电纺丝纳米纤维支架在骨缺损修复中的应用研究进展

赵浩然[1] 马泽宇[1] 周士博[1] 白晓亮[2]

1.承德医学院 河北 承德 067000

2.保定市第一中心医院 河北 保定 071000

【摘 要】：骨缺损是骨科临床常见的难题，自体骨与异体骨移植各有局限，骨组织工程为骨缺损修复提供了新思路。电纺丝技术可制备直径从数十纳米到数微米的连续纤维，其结构高度模拟天然骨细胞外基质，已成为骨修复支架研究的热点。本文综述了电纺丝技术的原理与优势、电纺丝支架的材料体系（天然高分子、合成高分子及复合材料）、载药/生长因子缓释与压电/磁电等功能化策略，以及其在骨缺损修复中的研究进展与临床转化现状，并针对临床应用中存在的力学强度不足、降解速率难控、规模化制备困难等问题进行讨论，以期为骨缺损的临床治疗提供参考。

【关键词】：骨缺损；电纺丝；纤维支架；骨组织工程；骨修复

DOI:10.12417/2705-098X.26.20.074

1 引言

骨缺损可由创伤、肿瘤切除、感染、先天性畸形及人工关节翻修等多种原因造成，是骨科临床常见难题。随着高能量暴力损伤增多、人口老龄化加剧，骨缺损发生率呈上升趋势。超过临界尺寸的骨缺损无法依靠自身愈合，常引发骨不连、畸形愈合甚至肢体功能障碍，严重影响患者生活质量，也带来沉重经济负担。目前临床常用修复手段包括自体骨移植、异体骨移植和人工骨替代材料：自体骨移植是临床“金标准”，但存在供区有限、供区并发症等问题；异体骨移植供量充足，但存在免疫排斥、疾病传播风险；人工骨替代材料的生物活性和降解匹配性仍有不足。因此，研发替代传统植骨方式的新型修复材料具有重要临床价值。

骨组织工程的核心思路是构建能够模拟天然骨细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的微环境，为细胞的黏附、增殖和成骨分化提供支撑，同时引导新骨组织长入[4]。理想的骨修复支架应具备良好的生物相容性、合适的孔径与孔隙率、与新骨生长速率相匹配的降解性能以及足够的力学强度[5]。近年来，静电纺丝（electrospinning，简称电纺丝）技术因其能够制备与天然胶原纤维尺度相近的连续纳米纤维，在骨组织工程领域受到广泛关注[6-7]。

2 电纺丝技术的原理与优势

电纺丝是一种利用高压静电场制备连续纤维的加工技术。其基本原理是：将高分子溶液或熔体通过微量泵输送至喷头，在喷头与接收装置之间施加数千至数万伏的高压电场，液滴在电场力作用下形成泰勒锥并克服表面张力，喷射出带电射流；射流在飞行过程中溶剂挥发、被拉伸变细，最终在接收装置上沉积为无纺布状的纤维膜[6]。通过调节电压、流速、接收距离、溶液浓度及环境温湿度等参数，可对纤维直径、取向和形貌进行调控[8]。

与传统支架制备方法相比，电纺丝支架用于骨修复具有以下优势：（1）纤维直径从数十纳米至数微米，与天然骨 ECM 中的胶原纤维尺度相当，可有效模拟骨组织的微观结构，有利于细胞的黏附和铺展[7]；（2）比表面积大、孔隙率高，便于营养物质交换和代谢产物排出[9]；（3）工艺简单、成本较低、材料适用范围广，天然高分子、合成高分子及无机－有机复合材料均可用于电纺[10]；（4）可通过同轴电纺、共混电纺等方式负载药物或生长因子，实现局部缓释[11]。电纺丝骨修复支架的制备流程与作用机制见图 1。

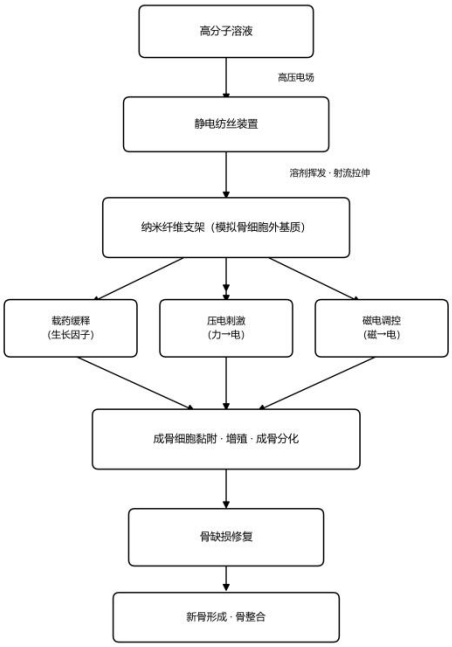


图 1 电纺丝骨修复支架的制备流程与作用机制示意图

Fig.1 Schematic illustration of the fabrication process and mechanism of electrospun scaffolds for bone repair

3 电纺丝支架的材料体系

（1）天然高分子材料天然高分子如胶原、明胶、壳聚糖、丝素蛋白和海藻酸钠等，因含有细胞识别位点和可被酶降解的

特性，具有优良的生物相容性，有利于细胞黏附和成骨分化[10,12]。其中壳聚糖还具有一定的抗菌活性，丝素蛋白则具有优良的力学性能和缓慢的降解速率，海藻酸钠易与钙离子交联形成凝胶。Ranganathan 等[12]系统综述了明胶基电纺及冻干支架在骨组织工程中的应用，指出通过戊二醛、碳二亚胺等交联处理可调控其降解速率和力学性能。Hu 等[13]制备的明胶-壳聚糖复合引导骨再生膜兼具促成骨和促血管生成功能。

（2）合成高分子材料聚乳酸（PLA）、聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA）、聚己内酯（PCL）以及聚偏氟乙烯（PVDF）及其共聚物等合成高分子，具有良好的力学性能和可调控的降解速率，是电纺丝支架的常用基体材料[7,14]。其中，聚偏氟乙烯-三氟乙烯共聚物［P(VDF-TrFE)］因具有压电性，可模拟骨组织的电生理微环境，近年来受到越来越多的关注[15]。

（3）复合材料将羟基磷灰石、β-磷酸三钙、生物活性玻璃等无机成分引入高分子电纺纤维，可同时改善支架的力学性能、生物活性和骨传导性[5,16]。研究表明，羟基磷灰石与聚己内酯复合的电纺支架在模拟体液中可诱导类骨磷灰石沉积，显著促进成骨细胞的黏附和矿化[16]。三类材料体系的性能特点比较见表 1。

表 1 电纺丝骨修复支架主要材料体系的性能比较

Tab.1 Comparison of the main material systems of electrospun scaffolds for bone repair

材料类型	代表材料	优势	不足
天然高分子	胶原、明胶、壳聚糖、丝素蛋白、海藻酸钠	生物相容性好；含细胞识别位点；可酶降解	力学强度低；批次稳定性差；降解过快
合成高分子	PLA、PLGA、PCL、PVDF、P(VDF-TrFE)	力学性能好；降解速率可调控；可规模化	生物活性不足；降解产物可能偏酸
复合材料	PCL/羟基磷灰石、P(VDF-TrFE)/$BaTiO_3$	力学与生物活性兼顾；骨传导性好	制备工艺复杂；界面结合有待优化

4 电纺丝支架的功能化策略

（1）载药与生长因子缓释传统共混电纺将药物直接溶解于纺丝液中，操作简便，但在体内易出现初期暴释现象，导致药物快速释放、难以维持长期有效浓度[11]。为解决这一问题，研究者发展了多种缓释策略。Duan 等[17]将负载骨形态发生蛋白-2（BMP-2）的壳聚糖纳米微球嵌入聚己内酯电纺纤维中，形成“球中纤维”的双重缓释体系，显著降低了 BMP-2 的初期暴释量，使 MC3T3-E1 细胞的碱性磷酸酶（ALP）、I型胶原和骨钙素表达明显上调。Lin 等[18]采用类似策略实现阿司匹林（早期抗炎）与阿巴洛肽（长期促成骨）的时序性双药释放。Chen 等[19]则通过聚多巴胺涂层将 BMP-2 共价固定于压电电纺膜表面，实现了生长因子的持续呈现。Cheng 等[20]综述指出，同轴电纺与多针电纺平台的发展使生长因子、药物和细胞的时空可控释放成为可能。

（2）压电与磁电功能化骨组织本身具有压电性，在力学刺激下可产生电信号，参与调控骨的生长与改建[15]。基于这一特性，研究者将具有压电性能的材料引入电纺支架，以模拟骨的力－电耦合微环境，实现“力—电—细胞”信号的耦合调控。Szewczyk 等[21]发现电纺聚偏氟乙烯纤维的表面电位越高，成骨细胞增殖和胶原矿化越明显，提示表面电荷在调控细胞行为中发挥重要作用。在 P（VDF-TrFE）基体中掺入钛酸钡（$BaTiO_3$）等压电陶瓷颗粒，可进一步提高支架的压电输出和生物活性，并在兔、大鼠等动物模型中验证了其促骨修复效果[22-23]。此外，将四氧化三铁、铁酸钴等磁性纳米颗粒掺入压电高分子基体，可构建磁电复合支架：在外加磁场作用下，磁性颗粒发生磁致伸缩，并将应力传递给压电基体产生电荷，从而实现无线、非接触式的电刺激调控[24-25]。电纺丝支架的主要功能化策略见表 2。

表 2 电纺丝骨修复支架的主要功能化策略

Tab.2 Main functionalization strategies of electrospun scaffolds for bone repair

功能化策略	主要实现方式	作用与效果	代表研究
载药/生长因子缓释	共混电纺、同轴电纺、纳米微球嵌入	局部缓释生长因子或药物，促进成骨和血管生成	Duan[17]、Lin[18]
压电功能化	掺入钛酸钡、氧化锌等压电陶瓷颗粒	模拟骨力－电微环境，促进细胞黏附和成骨分化	Szewczyk[21]、Gimenes[23]
磁电功能化	磁性纳米颗粒与压电基体复合	外加磁场下无线调控电刺激，实现微创治疗	Liu[24]、苏之文[25]

5 骨缺损修复中的应用与转化进展

细胞实验方面，多项研究表明电纺丝支架能够有效促进成骨细胞的黏附、增殖和成骨分化。适度的纤维取向有利于细胞沿特定方向排列，而随机纤维则提供更大的黏附面积，二者成骨效果各有优势[26]。程鸣威等[27]发现极化 P（VDF-TrFE）膜可促进大鼠骨髓间充质干细胞的成骨分化，其碱性磷酸酶活性在 10μmol/L 药物浓度时最佳。

动物实验方面，电纺丝支架已在多种骨缺损模型中显示出修复潜力。张学慧等[28]将钛酸钡/聚偏氟乙烯-三氟乙烯涂层应用于钛植入体表面，兔胫骨植入实验显示 4 周时涂层材料与新

骨结合紧密，骨结合率明显高于对照组。Liu 等[24]报道的磁电复合膜在大鼠颅骨缺损中仅需外加磁场刺激即可显著促进骨再生，为该类材料的体内应用提供了重要证据。

临床转化方面，目前电纺丝骨修复支架大多仍处于临床前研究阶段。骨缺损修复中的应用与转化进展可尝试用于牙槽骨缺损的修复；在脊柱融合和关节置换翻修中，该类材料也被用作植骨材料的辅助或替代。制约这些材料临床转化、规模化应用的因素主要包括：支架的力学强度难以匹配承重骨的要求、降解速率与骨再生速率难以精确匹配、规模化生产和灭菌工艺的标准化，以及相关法规审批路径的明确等[5,9]。

6 存在的问题与挑战

尽管电纺丝支架在骨修复研究中取得了诸多进展，但依然存在一些问题。

第一，力学强度不足，电纺纤维膜通常为二维薄膜结构，抗压和抗剪切能力较弱，难以直接用于承重部位的骨缺损修复[9]。

第二，降解速率与降解产物的安全性，合成高分子的降解产物可能引起局部酸性环境，影响细胞活性和新骨形成，其降解速率与骨再生速率的匹配仍需深入研究[5]。

第三，孔隙尺度与细胞浸润，电纺纤维的纤维间隙通常在数微米以下，不利于成骨细胞的深入浸润和血管长入，常需与其他成形技术（如 3D 打印）结合以构建多级孔隙结构[10,29]。

第四，生物安全性，掺入的压电或磁性纳米颗粒在体内的代谢和潜在毒性还需要系统化长时间评价[25]。

第五，标准化与规模化。实验室规模的制备条件难以直接放大到工业化生产，产品的批次一致性和质量控制存在挑战[5]。

7 展望

随着材料科学、生物医学工程与临床医学的交叉融合，电纺丝骨修复支架的研究正朝着多功能化、智能化和个性化方向发展。未来的研究重点可能包括以下几个方面：

（1）构建兼具力学支撑与生物活性的复合支架，通过多级结构设计匹配不同部位骨组织的力学需求[5]。

（2）发展外场（如磁场、超声）响应的智能支架，实现无需植入电源的无线、按需电刺激[24]。

（3）整合载药缓释、电刺激与免疫调节等多种功能，实现骨修复过程中的时序性调控[20]。

（4）结合 3D 打印等技术实现解剖形态个性化的支架定制，满足复杂骨缺损的修复需求[29]。

（5）在完成充分的临床前安全性评价基础上，稳步推进临床转化研究。相信随着相关技术的不断进步，电纺丝支架有望为骨缺损的临床治疗提供更安全、更有效的新选择。

8 结语

电纺丝技术可制备模拟天然骨细胞外基质的支架，用于骨缺损修复，在材料选择、结构调控、功能化修饰方面优势显著，在细胞、动物实验中展现出良好的促骨修复潜力。但力学性能、降解调控、生物安全性和规模化生产等问题仍是其临床应用的关键瓶颈，通过多学科交叉协作与系统研究，电纺丝骨修复支架有望早日实现临床转化。

参考文献：

[1] 王坤正,党晓谦.骨组织工程学[M].北京:人民卫生出版社,2018:1-15.

[2] Dimitriou R,Jones E,McGonagle D,et al.Bone regeneration:current concepts and future directions[J].BMC Medicine,2011,9:66.

[3] 李大鹏,张长青.骨缺损修复材料的研究进展[J].中华创伤骨科杂志,2019,21(8):728-732.

[4] Langer R,Vacanti J P.Tissue engineering[J].Science,1993,260(5110):920-926.

[5] Abdelaziz A G,Nageh H,Abdo S M,et al.A review of 3D polymeric scaffolds for bone tissue engineering[J].Bioengineering,2023,10(2):204.

[6] 宋金鹏,徐卫林.静电纺丝技术及其在生物医用材料中的应用[J].高分子通报,2020(5):1-10.

[7] 方超,张春雷.静电纺丝纳米纤维在骨组织工程中的应用研究进展[J].中国组织工程研究,2023,27(16):2589-2595.

[8] He Z,Rault F,Lewandowski M,et al.Electrospun PVDF nanofibers for piezoelectric applications[J].Polymers,2021,13(2):174.

[9] Khot I B,Surve C R,Kamble P R,et al.Pioneering bone regeneration:a review of cutting-edge scaffolds in tissue engineering[J].Engineered Regeneration,2024,5(3):371-393.

[10] Anjum S,Rahman F,Pandey P,et al.Electrospun biomimetic nanofibrous scaffolds:a promising prospect for bone tissue engineering and regenerative medicine[J].International Journal of Molecular Sciences,2022,23(16):9206.

[11] Li X,Liu Y,Chen W,et al.Electrospun fibers control drug delivery for tissue regeneration and cancer therapy[J].Advanced Fiber Materials,2022,4(6):1375-1413.

[12] Ranganathan S,Balagangadharan K,Selvamurugan N.Gelatin-based electrospun and lyophilized scaffolds with nano scale feature for bone tissue engineering application:review[J].Journal of Biomaterials Science,Polymer Edition,2022,33(10):1306-1332.

[13] Hu X F,He Y Z,Tong Y M,et al.Fabrication and characterization of a multi-functional GBR membrane of gelatin-chitosan for osteogenesis and angiogenesis[J].International Journal of Biological Macromolecules,2024,266(Pt 2):130978.

[14] 张婷芳,刘志远,张瑜,等.组织工程支架材料及制备方法研究现状[J].橡塑技术与装备,2022,48(3):20-24.

[15] 唐昊天,廖荣东,田京.压电材料修复骨缺损的应用及设计思路[J].中国组织工程研究,2023,27(7):1117-1125.

[16] Barbosa F,Garrudo F F F,Alberte P S,et al.Hydroxyapatite-filled osteoinductive and piezoelectric nanofibers for bone tissue engineering[J].Advanced Healthcare Materials,2024,13(2):2301419.

[17] Duan Z,Zhang F,Li Q,et al.Effect of dual sustained-release nanofiber scaffolds embedded with BMP-2 protein nanospheres on the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 cells[J].Journal of Biomedical Materials Research Part A,2022,110(9):
1531-1543.

[18] Lin Z,Xiong Y,Meng W,et al.Electrospun nanofibers containing chitosan-stabilized bovine serum albumin nanoparticles for bone regeneration[J].Colloids and Surfaces B:Biointerfaces,2022,217:112674.

[19] Chen X,Wu P,Rousseas M,et al.Polydopamine-mediated immobilization of BMP-2 onto electrospun nanofibers enhances bone regeneration[J].Nanotechnology,2024,35(32):325101.

[20] Cheng L,Wang T,Zhu J,et al.Multifunctional electrospun nanofiber platforms for tissue repair and regeneration[J].Advanced Functional Materials,2024,34(48):2406950.

[21] Szewczyk P K,Metwally S,Karbowniczek J E,et al.Surface-potential-controlled cell proliferation and collagen mineralization on electrospun polyvinylidene fluoride fiber scaffolds for bone regeneration[J].ACS Biomaterials Science&Engineering,2019,5(2):
582-593.

[22] Adolpho L F,Ribeiro L M S,Freitas G P,et al.Mesenchymal stem cells combined with a P(VDF-TrFE)/$BaTiO_3$scaffold and photobiomodulation therapy enhance bone repair in rat calvarial defects[J].Journal of Functional Biomaterials,2023,14(6):306.

[23] Gimenes R,Zaghete M A,Espanhol M,et al.Promotion of bone repair of rabbit tibia defects induced by scaffolds of P(VDF-TrFE)/$BaTiO_3$composites[J].Bulletin of Materials Science,2019,42:234.

[24] Liu W,Zhao H,Zhang C,et al.In situ activation of flexible magnetoelectric membrane enhances bone defect repair[J].Nature Communications,2023,14:4091.

[25] 苏之文,吴德光,李东春,等.磁响应纳米材料在骨组织工程中的应用[J].中国临床新医学,2022,15(6):557-562.

[26] Azimi B,Labardi M,Sorayani Bafqi M S,et al.Remnant polarization and structural arrangement in P(VDF-TrFE)electrospun fiber meshes affect osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells[J].Materials&Design,2024,241:112973.

[27] 程鸣威,朱培君,杨烁,等.牛蒡子苷 P(VDF-TrFE)复合膜对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J].广东医学,2022,43(11):
1530-1535.

[28] 张学慧,邓旭亮.仿生电活性涂层钛植入材料促进骨结合的实验研究[J].骨科临床与研究杂志,2021,6(1):31-36.

[29] 皇磊,王晓丽,王思明,等.骨组织工程支架的制备方法研究进展[J].中国组织工程研究,2024,28(29):4710-4716.