材料力学性能与韧性 2) 通过电刺激促进成骨细胞增殖与分化 3) 促进骨生长因子载带 4) 增加骨结合力与生物活性	1) 生物相容性较好, 能促进成骨细胞增殖与矿化 2) 高浓度时可能引发氧化应激与炎症反应, 需优化剂量与功能化修饰	1) 石墨烯增强的 PLA 复合材料, 石墨烯与 HA 复合材料有良好的骨结合力与生物活性 2) 石墨烯涂层提升钛合金植入物的生物相容性与抗菌性
纳米纤维	1) 高比表面积与可调孔隙率 2) 可通过电纺技术制备, 具有优异的三维多孔结构, 适合模拟细胞外基质	1) 支架提供机械支撑与力学稳定性 2) 促进细胞迁移与增殖 3) 功能化生物分子提升成骨细胞活性与矿化能力	1) 生物降解材料(如 PLA、PCL 等), 降解产物安全 2) 需优化降解速率与力学性能以提高安全性	1) PLA/PCL 纳米纤维支架用于骨缺损修复 2) PLGA/HA 复合纳米纤维支架促进骨再生 3) 功能化纳米纤维支架加速骨愈合

2.1. 纳米羟基磷灰石(nHA)

nHA 与天然骨矿物质成分和晶体结构相似, 广泛应用于骨组织工程和修复。作为骨和牙齿的主要无机成分, nHA 具有良好的生物相容性和生物活性[11]。

2.1.1. 物理化学性质

nHA 颗粒尺寸为 20~80 nm, 具有高比表面积, 能够增强与生物环境的相互作用, 促进成骨细胞的粘附、增殖和分化[11]。

2.1.2. nHA 的作用与功能

nHA 和生物聚合物(如 PLA、PCL 等)复合, 可以显著提高复合材料的力学性能。这个复合材料不仅保留 nHA 的生物相容性和生物活性, 也增强了强度和刚度。研究显示, nHA/PLA 复合材料能满足骨修复所需的力学要求。nHA 还可以促进骨-植入物结合, 它的羟基基团会和骨组织内的钙离子、磷酸根离子相互作用, 所以有利于生物矿化过程, 提高骨结合能力[12]。此外, 在金属植入物表面做 nHA 涂层, 能显著增强骨整合[13]。

2.1.3. 生物相容性与安全性

nHA 生物相容性良好, 一般不会引发强烈免疫反应。但是, 颗粒大小和形状会影响其相容性。小颗粒或许会被吞噬细胞吞噬, 造成局部炎症反应。所以, 优化 nHA 的物理性质对提高生物安全性很重要[11]。

2.1.4. 应用实例

nHA 常用于骨缺损修复的填充材料和涂层。nHA 涂层可通过喷涂加到金属植入物(如钛合金)表面, 来提升植入物的生物相容性和骨结合力[13]。此外, nHA 和生物可降解聚合物结合, 能制作三维多孔支架, 支持骨组织再生。

例如, 陈晨等人研究表明, nHA/PLA 复合支架在兔子牙槽骨缺损模型中显示出优异的骨愈合效果, 其再生骨组织的力学性能与天然骨接近[14]。

2.2. 碳纳米管(CNTs)

CNTs 以其优异的机械性能和导电性, 广泛应用于骨组织工程。由于其出色的力学性能和化学稳定性, CNTs 在增强骨材料的生物力学性能方面具有重要作用[15]。

2.2.1. 物理化学性质

CNTs 的直径通常为 1~100 nm, 长度可达几微米或更长, 具有极高的比强度和弹性模量。它们的导电性和导热性使其在骨组织工程中具有多功能用途[15]。

2.2.2. CNTs 的作用与功能

CNTs 常用来增强聚合物和陶瓷基体的力学性能。把 CNTs 分散到基体材料中, 能明显提高材料的强度、刚度和断裂韧性[16]。例如, 加入 CNTs 的 PLA 复合材料在压缩强度和弹性模量方面都有提高[17]。

CNTs 的高强度和高模量能明显提升复合材料的整体力学特性。贾世博等人指出, CNTs 增强的 PLA 支架强度和刚度提升明显, 因为 CNTs 的纳米结构使其在基体中有效分散, 并形成牢固的界面结合。这种增强不仅提升材料承载力, 也增加了抗疲劳性能[17]。

CNTs 的导电性可用来做骨修复材料的电刺激平台, 有助于成骨细胞增殖和分化。例如, 在电场下, CNTs 复合支架能明显促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)的成骨分化[18]。

2.2.3. 生物相容性与安全性

尽管 CNTs 的物理化学性质优异, 但生物相容性是需要关注的问题。通过化学修饰和表面功能化, 可以改善 CNTs 的生物相容性和生物活性。例如, 在 CNTs 表面接枝羟基或羧基能增强它们在体内的生物相容性, 并降低炎症反应和细胞毒性[19]。

CNTs 在体内长期使用的安全性还需要更多研究, 包括炎症反应和毒性评估等。未来还要继续优化 CNTs 的性质, 研制更安全、更高效的 CNTs 复合材料, 并且探索其在个性化骨修复中的应用。

2.2.4. 应用实例

在骨组织工程中, CNTs 以多种形式出现在复合材料里。CNTs 增强的聚合物基体用于骨缺损修复时, 表现出优秀的力学性能和生物活性。比如, CNTs 增强的 PLA 和 PCL 复合材料就有良好的成骨性能和生物降解性, 在体内植入试验中也显示较好的骨整合能力[20]。此外, CNTs 还可应用在金属植入物的涂层上, 提高植入物的抗磨损性能和生物相容性[21]。

2.3. 石墨烯及其衍生物

石墨烯是一种单层碳原子构成的二维蜂窝状晶格结构, 它的独特物理化学性质让它成为生物材料研

研究的热点。石墨烯及其衍生物(例如氧化石墨烯(GO)和还原氧化石墨烯(rGO)在骨组织工程中有广泛应用前景,特别在增强骨生物材料的力学性能和生物相容性方面有显著优势[5]。

2.3.1. 物理化学性质

石墨烯具有极高的杨氏模量和抗拉强度。此外,其表面含有丰富的官能团,有助于与其他材料结合,提高生物相容性和生物活性[22]。

2.3.2. 石墨烯的作用与功能

石墨烯及其衍生物常被用来增强聚合物和陶瓷基骨材料的力学性能。把石墨烯均匀分散在基体里,能明显提高材料的强度、韧性和抗断裂能力。例如,GO和HA复合后,抗拉强度和弹性模量都得到提升[23]。

石墨烯的片层能分散应力,提高材料的断裂韧性,它与基体之间的强界面结合还能增强耐疲劳性。石墨烯的二维结构还可以构建连续导电网络,从而通过电刺激促进成骨细胞增殖与分化[22]。

2.3.3. 生物相容性与安全性

石墨烯及其衍生物有良好的生物相容性和生物活性,能促进成骨细胞粘附、增殖和矿化。石墨烯的高导电性对成骨细胞的分化也有促进作用。研究显示,石墨烯能增强成骨细胞的增殖和碱性磷酸酶(ALP)活性,说明它对成骨有引导作用。此外,石墨烯还能载带生长因子,作为药物递送系统,进一步增强骨组织再生[24]。

然而,石墨烯的生物安全性还需要深入探究。一些研究表明,石墨烯及其衍生物(尤其是GO)的毒性和生物相容性与其片层大小、功能化修饰以及浓度等有关。高浓度石墨烯可能导致氧化应激、炎症反应或细胞凋亡。所以,临床应用前必须确认石墨烯在生物环境中的安全性[5]。

2.3.4. 应用实例

石墨烯及其衍生物在骨组织工程中的应用已经有不少报道。比如,石墨烯增强的PLA复合材料有良好的力学性能和生物相容性,石墨烯与HA的复合材料也显示出较好的骨结合能力和生物活性。

例如,FanFei等人指出,GO增强的HA复合材料在体内植入时,可以得到出色的骨愈合效果,并能增强力学性能。另有研究显示,用石墨烯做钛合金植入物的涂层能显著改善其生物相容性和抗菌性能[25]。

2.4. 纳米纤维

纳米纤维具有高表面积和可调的孔隙结构,广泛应用于骨组织工程,尤其是在骨修复支架中。通过调整材料成分和降解速率,纳米纤维支架可以提供理想的力学支持和生物相容性。

2.4.1. 物理化学性质

纳米纤维具有高比表面积和可调的孔隙率,能模拟天然细胞外基质的结构,有利于细胞的附着、增殖和组织再生[26]。

2.4.2. 纳米纤维的作用与功能

纳米纤维支架的高比表面积和三维多孔结构非常有利于骨组织再生,因为它可以为细胞提供机械支撑,维持损伤部位的力学稳定性[27]。调整纤维直径和孔隙率能优化支架的力学性能和生物相容性。例如刘明月等人研究显示,PLA纳米纤维支架能承受骨组织再生过程中的机械负荷,并促进成骨细胞黏附和增殖[25]。

它的三维多孔结构能帮助细胞迁移、增殖和组织整合,提高整体生物力学性能和再生效率。另外,可以在纳米纤维支架上功能化生物活性分子或生长因子,进一步提升成骨细胞活性和矿化能力[28]。

2.4.3. 生物相容性与安全性

纳米纤维的生物相容性主要取决于其材料成分和降解产物。PLA、PCL 等生物降解聚合物在体内会分解为较为安全的产物，一般不会导致免疫排斥。但是，为了提高安全性，还需要优化纤维的降解速度和力学属性。

2.4.4. 应用实例

纳米纤维在骨缺损修复上有很多应用。PLGA 纳米纤维支架经常被用来填补骨缺损，它有良好的生物相容性和力学性能。此外，把 PLGA 与 HA 结合，可以制备复合纳米纤维支架，在动物实验中展现了优异的骨再生功能[29]。

例如，刘勇等人研究了 PDA/OGP 功能化的 PLLA 纳米纤维支架(PLLA-PDA-OGP)，发现它在体内植入后能明显加快骨愈合速度并提高骨密度[30]。

纳米纤维因为它们独特的物理化学性质和很好的生物相容性，在骨组织工程里有广泛的应用潜力。通过更多的研究与开发，纳米纤维可能在未来的骨生物力学研究和临床应用中发挥更重要的作用，为骨缺损修复提供更有效的解决方案。

3. 纳米骨生物材料对骨生物力学可能的影响机制

纳米骨生物材料有特殊的物理化学特性，它们能明显增强骨的生物力学性能，所以在骨组织工程和再生医学中有重要作用。它们通过细胞内和细胞外机制来提升骨的强度、刚度和韧性，包括促进细胞增殖与分化、改善材料的力学性能和增强骨 - 材料界面结合。

3.1. 细胞内机制

促进细胞增殖与分化

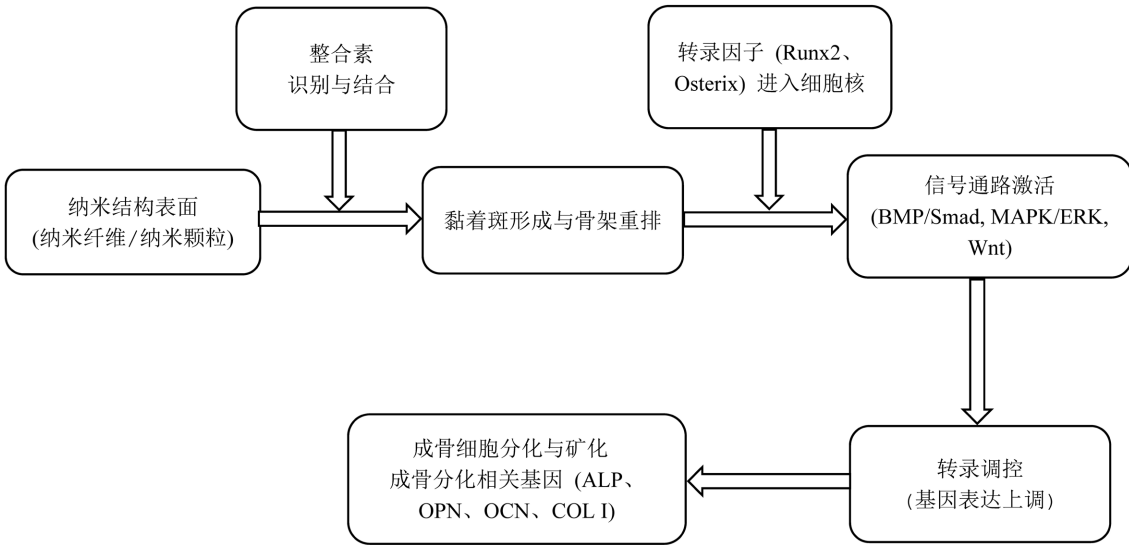


Figure 2. Mechanism roadmap of nanostructures in osteogenic differentiation
图 2. 纳米结构在成骨分化中的机制路线图

纳米材料可以提供合适的微环境，刺激成骨细胞增殖和分化，所以能提升骨的生物力学性能[31]。它们有较大的比表面积和表面能，所以能更有效地与生物分子和细胞相互作用。这些高活性表面可以吸附更多蛋白质和生长因子，从而促进细胞粘附和增殖(如图 2)。

1) 调控细胞信号通路：纳米材料会与细胞表面受体互相作用，激活细胞内信号通路，比如 Wnt/ β -catenin、BMP/Smad 和 MAPK 信号通路，这些通路在骨形成和修复中很关键。例如，nHA 可与成骨细胞膜上的整合素受体结合，激活下游信号，促进成骨细胞分化和矿化[31]。

2) 形貌效应：纳米材料的形貌(尺寸、形状、粗糙度)会显著影响细胞行为。有研究显示，小一些的纳米颗粒更能促进成骨细胞粘附和增殖，而较大的颗粒有时会干扰细胞的正常功能[32]。

3.2. 细胞外机制

3.2.1. 改善材料的力学性能

纳米材料有高强度和高模量，所以能显著增强复合材料的整体力学性能。

1) 力学性能提升：例如，碳纳米管(CNTs)和石墨烯有极高的弹性模量和抗拉强度，复合到聚合物或陶瓷基体时，就能大幅提高材料的强度、刚度和耐磨性。主要原因是纳米材料与基体材料之间有强界面结合和应力转移[33]。

2) 弹性模量和断裂韧性：当加入纳米材料时，复合材料的弹性模量会提高，断裂韧性也增强，这样材料在复杂负载下会有更好的抗疲劳能力。例如，含氧化石墨烯的羟基磷灰石复合材料在力学测试中表现出很好的抗压强度和韧性[5]。

3) 应力转移和分散：纳米材料能在复合材料中有效分散应力，减少局部应力集中，所以能延长材料寿命[32]。

3.2.2. 增强骨 - 材料界面结合

骨 - 材料界面的结合强度对植入物的长期稳定性非常重要。纳米材料能通过多种方式加强这个界面结合，从而提高植入物的生物力学性能[34]。

1) 表面化学修饰：纳米材料的表面可以进行化学修饰，引入羟基、羧基等功能基团，这些基团会与骨基质中的钙离子和磷酸根离子结合，促进生物矿化，从而加强骨 - 材料界面的结合力。这种修饰能提高植入物的初始固定性和长期稳定性[35]。

2) 生物活性涂层：纳米材料常用来制成生物活性涂层，以改善植入物表面的生物相容性和骨结合能力。比如，nHA 涂层可用溶胶 - 凝胶方法均匀覆盖在钛合金表面，明显提高骨与植入物的界面结合强度[27]。

3.2.3. 电刺激和生物活性因子递送

纳米材料的导电性和载药能力能用来设计功能化植入物，从而促进骨组织再生。

1) 电刺激引导的骨再生：碳纳米管和石墨烯具有高导电性，所以可用于电刺激引导的骨再生。有研究显示，电刺激能促进成骨细胞增殖和分化，加速骨再生[21]。

2) 生物活性因子的递送：纳米材料的高比表面积和多孔结构能让它们作为生物活性因子的载体，实现生长因子或药物的控释，从而增强骨再生效果[35]。例如，氧化石墨烯可负载骨形态发生蛋白(BMP)，在骨缺损部位进行长效释放，促进骨再生[22]。

3.2.4. 免疫调节作用

纳米材料还能通过调控免疫反应来促进骨愈合。一些研究指出，有些纳米材料会调控巨噬细胞的极化状态，减少炎症，从而帮助组织修复。

免疫微环境的改善：功能化纳米材料会调节免疫细胞活动，抑制过度炎症，为骨再生提供合适的微环境。比如，功能化碳纳米管能减少促炎因子的释放，降低植入物周围的炎症水平[36]。

因此，纳米骨生物材料通过多条途径提升骨的生物力学性能，包括促进细胞增殖和分化、增强材料

力学性能、加强骨-材料界面结合、电刺激和药物递送以及调控免疫反应。这些综合作用让纳米材料在骨组织工程中具备巨大应用潜力，也为未来的临床研究提供了关键理论基础和技术支持。

4. 研究进展与未来发展方向

近些年，纳米骨生物材料在骨组织工程中的研究取得了明显进展。因为材料科学、生物技术和纳米技术发展迅速，纳米材料在骨修复中的前景越发广阔。下面将讨论纳米骨生物材料的最新研究进展以及它们在临床应用中的潜力和挑战。

4.1. 当前研究进展

4.1.1. 纳米材料的多功能化

多功能化是近年纳米骨生物材料的研究重点。研究人员通过化学修饰和表面功能化来赋予纳米材料更多生物活性。比如，在纳米材料表面添加生长因子或抗菌肽，可以提升它们的成骨诱导能力和抗感染性能。

1) 生长因子结合：有研究显示，纳米材料负载生长因子(如 BMP-2、TGF- β)的复合支架可以实现可控释放，从而显著提高骨缺损区域的成骨活性[37]。

2) 抗菌性能的提升：氧化石墨烯(GO)等纳米材料已被证明有良好抗菌特性，可以抑制常见病原菌的生长，降低植入物相关的感染风险[38]。

4.1.2. 智能材料的开发

智能纳米材料也是骨组织工程的重要研究方向。这些材料会对外部刺激(温度、pH、电场等)做出反应并产生功能性变化，所以能在复杂的生物环境中执行多种作用。

1) 温敏材料：温度响应材料能根据环境温度的变化来控制药物释放或材料形态变化。这类智能材料在骨再生中有很潜力，因为它们可提供动态支持和刺激[39]。

2) 电导材料：导电聚合物与纳米材料(如碳纳米管、石墨烯)结合后，可在电刺激下促进骨再生，并帮助成骨细胞增殖与分化。

4.1.3. 3D 打印与个性化医疗

3D 打印技术的进步让个性化纳米复合材料的制备变得可行。它能精确控制支架的宏观和微观结构，满足不同患者的特定需求。

1) 个性化支架：通过 3D 打印，研究人员能根据骨缺损的形状和大小制作精确匹配的支架。这种定制化方案能显著提高治疗效果[40]。

2) 复杂结构的实现：3D 打印还能制造复杂的多孔结构，优化细胞附着和生长环境，从而促进组织愈合和整合[3]。

4.2. 未来发展方向

纳米骨生物材料在骨组织工程中已有显著进展，但还有许多问题需继续研究和改进。未来可能需要在这些方向上努力：

4.2.1. 多功能化与智能化设计

今后的研究要专注于多功能化和智能化的纳米骨生物材料。它们要提供骨修复所需的力学支持，也要能在生理条件下对温度、pH 或电场等外界刺激做出反应[40]。比如，可以研发能控释药物或生物因子的智能材料，以提高骨组织再生效率。并且，像石墨烯或碳纳米管等导电材料能通过电刺激加快骨再生，所以未来要关注它们与生物电信号的结合应用。

4.2.2. 3D 打印与个性化医疗的整合

3D 打印在骨组织工程中潜力很大, 今后应把纳米材料与 3D 打印结合, 制备个性化骨修复材料。这样可以通过 3D 打印精准控制材料的微结构和整体形状, 满足每位患者的解剖需求。尤其对复杂的骨缺损修复, 个性化打印的纳米复合支架会带来更好的组织整合和力学支持[41]。

4.2.3. 长期安全性与生物降解性研究

虽然纳米材料在短期实验中表现出良好的生物相容性, 但今后的研究要深入探讨它们在体内的长期安全性和降解行为。材料降解后会产生无毒物质, 能被机体代谢, 避免持久的炎症或毒性。对碳纳米管或石墨烯等可能有毒性的材料, 未来要重点改进表面修饰和功能化, 减少或避免毒性风险。

4.2.4. 环境友好型材料的开发

因为环保意识不断增强, 未来应关注绿色可持续的纳米骨生物材料。这可能包括使用可再生资源制备材料, 或研发完全可生物降解的材料, 以减少对环境的影响[42]。

4.2.5. 临床转化与标准化

加快实验室成果向临床应用转化也是重要方向。需要建立严格的材料标准和质量控制体系, 保证纳米材料的安全性和有效性。同时, 要进行大规模临床试验验证新材料的实用效果, 并且要开发符合法规的生产工艺, 实现经济且大规模的生产。

5. 讨论

本文讨论了多种纳米骨生物材料在骨缺损修复中的应用及对骨生物力学性能的影响。我们分析了 nHA、CNTs、石墨烯及其衍生物等材料, 结果表明它们在增强骨组织再生和骨材料力学性能方面有明显优势。

首先, nHA 与天然骨矿物成分类似, 所以在骨修复中表现出很好的生物相容性和生物活性。体外和体内研究都显示, nHA 能有效刺激成骨细胞增殖和分化, 并在骨缺损区形成新骨。但 nHA 的机械性能偏弱, 所以常与聚合物或其他材料复合, 以提高力学性能。

CNTs 有高强度、高弹性模量和导电性, 所以是提升骨材料力学性能的理想材料。它们能明显提高复合材料的强度和韧性, 并通过电刺激帮助骨再生。但 CNTs 的生物相容性和潜在毒性还需继续研究, 才能保证临床安全。

石墨烯及其衍生物有很好的机械性能和生物活性, 在骨组织工程中有巨大潜力。研究显示石墨烯能提高复合材料的力学性能, 也能促进成骨细胞增殖和分化。但石墨烯的生物安全性是一个难题, 尤其在高浓度时可能引起细胞毒性和炎症反应。

纳米纤维也因其特殊的物理化学性质, 在骨组织工程中显示出很大潜力。电纺技术制备的纳米纤维支架有高比表面积、良好孔隙结构和可调的力学性能。这让它们可模拟天然细胞外基质, 为细胞附着、增殖和分化提供有利环境, 从而促进骨再生。不过, 纳米纤维的力学性能往往不足以单独支撑骨再生时所需的负荷, 尤其在大面积或高负载的骨缺损时, 纳米纤维可能无法提供足够支撑, 这就限制了它的应用范围。

虽然纳米生物材料在实验中表现出很大潜力, 但它们的临床应用还面临许多挑战。首先, 材料的生物相容性和长期稳定性需要更严格的体内外验证。然后, 材料的降解速度要和骨再生速度相匹配, 避免过快或过慢降解。另一个问题是制造工艺和成本, 这直接影响临床使用。未来研究应重点改进材料的物理化学性质, 研发多功能、智能化的纳米复合材料, 并探讨它们在个性化医疗中的应用潜力。

总之, 纳米骨生物材料在骨组织工程中有很大大应用前景, 但若想广泛临床应用, 还必须在生物相容性、安全性、机械性能和制造工艺等方面继续深入研究和改进。这些努力将为未来骨缺损修复和再生医学的发展提供重要支持。

6. 结论

纳米骨生物材料在骨组织工程领域进展迅速, 并在强化骨生物力学性能和促进骨再生方面展示了巨大潜力。但想让它们被广泛用于临床, 还要克服技术和伦理方面的多重挑战。依靠多学科合作和技术创新, 纳米材料在未来骨缺损修复中有望发挥更大作用, 为患者带来更安全和高效的治疗方案。

基金项目

青海省创新平台建设专项“基 3D 打印的数字化骨科精准医疗创新服务平台建设”(2020-ZJ-T08)。

参考文献

- [1] 陈鹏. 纳米羟基磷灰石复合胶原/聚乳酸材料应用于骨组织工程的实验研究[D]: [博士学位论文]. 西安: 第四军医大学, 2006.
- [2] Dubey, S., Mishra, R., Roy, P. and Singh, R.P. (2021) 3-D Macro/Microporous-Nanofibrous Bacterial Cellulose Scaffolds Seeded with BMP-2 Preconditioned Mesenchymal Stem Cells Exhibit Remarkable Potential for Bone Tissue Engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*, **167**, 934-946. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.049>
- [3] Paris, J.L., Lafuente-Gómez, N., Cabañas, M.V., Román, J., Peña, J. and Vallet-Regí, M. (2019) Fabrication of a Nanoparticle-Containing 3D Porous Bone Scaffold with Proangiogenic and Antibacterial Properties. *Acta Biomaterialia*, **86**, 441-449. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.01.013>
- [4] 吕家益, 姚庆强, 朱颐申. 碳纳米管在组织工程修复中的作用与优势[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(25): 4093-4100.
- [5] 常新代, 孙苏静, 彭东新, 等. 石墨烯及其衍生物在骨组织工程中的研究进展[J]. 临床输血与检验, 2024, 26(1): 136-144.
- [6] 郑惟嘉, 王晓燕, 白臻祖, 等. 静电纺丝制备的纳米纤维在骨组织工程中的应用[J]. 云南化工, 2022, 49(9): 1-5.
- [7] 朱昕妍, 靳牧涵, 严菁菁, 等. MXene 纳米材料在生物医学应用中促成骨的机制研究[J]. 口腔医学, 2024, 44(1): 75-80.
- [8] 翟洋, 吴娟英, 杨艳艳, 等. 纳米晶胶原基骨材料的应用效果分析[J]. 粘接, 2022, 49(10): 81-85.
- [9] 唐荣平. 碳纳米管基复合材料的制备及在 PMMA 骨水泥中的应用研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 西南交通大学, 2018.
- [10] 高筱萌, 高海. 生物纳米材料在骨组织工程中的研究进展[J]. 口腔医学研究, 2019, 35(6): 524-526.
- [11] 齐军强, 王浩田, 肖冰, 等. 羟基磷灰石/聚合物骨修复材料的特性及问题[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(10): 1592-1598.
- [12] 刘岩, 郑雪新. 3D 打印聚乳酸-纳米羟基磷灰石/壳聚糖/多西环素抗菌支架的性能[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(22): 3532-3538.
- [13] Kargozar, S., Mollazadeh, S., Kermani, F., Webster, T.J., Nazarnezhad, S., Hamzehlou, S., *et al.* (2022) Hydroxyapatite Nanoparticles for Improved Cancer Theranostics. *Journal of Functional Biomaterials*, **13**, Article 100. <https://doi.org/10.3390/jfb13030100>
- [14] 陈晨. nHA/PLA 复合材料促进兔牙槽骨缺损修复的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2023.
- [15] Saito, N., Usui, Y., Aoki, K., Narita, N., Shimizu, M., Ogiwara, N., *et al.* (2008) Carbon Nanotubes for Biomaterials in Contact with Bone. *Current Medicinal Chemistry*, **15**, 523-527. <https://doi.org/10.2174/092986708783503140>
- [16] Shuai, C., Liu, T., Gao, C., Feng, P. and Peng, S. (2014) Mechanical Reinforcement of Diopside Bone Scaffolds with Carbon Nanotubes. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 19319-19329. <https://doi.org/10.3390/ijms151019319>
- [17] 贾世博. 碳纳米管/聚乳酸复合材料的结构优化与性能调控[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西安工业大学, 2024.

- [18] de Moura, N.K., Martins, E.F., Oliveira, R.L.M.S., de Brito Siqueira, I.A.W., Machado, J.P.B., Esposito, E., *et al.* (2020) Synergistic Effect of Adding Bioglass and Carbon Nanotubes on Poly (Lactic Acid) Porous Membranes for Guided Bone Regeneration. *Materials Science and Engineering: C*, **117**, 111327. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111327>
- [19] Dubey, R., Dutta, D., Sarkar, A. and Chattopadhyay, P. (2021) Functionalized Carbon Nanotubes: Synthesis, Properties and Applications in Water Purification, Drug Delivery, and Material and Biomedical Sciences. *Nanoscale Advances*, **3**, 5722-5744. <https://doi.org/10.1039/d1na00293g>
- [20] Lemos, R., Maia, F.R., Ribeiro, V.P., Costa, J.B., Coutinho, P.J.G., Reis, R.L., *et al.* (2021) Carbon Nanotube-Reinforced Cell-Derived Matrix-Silk Fibroin Hierarchical Scaffolds for Bone Tissue Engineering Applications. *Journal of Materials Chemistry B*, **9**, 9561-9574. <https://doi.org/10.1039/d1tb01972d>
- [21] Maho, A., Linden, S., Arnould, C., Detriche, S., Delhalle, J. and Mekhalif, Z. (2012) Tantalum Oxide/Carbon Nanotubes Composite Coatings on Titanium, and Their Functionalization with Organophosphonic Molecular Films: A High Quality Scaffold for Hydroxyapatite Growth. *Journal of Colloid and Interface Science*, **371**, 150-158. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.12.066>
- [22] 纪玉洁, 秦汉, 向学熔. 氧化石墨烯在骨组织工程中的应用[J]. 中国生物工程杂志, 2023, 43(4): 71-78.
- [23] Wang, P., Yu, T., Lv, Q., Li, S., Ma, X., Yang, G., *et al.* (2019) Fabrication of Hydroxyapatite/Hydrophilic Graphene Composites and Their Modulation to Cell Behavior toward Bone Reconstruction Engineering. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **173**, 512-520. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.10.027>
- [24] 刘天泽. 石墨烯衍生物在促成骨方面的决定因素[J]. 广东化工, 2023, 50(3): 113-115.
- [25] Fei, F., Yao, H., Wang, Y. and Wei, J. (2023) Graphene Oxide/Rhphth(1-34)/Polylactide Composite Nanofibrous Scaffold for Bone Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 5799. <https://doi.org/10.3390/ijms24065799>
- [26] 刘明月. 含硅/镁复合纳米纤维材料的制备及应用用于皮肤/骨组织再生的研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 东华大学, 2022.
- [27] Pontremoli, C., Izquierdo-Barba, I., Montalbano, G., Vallet-Regi, M., Vitale-Brovarone, C. and Fiorilli, S. (2020) Strontium-Releasing Mesoporous Bioactive Glasses with Anti-Adhesive Zwitterionic Surface as Advanced Biomaterials for Bone Tissue Regeneration. *Journal of Colloid and Interface Science*, **563**, 92-103. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.12.047>
- [28] 陈冬冬, 郑竑. 聚合物纳米纤维-多孔镁合金双层支架的构建及对成骨细胞活性的影响[J]. 福建医药杂志, 2020, 42(3): 20-23.
- [29] Babilotte, J., Martin, B., Guduric, V., Bareille, R., Agniel, R., Roques, S., *et al.* (2021) Development and Characterization of a PLGA-HA Composite Material to Fabricate 3D-Printed Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Materials Science and Engineering: C*, **118**, Article ID: 111334. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111334>
- [30] 刘勇. 聚多巴胺/成骨生长肽功能化的纳米纤维支架的构建及其成骨性能研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [31] Jones, A.D., Mi, G. and Webster, T.J. (2019) A Status Report on FDA Approval of Medical Devices Containing Nanostructured Materials. *Trends in Biotechnology*, **37**, 117-120. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.06.003>
- [32] 廖建国, 李艳群, 段星泽, 等. 纳米羟基磷灰石/聚合物复合骨修复材料[J]. 化学进展, 2015, 27(z1): 220-228.
- [33] Cross, L.M., Thakur, A., Jalili, N.A., Detamore, M. and Gaharwar, A.K. (2016) Nanoengineered Biomaterials for Repair and Regeneration of Orthopedic Tissue Interfaces. *Acta Biomaterialia*, **42**, 2-17. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.06.023>
- [34] 张翔. 纳米羟基磷灰石增强聚酰胺 66 骨修复复合材料的结构和性能研究[D]: [博士学位论文]. 成都: 四川大学, 2006.
- [35] 嵇伟平, 韩培, 蒋垚. 纳米骨植入材料表面结构及作用机制研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2007(2): 125-127.
- [36] 青涛林. 雷公藤红素对多壁碳纳米管致肺炎症的抑制作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军海军军医大学, 2023.
- [37] 雷婧诗. 生长因子纳米载体的合成及负载释放功能的实验研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 同济大学, 2022.
- [38] 李邦森, 朱文雅, 尹非凡, 等. 氧化石墨烯表面接枝抗菌聚合物的研究[J]. 海南师范大学学报(自然科学版). 2024, 37(3): 286-291.
- [39] 楚晨, 宗倩, 寻兴祥, 等. 温敏性 bFGF/Dex 脂质体-水凝胶复合支架的神经化骨再生评价[J]. 中国口腔颌面外科杂志. 2024, 22(4): 322-328.

-
- [40] Feng, P., Liu, L., Yang, F., Min, R., Wu, P. and Shuai, C. (2024) Shape/Properties Collaborative Intelligent Manufacturing of Artificial Bone Scaffold: Structural Design and Additive Manufacturing Process. *Biofabrication*, **17**, Article ID: 012005. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ad905f>
- [41] Alzoubi, L., Aljabali, A.A.A. and Tambuwala, M.M. (2023) Empowering Precision Medicine: The Impact of 3D Printing on Personalized Therapeutic. *AAPS PharmSciTech*, **24**, Article No. 228. <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02682-w>
- [42] Zhang, X., Ding, J., Chen, H., Fu, H. and Xu, J. (2024) Superhydrophobic and Environmentally Friendly Bovine Bone Biomass Based Cellulose Membrane for Oil-Water Separation. *International Journal of Biological Macromolecules*, **280**, Article ID: 135677. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135677>