

骨损伤修复用硫酸钙及其无机复合材料的研究进展

杨国敬¹, 林 勉¹, 张 雷¹, 苟中入²

(1. 温州医学院附属第三医院, 瑞安 325200; 2. 浙江大学 浙江加州国际纳米技术研究院, 杭州 310029)

摘 要: 创伤、骨肿瘤、关节置换术等引起骨缺损的修复是目前临床治疗的难点和研究热点领域, 寻找理想的骨修复材料已经成为该领域的重点研究方向。硫酸钙骨水泥作为骨修复材料已有百余年历史, 有着显著的优势。但其降解过快的缺点影响了治疗效果, 限制了应用范围。本文对硫酸钙的理化特性、晶粒形貌与晶型控制、合成方法等进行了系统介绍, 总结了硫酸钙与羟基磷灰石、生物玻璃、磷酸钙和硅酸钙复合材料及其性能研究的新成果, 并提出了克服硫酸钙作为骨修复材料的缺点的若干方法。

关 键 词: 硫酸钙; 骨水泥; 合成方法; 生物活性; 生物相容性; 无机复合材料; 综述

中图分类号: TQ174 文献标识码: A

Progress of Calcium Sulfate and Inorganic Composites for Bone Defect Repair

YANG Guo-Jing¹, LIN Mian¹, ZHANG Lei¹, GOU Zhong-Ru²

(1. The 3rd Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Rui'an 325200, China; 2. Zhejiang-California International Nanosystems Institute, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

Abstract: Treatments of bone defects caused by trauma, tumor and arthroplasty are challenging research area which has aroused great interests among biomaterial researchers to design and fabricate ideal artificial implants. Calcium sulfate has been used as biomedical bone cement for over a century, but its too fast bioresorption limits the applications in some clinical conditions. In this paper, its physicochemical properties, crystal polymorph and synthetic techniques are summarized. Furthermore, the recent research progress on calcium sulfate-based inorganic composite with hydroxyapatite, bioactive glasses, calcium phosphate cements and calcium silicate cements are reviewed. In addition, the development perspective on overcoming the shortcomings of calcium sulfate-base biomaterials is also discussed.

Key words: calcium sulfate; bone cements; synthetic method; bioactivity; biocompatibility; inorganic composite; review

随着我国人口的增长和快速老龄化, 因各种创伤、肿瘤或骨病等所致骨损伤的病例也快速增长, 一些骨损伤的修复仍然是临床中的棘手问题。自体骨移植是骨缺损治疗的金标准, 但是需要手术取骨, 并且可供骨组织有限, 还存在取骨部位疼痛、感染等并发症。其次, 同种异体骨移植虽无上述不足, 但是存在慢性炎症、免疫排斥反应、疾病传播等潜在问题。近三十年来人们开始研究人工骨材料, 从而

使得骨修复生物材料学蓬勃发展^[1]。

石膏为含结晶水的硫酸钙($\text{CaSO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$), 经不同温度热处理后, 其白度、水化、凝结性能差异较大, 已在建筑、造纸、食品、医学等领域广泛应用。西班牙学者在石器时代岩石壁画的颜料中检测到石膏成分, 表明人类对石膏的应用有非常悠久的历史^[2]。石膏在医学中的应用也较为久远。公元十世纪阿拉伯人已经用石膏治疗骨折^[3], 19 世纪末 Dreesmann 第一次将石

收稿日期: 2012-12-15; 收到修改稿日期: 2013-01-31

基金项目: 国家自然科学基金(81271956); 浙江省科技厅项目(2011C33049); 浙江省卫生厅项目(2010SSA005); 温州市科技局项目(H20100076, Y20110026)

National Natural Science Foundation of China (81271956); Science and Technology Department of Zhejiang Province Foundation (2011C33049); Health Bureau of Zhejiang Province Foundation (2010SSA005); Wenzhou Science and Technology Bureau Foundation (H20100076, Y20110026)

作者简介: 杨国敬(1965-), 教授. E-mail: ygj@163.com

膏植入骨缺损并获得成功的骨修复^[4]; 1961 年 Peltier 开展了石膏骨修复的早期研究, 认为石膏不仅有良好的组织相容性, 并对有感染的骨缺损无不利影响^[5]。1996 年 Wright 公司通过改进石膏晶粒的形态和尺度, 提高了该材料的综合性能, 并开发出骨修复用产品 Osteoset®, 从此实现了石膏在骨修复应用上的推广。

石膏微溶于水, 在人体内降解后形成的钙离子和硫酸根离子有利于骨形成, 在 4~8 w 内完全降解吸收^[6]。其次, 石膏还具有良好的骨传导性, 支持类骨基质生长, 调节成骨相关基因表达和转录, 并且不引起免疫排斥等^[7]。但是, 石膏在人体内降解速度过快, 甚至比移植的自体骨快两倍以上, 造成其力学强度快速衰减, 临床应用受到极大制约^[8]。近年来, 人们对石膏及其相关复合材料的研究日益重视, 尤其在对理化特性、水化机制、合成工艺、晶型调控和复合材料等方面开展了大量研究, 为开拓石膏更广泛的临床应用奠定了良好基础。本文即围绕硫酸钙的理化特性、制备工艺, 无机复合以及生物相容性等四个方面的最新研究进展进行综述, 并据此展望了硫酸钙人工骨的研究和应用前景。

1 硫酸钙的理化特性和水化机制

CaSO₄-H₂O 系中的常见结晶相为: 二水硫酸钙 (CaSO₄·2H₂O; CSD)、α-半水硫酸钙 (α-CaSO₄·0.5H₂O; α-CSH)、β-半水硫酸钙 (β-CaSO₄·0.5H₂O; β-CSH)、可溶与不可溶性无水硫酸钙 (CaSO₄; aCS)。几者在晶体尺寸、晶格失配等微结构及其理化性能方面差异较大 (表 1)。自然界存在的主要是二水硫酸钙, 又名生石膏, 在 130℃ 左右热处理部分脱水, 即得半水石膏, 俗名熟石膏。熟石膏是人们关注最多的一种硫酸钙, 加水拌合浆料具有极佳的可塑性、自固化性能, 能依据不同模具浇注成形态各异的块材, 因而非常适合于骨缺损的填充。目前, 医用石膏正是利用半水硫酸钙优良的水化自凝固特性和生物相容性, 被用于制作牙模或填充骨缺损。其次, α、β-熟石膏尽管在

组成上相同, 但是制备方法存在很大差异。α型熟石膏一般需要在 80℃ 以上温度条件下进行, 以片状并带有裂纹的晶体聚集体形式存在, 可控制为结晶良好的棒状晶体^[18]。β-熟石膏一般在常温水溶液介质中极易沉积, 同时晶体的生长习性难以控制。

关于熟石膏的水化机理, Lavoisier 在两个世纪前最早提出了该问题^[19]。上世纪 70 年代前, 人们已经对熟石膏的水化速度、水化热、水化动力学等进行了研究, 并提出了溶解-析晶水化理论^[20]。一般认为, 熟石膏粉体加水拌和后, 颗粒逐步溶解, 当达到饱和溶解度时 (20℃ 时, 8.85 g/L), 对于其平衡溶解度 (20℃ 时, 2.04 g/L) 而言已高度过饱和, 因此熟石膏溶解过程中会发生生石膏自发析晶, 并进而破坏熟石膏的溶解平衡, 促使熟石膏继续溶解。这样, 持续进行溶解-析晶反应直到完全转化为生石膏凝固体。最近 Dumazer 等^[21]还为此建立了预测熟石膏水化以及生石膏结晶生长的模型, 该模型基于初始自催化表面控制棒状晶体生长动力学条件下的异质成核和生长, 从而为水化石膏的晶体形态控制以及力学性能优化提供依据。

近年来, 随着各种先进检测技术的涌现, 人们获得了对熟石膏水化、固化机制更为全面的认识。Saha 等^[22]运用时间分辨低温透射电镜观察到水化初期几十秒内的一些新现象 (图 1), 他们发现在过饱和溶液内首先产生纳米级的无定形团簇, 并快速演化为无定形微粒, 再经重组成为生石膏晶体。Finot 等^[23]则利用原子力显微镜的探针原位精确测量出两个接触熟石膏晶体的相互作用力, 包括范德瓦尔斯力、静电作用力和毛细管力。近来, 法国学者运用质子核磁共振松弛法, 检测到熟石膏水化和硬化过程内部无序贯通孔道中两种形式水的存在, 并与两种不同液固比区间 (0.4 ≤ w/p ≤ 0.6、0.7 ≤ w/p ≤ 1.0) 微结构直接关联, 从而解决了无损伤条件下认识水化过程中石膏内部的多孔微结构的基本特征及其演化规律的巨大难题^[24]。运用该方法, 一些学者还可以建立起石膏自固化过程剪切与压缩超声速率传输与其宏观力学性能变化之间的联系^[25-26]。

表 1 CaSO₄-H₂O 系中常见晶相及其参数

Table 1 Crystallographic data for main compounds found in the CaSO₄-H₂O system

Name and formula	Unit cell parameters						Space group	Reference
	a	b	c	α	β	γ		
CaSO ₄ ·2H ₂ O	5.679	15.202	6.522	90	118.43	90	I2/a	[9]
	5.679	15.202	6.522	90	118.43	90	I2/a	[10]
	6.286	15.213	5.678	90	114.1	90	C2/c	[11]
α-CaSO ₄ ·0.5H ₂ O	11.94	6.83	12.70	90	90.60	90	C121	[12]
	12.034	6.929	12.676	90	90.265	90	I121	[13]
β-CaSO ₄ ·0.5H ₂ O	6.9372	6.9372	6.345	90	90	120	P3121	[14]
CaSO ₄ (soluble)	6.982	6.982	6.340	90	90	120	P6 ₂ 22	[15]
	6.969	6.969	6.303	90	90	120	P6 ₂ 22	[16]
	12.078	6.972	6.304	90	90	90	C222	[14]
	7.006	6.998	6.245	90	90	90	Amma	[17]

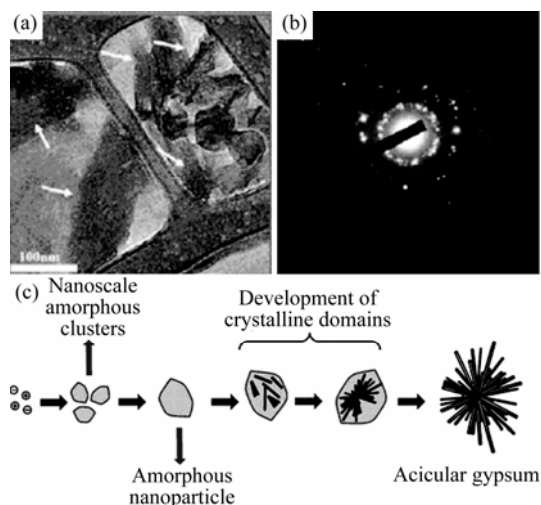


图1 低温透射电镜和选区电子衍射观察到水化开始 20 s 内的新现象和石膏形成模型^[22]

Fig. 1 (a, b) Cryo-TEM image and SAED pattern of a sample solution vitrified 20 s after filtration showing gypsum (white arrows); blue arrows refer to frost particles, confirming the presence of crystalline gypsum. (c) The model for the early stages of gypsum formation^[22]

其次,人们还较为关注无机盐或者无机、有机酸对石膏溶解行为的影响。Li发现生、熟石膏在氯化钙溶液中的溶解性随温度的升高而增大,在较低溶度盐酸溶液中其溶解性随酸浓度增大而提高,但是在氯化钙-盐酸复合溶液中,由于其离子效应导致石膏溶解性下降^[27]。最近英国学者报道显示,有机弱酸对生石膏的溶解影响甚微^[28];他们运用通道流池系统还成功建立了区分石膏晶体(010)、(001)面的溶解动力学模型^[29]。

2 硫酸钙相转化与制备技术

通常情况下,棒状、片状熟石膏晶体水化并聚集形成的固化物含有大量微细孔道。随着这些孔道内晶体溶解并释放 Ca^{2+} 和 SO_4^{2-} ,会引起更多、更大的微细孔道,极不利于强度维持。据此,人们对石膏晶体的形态控制和相转化规律进行了大量研究。

合成生石膏的常规方法是利用过饱和溶液自发沉积形成生石膏晶体,溶液的酸度对该反应影响较小。但是,温度是对含不同结晶水的硫酸钙沉积的不可忽视因素。Klepetsanis报道50℃以下从过饱和溶液中可以直接沉积出生石膏,但是超过50℃后先产生无水硫酸钙介稳相,再转化为生石膏相^[30]。

Christensen运用同步辐射中时间分辨粉末X射线衍射技术系统地研究了五种结晶性硫酸钙的形成、转化与温度的关系^[31]。他们发现,25℃时 α 熟石膏与水接触立即发生水化反应,在25~500℃范围升温过程

中,生石膏先转化为 α 熟石膏,再转化为可溶性无水硫酸钙,最后逐渐转化为不溶性无水硫酸钙;在类似热处理条件下 α 熟石膏依次转化为 β 熟石膏、可溶性与不可溶性无水硫酸钙,两种无水硫酸钙在200~500℃范围内共存。已有的研究证明,二磷酸盐具有抗骨质疏松特性,四磷酸盐具有络合功能,人们发现这类有机小分子也能有效抑制生石膏矿化,并且其抑制结晶效应还与亚甲基数量相关^[32]。最近,意大利学者对生石膏晶体的理论平衡形态和接触孪晶的理论组成进行了计算机模拟预测,揭示了生石膏穿插孪晶和弛豫结构现象,并发现存在一系列非热力学平衡态的阶梯晶面 $\{1k0\}$ ($3 \leq k \leq 8$) (图2)^[33-36]。

生石灰与硫酸通过直接化学沉积反应制备 α 熟石膏在工艺条件上没有多大难题^[37],但是近年来人们更为关注其它分子、离子对 α 熟石膏晶体生长习性方面的调控作用与规律。某些无机盐、有机酸作为转晶剂能使长棒状生石膏晶体转变为长径比显著下降的短柱状 α 熟石膏,其意义在于既有利于降低固化物内细小孔道的大小和数量,又为显著提高其固化物的强度提供了可靠方案^[38-40]。最近, Guan等^[41]率先发现在一定温度下, α 熟石膏与生石膏共存体系中溶液的过饱和度是影响两者相对比例的关键性因素,同时 Mg^{2+} 离子能抑制 α 熟石膏成核^[42],并发展了一种反相微乳合成法实现了 α 熟石膏晶粒由长棒状到颗粒的精确控制^[43] (图3)。

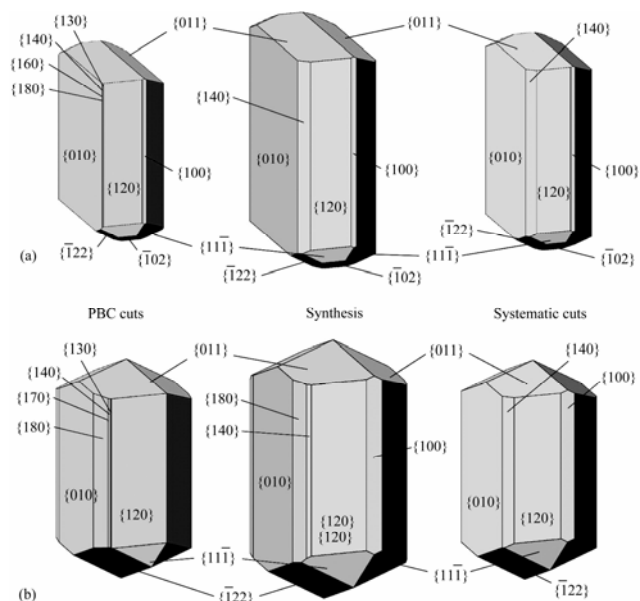


图2 计算机模拟生石膏的一系列非热力学平衡晶面^[36]

Fig. 2 Athermal equilibrium shape of gypsum crystal^[36]
(a) The three "unrelaxed" shapes are obtained from PBC (left side) and SC (right side) methods. A synthesis is drawn using the minimum γ values obtained from both methods (center); (b) The corresponding "relaxed" shapes

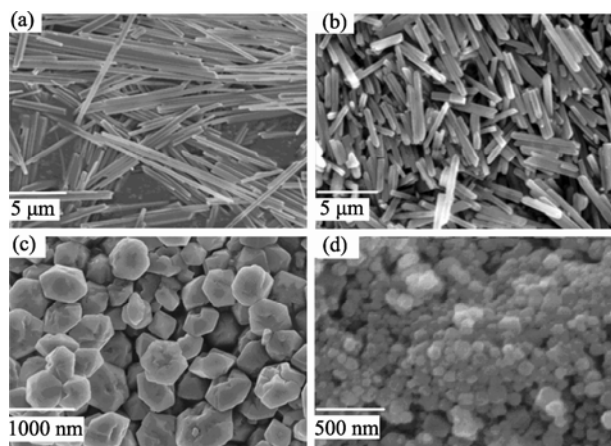


图3 不同尺度和形貌 α 型熟石膏颗粒的扫描电镜照片^[43]

Fig. 3 SEM images of α -CSH synthesized at SDS/CTAB mass ratios of (a) 0, (b) 0.2, (c) 0.3 and (d) 0.4 ($T=95^{\circ}\text{C}$)^[43]

掌握石膏晶粒形态与其固化物微结构、力学性能差异的诱因,是解决石膏降解过快问题的重要突破口。譬如,降低 α 熟石膏晶粒的长径比,能降低浆料的最低液/固比,从而提高其致密性、延缓降解速度。短柱状 α 熟石膏比同等质量的长棒状 β 熟石膏最小耗水率低50%,前者固化物结构更为致密,降解速度低于后者^[8]。Woo等^[44]的对比研究发现,水化1 h后 α 熟石膏固化物的抗压强度是 β 熟石膏固化物的3倍以上,并在3 d后达到60 MPa,后者仅有28 MPa;前者的抗拉伸强度在水化24 h后也达到后者的2倍,可注射时间和降解性也得到显著优化。

近几年来,硫酸钙晶体形貌可控合成也形成一个研究热潮。Rees运用水-油乳液体系成功合成出三

种硫酸钙纳米晶^[45]:利用AOT气溶胶的钠盐和1,2-己基磷酸铵稳定化的n-庚烷微乳液能分别合成 $\phi 8\sim 50$ nm球的团簇和 $\phi 5\sim 7$ nm纳米球的絮状物;利用四乙烯、乙二醇-十二烷醚稳定的环己胺微乳液合成 $\phi 8\sim 10$ nm的单分散纳米球;同时还可以合成一系列不同形态的纳米材料,如纳米球、椭球、纳米棒、纳米线、纳米发和纳米束(图4)。Yang等^[46]运用乙醇/N,N-二甲基甲酰胺和水的混合溶液合成出半水硫酸钙纳米线、纳米片和纳米棒。国内学者也发展了基于有机介质合成与分步组装方法制备出一系列纳米管、纳米片等形貌的硫酸钙纳米材料^[47-48]。此外, Park等^[49]最近针对纳米级熟石膏的细胞生物学和控释行为等展开了研究。他们发现,长和宽为400~600 nm、30~80 nm的长棒状 β -熟石膏的比表面积是传统微米级晶粒的10倍以上,这种纳米粒的自固化材料表面支持成骨细胞粘附、生长并增殖,同时对骨形态发生蛋白-2(BMP-2)具有优良的缓释功效,表明纳米级熟石膏具有良好的生物医学应用前景。

3 硫酸钙的体内生物学效应研究

早在1966年, Calhou等^[50]就利用犬下颌骨骨折模型,在确保缺损尺度一致的前提下对实验组采用石膏填充,对照组则仅以血块覆盖。在术后60~120 d时,从放射学、组织学分析检测发现实验组(12/20)骨折愈合率稍高于对照组(9/20)。Khalid等^[51]分别将一种骨矿物颗粒材料(Osteograft®)、生物相容性骨

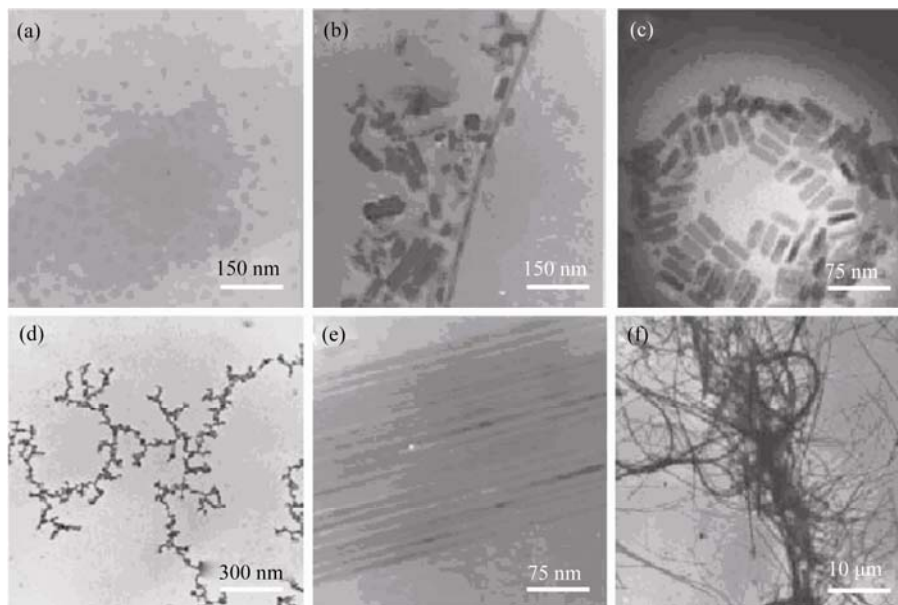


图4 各种形貌无水硫酸钙纳米材料的扫描电镜照片^[45]

Fig. 4 SEM images of aCS nanomaterials^[45]

(a, d) aCS nanospheres; (b, c) aCS nanorods; (e, f) aCS nanowires

传导聚合物(BOP)、硫酸钙(Capset®)、以及按4:1的比例分别将Osteograf、BOP与Capset混合形成复合物,填充入新西兰白兔股骨髁缺损(8 mm)的模型中。术后8周时经组织学检测发现Capset的复合物残留和新骨生成量均显著高于单一成分组,表明硫酸钙具有较强的早期骨生成能力。Walsh等^[52]利用羊股骨髁缺损模型对硫酸钙颗粒(OSTEOSETR®)、自体骨以及两者复合物之间进行对比研究,发现骨缺损中均有新的骨组织生成,并且有植入物的模型中骨生成量明显大于空白对照组,但是植入物各组间无统计学差异;免疫组化结果也显示骨基质及骨原细胞中有BMP-2、-7, β -转型生长因子,血小板衍化生长因子表达,而空白对照组基本均无表达,这一研究表明硫酸钙能促进成骨相关蛋白和因子的高表达。众所周知,在内固定术中螺钉固定的稳定性至关重要。一些学者还发现在骨质疏松病症条件下硫酸钙的植入能有效地增加螺钉的把持力及稳定性,使螺钉与骨组织界面出现更多新的骨组织生成,使得两者连接更加紧密^[53-54]。因此,不少体内实验研究表明石膏在促进骨缺损早期成骨矿化以及成骨相关关键性蛋白因子表达方面具有促进效应。

4 硫酸钙无机复合材料

石膏降解过快的问题尽管可通过调整晶粒形态得到部分克服,但是其生物活性并不优良,在促进成骨相关干细胞增殖、定向分化并介导新骨组织快速再生方面的能力仍显不足。为了满足临床骨修复更为广泛的需求,大量学者相继致力于硫酸钙无机复合材料的研究,在优化该类复合材料的降解性、力学性能、生物活性等方面开展了一系列研究探索。

4.1 硫酸钙/羟基磷灰石复合材料

羟基磷灰石(HA)是骨组织中的主要无机成分,并具有骨传导能力。一般认为,人工合成的HA能与骨缺损发生直接整合,可能是HA与骨组织里的HA通过化学键的形式结合在一起。但是,HA陶瓷几乎不降解,在新生骨组织尚未长入前容易发生移位并失效。西班牙学者Cabañas^[55]发现添加40wt% HA到熟石膏中能改善其可操控性,二次结晶和初凝被延迟,水化生热量降低,在模拟体液中诱导仿生型缺钙磷灰石(CDHA)沉积的速率也被提高。Lei^[56]按类似方法制备的CSD/HA复合材料实现了水化生热降低,其力学强度达到了松质骨的抗压强度水平。Chen利用胶原/HA与石膏复合制备的材料具有注射

性和自固化性可调的能力,并在骨缺损模型中证实其更为优良的促进成骨性能^[57]。Nilsson等^[58]报道,在模拟体液中CSD/HA复合材料浸泡7 d后材料表面形成了CDHA,并在大鼠肌肉组织包埋和大白兔胫骨缺损修复中未见任何炎症及纤维组织生成,但有骨组织长入。临床上,CSD/HA复合材料用于治疗骨质疏松患者椎体压缩性骨折随访18个月内未见明显不良反应,且能有效缓解病人腰背部疼痛^[59]。在缓释性能方面,该复合物比纯石膏在载万古霉素时有更高的起始浓度和稳定的释放速度,未见细胞毒性反应,表明硫酸钙与HA复合是改善两者生物学效应更为有效的途径^[60]。

4.2 硫酸钙/磷酸钙复合材料

磷酸钙骨水泥(CPC)是上世纪80年代开始报道的一类自固化磷酸钙人工骨材料^[61]。CPC具有良好的骨传导性,塑形性良好。但是CPC存在脆性大,抗水溶性差,力学强度低和降解缓慢等缺点,造成临床应用的局限性。Bohner向 α -磷酸三钙(α -TCP)骨水泥中添加生石膏能够缩短复合骨水泥的固化时间,其原因是CSD快速释放 Ca^{2+} ,并与混合浆体中大量存在的磷酸根离子反应,从而促进了水合反应,并缩短了新生CDHA的过饱和度时间^[62]。Guo等^[63]发现, α -TCP/CSD复合物的固化时间很大程度上取决于液/固比,CSD的引入对磷酸钙的固化时间、固化放热和模拟体液中pH值的影响甚微;随着CSD比例增加抗压强度降低,但是降解速度加快,生物活性提高。他们还发现复合物表面很快被新生CDHA覆盖,是由于复合物降解,使得CDHA能较快沉积,CSD降解则加速了该过程。Pinto等^[64]发现, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ - $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 固溶体内存在富硫和富磷区,二者间存在磷石膏($\text{Ca}_2\text{SO}_4\text{HPO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$),这种“双盐”具有特定的结构特征和去水化性能,而不属于固溶体 $\text{Ca}(\text{SO}_4, \text{HPO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的范畴。Urban发现^[65],在犬骨缺损模型中CPC/CSD复合物降解时间虽然比纯CSD慢,但是快于纯CPC,在术后13~26 w内复合材料组新骨量、抗压强度及弹性模量均高于纯CSD组。Yang等^[66]将 β -TCP/CSD复合材料用于羊椎体骨修复的试验发现,复合固化物组比传统高分子骨水泥组和空白对照组修复效率高,36 w内材料完全降解(图5)。在临床方面,我国学者刘世军^[67]报道了对其所在医院2007年以来采用经皮椎体成形术联合自固化CPC/CSD人工骨充填治疗的21例椎体压缩性骨折患者的随访结果,分析指出总体疗效满意,有效改善临床症状,在CPC、CSD降解吸收过程中,术后6月时依然维持合适的强度,有利于骨质疏松骨折的患者早期锻炼及术后的常规活动。

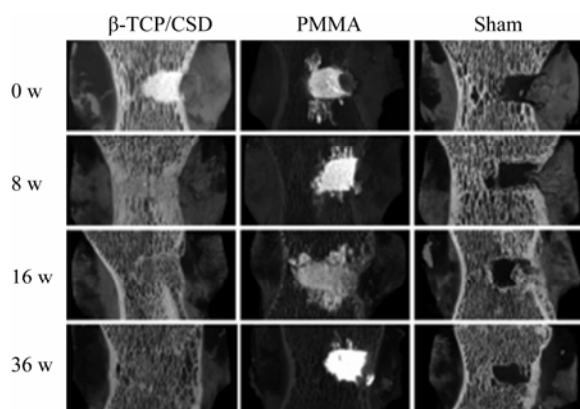


图 5 成熟羊椎体骨缺损填充修复术 0~36 w 后三维重建图^[66]
Fig. 5 3D models sliced to show the cavity at 0~36 w^[66]

4.3 硫酸钙/生物玻璃复合材料

生物玻璃(Bioglasses; BG)最早是由 Hench 教授^[68]于 1969 年开发出来,其主要成分为 SiO_2 、 CaO 、 Na_2O 和 P_2O_5 。若添加少量 MgO 、 ZnO 、 B_2O_3 等成分,也能与骨组织形成化学键合,起到修复骨组织并恢复其功能的作用。但是,生物玻璃脆性高造成加工成型性差。将生物玻璃掺入到石膏中,在牙科手术中具有良好应用。相关研究还建议在拔牙术后用 CSD/BG 复合物填充牙槽骨缺损,非常有利于保存牙槽脊^[69]。Melo 等^[70]利用大鼠胫骨缺损模型从组织学角度评价了 CSD/BG 复合材料。他们发现,术后 10 d 时 CSD、BG 和 CSD/BG 三组之间新骨生成量无显著差异,30 d 时 CSD/BG 组比 BG 组有更多的新骨形成,并具有显著性差异。后来,Furlaneto 等^[71]学者将 BG、CSD/BG 分别植入到大鼠颅骨缺损内,术后 4 w 内的早期阶段 CSD/BG 组新骨组织的生成多于 BG 组,并具有显著性差异,但 12 w 时两组间未见明显差别。这些研究表明,将 BG 加入到石膏中能促进骨缺损内早期新骨再生。

4.4 硫酸钙/硅酸钙复合材料

Mineral Trioxide Aggregate(MTA)是一种由硅酸盐水泥组分硅酸三钙、硅酸二钙、铝酸三钙以及氧化铋和石膏等多种物质组成的复合材料^[72]。因含有水泥的主要化学成分,因而具有良好的水硬性,并具有优良的密封性能、抗菌性和生物相容性,已成功用于临床根管的封闭。近十年来,中科院上海硅酸盐研究所的学者拓展了硅酸钙盐系列生物材料研究,在硅酸钙盐陶瓷、自固化材料和生物活性涂层方面均进行了系统性探索,并证明硅酸钙盐系列材料具有良好的生物活性、细胞相容性和可降解性^[73]。人们已经发现,硅能增进 I 型胶原表达,促进胞外信号调节蛋白激酶分泌,促进成骨细胞增殖^[74]。但是,硅酸二钙水化速度较慢、力学性能差和硅酸三钙水化

过程强碱性成分均不利于骨修复应用。Huang 等^[75-76]初步探讨了石膏与硅酸二钙、硅酸三钙复合形成自固化材料的基本性能,发现石膏会引起硅酸二钙固化物微结构显著变化(图 6),该复合材料的力学性能、生物活性及降解性均得到不同程度的改善,体外细胞生物学实验评价未见细胞毒性反应,表明该类复合材料具有良好的骨修复应用前景。

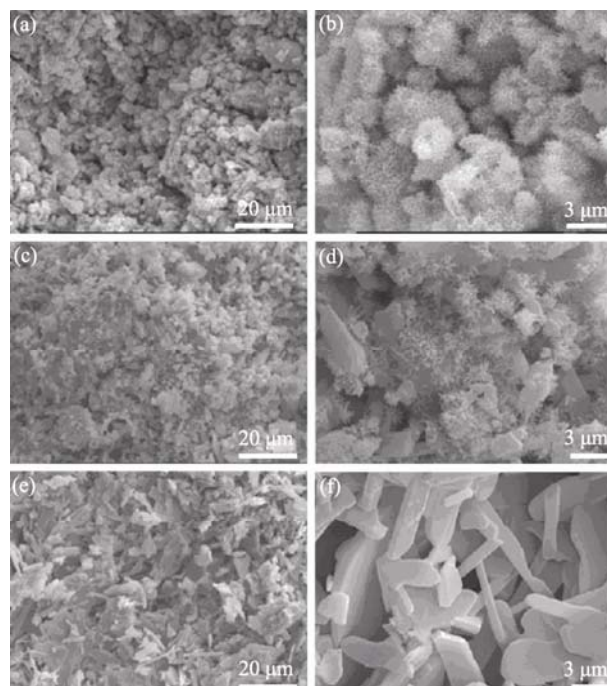


图 6 硅酸二钙与熟石膏复合固化物表面扫描电镜照片^[75]
Fig. 6 SEM images of the Ca_2SiO_4 paste (a, b); the $\text{Ca}_2\text{SiO}_4/\text{CSH}$ composite paste with 40% plaster (c, d); the plaster paste after setting for 24 h (e, f)^[75]

5 总结与展望

本文综述了近年来硫酸钙理化性能、水化机制、合成方法以及同其他无机材料复合研究的最新进展。这些复合在一定程度上都形成了材料性能的互补,进一步提高或改善了硫酸钙或被复合材料的性能,拓展了硫酸钙的临床应用范围和效果。以上分析不难看出,石膏具有良好的生物相容性、骨传导性以及优良的可吸收性,因而在骨缺损、载药缓释等方面比其它磷酸钙、硅酸钙盐的陶瓷和自固化材料有其自身的优缺点。譬如,石膏能通过体内溶解作用被完全降解,避免了二次手术,但是其过快的吸收速度(5~7 w^[77])也大大限制了临床应用。其次,含结晶水的石膏对环境温度极为敏感,低热处理发生部分脱水,但是高热处理则失去水化活性,并且降解性能也几乎丧失,因而只能以其自固化物进行骨填充修复。尽管石膏的自固化性能有利于塑形、注射等某些临床需求,但是也会制约其力学改性,

并成为与其它生物活性无机材料复合(如需要高温处理)的不利因素和主要障碍。

纵观骨修复人工材料的发展历史,人们开创了以石膏为代表的人工无机材料在骨修复临床上的应用。磷酸盐类生物材料,其优点在于他们与骨矿化相具有类似组成,因而通过仿生矿化途径易于制备具有骨矿物形态和组成的生物材料^[78]。这类材料具有骨整合、骨传导性能,并具有更高的抗压强度,但是对于抗扭转和剪切力的力学性能较低^[79];高温烧结磷酸钙类陶瓷的降解性较为缓慢,也不利于骨再生^[80]。磷酸钙自固化材料具有石膏类似的自固化性能,但是其生物活性达不到显著促进骨再生的需求,同时其降解性普遍低于骨再生速度,因而应用也存在局限性。但是,最近我国学者成功构建出类似聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)高粘结性的磷酸钙粘合剂,则会在减少炎症反应、提高内固定物稳定性方面显示其潜在应用价值^[81]。生物活性玻璃最早是通过高温融化方法制备而来,同样有着骨整合、骨传导性能,通过表面的富硅离子层与周边骨组织形成较强的机械结合^[82],其缺点是块体材料脆性高和断裂韧性低,成型后可操作性差,且不易快速吸收^[83]。硅酸盐生物活性陶瓷和自固化材料的研究尽管起步较晚,但是前研究已发现一些硅酸盐陶瓷除具有骨整合、骨传导性能外,还具有比磷酸钙类陶瓷及生物玻璃更优越的力学性能、降解性和成骨性能^[84-85],这类材料能诱导骨髓基质干细胞、脂肪干细胞^[86]、牙髓细胞和牙周细胞^[87]等多种干细胞和前体细胞的成骨分化,并能显著诱导成血管化^[88]。因此,为了获得更理想的骨修复生物材料,运用降解性极为优越的硫酸钙与生物活性优越的硅酸盐类材料进行复合并优化构建,很可能会产生综合性能显著提升的新型骨再生修复复合材料。

此外,由于人机体及机能的复杂性,随着骨修复材料在人体具体应用形式和部位的不同,对材料各项性能指标的要求也不尽相同。即便是某一特定部位或疾病,对生物材料的性能要求也是多样性能的综合平衡。因此,理想的骨修复材料应具备一定的力学强度,生物活性,生物相容性,其降解速度要求与具体部位新生骨组织的长入或修复速度相匹配,同时保证材料降解过程中维持适当的强度。因此,如果能辩证地认识硫酸钙的优势和不足,在开发满足各种临床骨损伤适应症的研究中,硫酸钙及其复合材料将会成为一个持续的热点。

参考文献:

[1] Calori G M, Mazza E, Colombo M, *et al.* The use of bone-graft

- substitutes in large bone defects: any specific needs? *Injury*, 2011, **42**(S2): S56-63.
- [2] Resano M, Garcia-Ruiz E, Alloza R, *et al.* Laser ablation-inductively coupled plasma mass spectrometry for the characterization of pigments in prehistoric rock art. *Anal. Chem.*, 2007, **79**(23): 8947-8955.
- [3] Moore W R, Graves S E, Bain G I. Synthetic bone graft substitutes. *Anz. J. Surg.*, 2001, **71**(6): 354-361.
- [4] Peltier L F, Bickel E Y, Lillo R, *et al.* The use of plaster of Paris to fill defects in bone. *Ann. Surg.*, 1957, **146**(1): 61-69.
- [5] Peltier L F. The use of plaster of Paris to fill defects in bone. *Clin. Orthop.*, 1961, **21**: 1-31.
- [6] Guarnieri R, Aldini NN, Pecora G, *et al.* Medial-grade calcium sulfate hemihydrate (surgiplaster) in healing of a human extraction socket-histologic observation at 3 months: a case report. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants*, 2005, **20**(4): 636-641.
- [7] Hak D J. The use of osteoconductive bone graft substitutes in orthopaedic trauma. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2007, **15**(4): 525-536.
- [8] Thomas M V, Puleo D. Calcium sulfate: properties and clinical applications. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.*, 2009, **88B**(3): 597-610.
- [9] Pedersen B F, Semmingsen D. Neutron diffraction refinement of the structure of gypsum, $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, 1982, **38**(4): 1074-1077.
- [10] Schofield P F, Knight K S, Stretton I C. Thermal expansion of gypsum investigated by neutron powder diffraction. *Am. Mineral.*, 1996, **81**(7/8): 847-851.
- [11] de la Torre Á G, López-Olmo M-G, Álvarez-Rúa C, *et al.* Structure and microstructure of gypsum and its relevance to Rietveld quantitative phase analyses. *Powder Diffr.*, 2004, **19**(3): 240-246.
- [12] Gallitelli P. Calcium sulfate hemihydrate and soluble anhydrite. *Period. Mineral.*, 1933, **4**: 1-42.
- [13] Bezou C, Nonat A, Mutin J-C, *et al.* Investigation of the crystal structure of $\gamma\text{-CaSO}_4$, $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$, and $\text{CaSO}_4 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ by powder diffraction methods. *J. Solid State Chem.*, 1995, **117**(1): 165-176.
- [14] Abriel W, Nesper R. Determination of the crystal structure of calcium sulfate hemihydrate by X-ray diffraction and potential-profile calculations. *Z. Kristallogr.*, 1993, **205**(1): 99-113.
- [15] Flörke O W. Crystallographic and X-ray study in the system $\text{CaSO}_4\text{-CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. *Neues Jahrb. Mineral. Monatsh.*, 1952, **84**: 189-240.
- [16] Lager G A, Armbruster T, Rotella F J, *et al.* A crystallographic study of the low-temperature dehydration products of gypsum, $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: hemihydrate $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$, and $\gamma\text{-CaSO}_4$. *Am. Mineral.*, 1984, **69**(9/10): 910-919.
- [17] Kirfel A, Will G. Charge density in anhydrite, CaSO_4 , from X-ray and neutron diffraction measurements. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, 1980, **36**(12): 2881-2890.
- [18] Ling Y, Demopoulos G P. Preparation of α -calcium sulfate hemihydrate by reaction of sulfuric acid with lime. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2005, **44**(4): 715-724.
- [19] Yang D S. France National Society of Plasters Industries. Plaster: Physics-Chemistry and Fabrication-Application. Beijing: China Architecture-Building Press, 1987.
- [20] Christofferson J, Christofferson M R. The kinetics of calcium sulfate dihydration in water. *J. Cryst. Growth.*, 1976, **35**(1): 79-88.
- [21] Dumazer G, Narayan V, Smith A, *et al.* Modeling gypsum crystal-

- lization on a submicrometric scale. *J. Phys. Chem. C*, 2009, **113**(4): 1189–1195.
- [22] Saha A, Lee J, Pancera S M, *et al.* New Insights into the transformation of calcium sulfate hemihydrate to gypsum using time-resolved cryogenic transmission electron microscopy. *Langmuir*, 2012, **28**(30): 11182–11187.
- [23] Finot E, Lesniewska E, Mutin J C, *et al.* Investigations of surface forces between gypsum microcrystals in air using atomic force microscopy. *Langmuir*, 2000, **16**(9): 4237–4244.
- [24] Jaffel H, Korb J-P, Ndobo-Epoy J-P, *et al.* Probing micro-structure evolution during the hardening of gypsum by proton NMR relaxometry. *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110**(14): 7385–7391.
- [25] Jaffel H, Korb J-P, Ndobo-Epoy J-P, *et al.* Multi-scale approach continuously relating the microstructure and the macroscopic mechanical properties of plaster pastes during their settings. *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110** (37): 18401–18407.
- [26] Annie Lemarchand, Florent Boudoire, Elodie Boucard, *et al.* Plaster hydration at different plaster-to-water ratios: acoustic emission and 3-dimensional submicrometric simulations. *J. Phys. Chem. C*, 2012, **116**(7): 4671–4678.
- [27] Li Z, Demopoulos G P. Solubility of CaSO_4 phases in aqueous $\text{HCl} + \text{CaCl}_2$ solutions from 283 K to 353 K. *J. Chem. Eng. Data*, 2005, **50**(6): 1971–1982.
- [28] Fisher RD, Mbogoro MM, Snowden M E, *et al.* Dissolution kinetics of polycrystalline calcium sulfate-based materials: influence of chemical modification. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2011, **3**(9): 3528–3537.
- [29] Mbogoro M M, Snowden M E, Edwards M A, *et al.* Intrinsic kinetics of gypsum and calcium sulfate anhydrite dissolution: surface selective studies under hydrodynamic control and the effect of additives. *J. Phys. Chem. C*, 2011, **115**(20): 10147–10154.
- [30] Klepetsanis P G, Dalas E, Koutsoukos P G. Role of temperature in the spontaneous precipitation of calcium sulfate dihydrate. *Langmuir*, 1999, **15**(4): 1534–1540.
- [31] Christensen A N, Olesen M, Cerenius Y, *et al.* Formation and transformation of five different phases in the $\text{CaSO}_4\text{-H}_2\text{O}$ system: crystal structure of the subhydrate $\beta\text{-CaSO}_4\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ and soluble anhydrite CaSO_4 . *Chem. Mater.*, 2008, **20**(6): 2124–2132.
- [32] Akyol E, Öner M, Barouda E, *et al.* Systematic structural determinants of the effects of tetraphosphonates on gypsum crystallization. *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**(12): 5145–5154.
- [33] Massaro F R, Rubbo M, Aquilano D. Theoretical equilibrium morphology of gypsum ($\text{CaSO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$). 1. A syncretic strategy to calculate the morphology of crystals. *Cryst. Growth Des.*, 2010, **10**(7): 2870–2878.
- [34] Massaro F R, Rubbo M, Aquilano D. Theoretical equilibrium morphology of gypsum ($\text{CaSO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$). 2. The stepped faces of the main [001] zone. *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**(5): 1607–1614.
- [35] Rubbo M, Bruno M, Massaro F R, *et al.* The five twin laws of gypsum ($\text{CaSO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$): A theoretical comparison of the interfaces of the penetration twins. *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**(6): 3018–3024.
- [36] Rubbo M, Bruno M, Massaro F R, *et al.* The five twin laws of gypsum ($\text{CaSO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$): a theoretical comparison of the interfaces of the contact twins. *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**(1): 264–270.
- [37] Ling Y, Demopoulos G P. Preparation of α -Calcium sulfate hemihydrate by reaction of sulfuric acid with lime. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2005, **44** (4): 715–724.
- [38] 彭红霞. 常压盐溶液法-半水脱硫石膏的制备及晶形调控研究. 重庆: 重庆大学硕士论文. 2010.04.
- [39] Guan B, Jiang G, Fu H, *et al.* Thermodynamic preparation window of alpha calcium sulfate hemihydrate from calcium sulfate dihydrate in non-electrolyte glycerol–water solution under mild conditions. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2011, **50**(23): 13561–13567.
- [40] Guan B, Ma X, Wu Z, *et al.* Crystallization routes and metastability of α -calcium sulfate hemihydrate in potassium chloride solutions under atmospheric pressure. *J. Chem. Eng. Data*, 2009, **54**(9): 719–725.
- [41] Fu H, Guan B, Jiang G, *et al.* Effect of supersaturation on competitive nucleation of CaSO_4 phases in a concentrated CaCl_2 solution. *Cryst Growth Des.*, 2012, **12**(3): 1388–1394.
- [42] Guan B, Yang L, Wu Z. Effect of Mg^{2+} ions on the nucleation kinetics of calcium sulfate in concentrated calcium chloride solutions. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2010, **49**(12): 5569–5574.
- [43] Kong B, Guan B, Yates M Z. Control of α -calcium sulfate hemihydrate morphology using reverse microemulsions. *Langmuir*, 2012, **28**(40): 14137–14142.
- [44] Woo K M, Yu B, Jung H M, *et al.* Comparative evaluation of different crystal-structured calcium sulfate as bone-filling materials. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, 2009, **91B**(2): 545–554.
- [45] Rees G D, Evans G R, Hammond S J, *et al.* Formation and morphology of calcium sulfate nanoparticles and nanowires in water-in-oil microemulsions. *Langmuir*, 1999, **15**(6): 1993–2002.
- [46] Yang L X, Meng Y F, Yin P, *et al.* Shape control synthesis of low-dimensional calcium sulfate. *Bull. Mater. Sci.*, 2011, **34**(2): 233–237.
- [47] Song X, Sun S, Fan W, *et al.* Preparation of different morphologies of calcium sulfate in organic media. *J. Mater. Chem.*, 2003, **13**(7): 1817–1821.
- [48] Chen Y, Wu Q, Ding Y. Stepwise assembly of nanoparticles, -tubes, -rods, and -wires in reverse micelle systems. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2007, **2007**(31): 4906–4910.
- [49] Park Y B, Mohan K, Al-Sanousi A, *et al.* Synthesis and characterization of nanocrystalline calcium sulfate for use in osseous regeneration. *Biomed. Mater.*, 2011, **6**(5): 055007.
- [50] Calhoun N R, Greene G W, Blackledge G T. Plaster: a bone substitute in the mandible of dogs. *J. Dent. Res.*, 1965, **44**(5): 940–946.
- [51] Al Ruhaimi K A. Effect of adding resorbable calcium sulfate to grafting materials on early bone regeneration in osseous defects in rabbits. *Int. J. Oral Max. Impl.*, 2000, **15**(6): 859–866.
- [52] Walsh W, Morberg P, Yu Y, *et al.* Response of a calcium sulfate bone graft substitute in a confined cancellous defect. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2003, **406**(1): 228–235.
- [53] Yu X W, Xie X H, Yu Z F, *et al.* Augmentation of screw fixation with injectable calcium sulfate bone cement in ovariectomized rats. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.*, 2009, **89**(1): 36–44.
- [54] Liu D, Lei W, Wu Z, *et al.* Augmentation of pedicle screw stability with calcium sulfate cement in osteoporotic sheep: biomechanical and screw-bone interfacial evaluation. *J. Spinal Disord. Tech.*, 2011, **24** (4): 235–241.
- [55] Cabañas M V, Rodríguez-Lorenzo L M, Vallet-Regí M. Setting behavior and in vitro bioactivity of hydroxyapatite/calcium sulfate cements. *Chem. Mater.*, 2002, **14**(8): 3550–3555.
- [56] Lei D, Wardlaw D, Hukins D. Mechanical properties of calcium sulphate/hydroxyapatite cement. *Biomed. Mater. Eng.*, 2006, **16**(6): 423–428.

- [57] Chen Z, Liu H, Cui F Z. Injectable calcium sulfate/mineralized collagen-based bone repair materials with regular self-setting properties. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2011, **99A(4)**: 554–563.
- [58] Nilsson M, Wang J S, Wielanek L, *et al.* Biodegradation and biocompatibility of a calcium sulphate-hydroxyapatite bone substitute. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2004, **86B(1)**: 120–125.
- [59] Rauschmann M, Vogl T, Verheyden A, *et al.* Bioceramic vertebral augmentation with a calcium sulphate/hydroxyapatite composite (spine support): in vertebral compression fractures due to osteoporosis. *Eur. Spine. J.*, 2010, **19(6)**: 887–892.
- [60] Rauschmann M A, Wichelhaus T A, Stirnal V, *et al.* Nano-crystalline hydroxyapatite and calcium sulphate as degradable composite carrier material for local delivery of antibiotics in bone infections. *Biomaterials*, 2005, **26(15)**: 2677–2684.
- [61] Brown W, Chow L. A new calcium phosphate setting cement. *J. Dent. Res.*, 1983, **62(672)**: 384–390.
- [62] Böhner M. New hydraulic cements based on α -tricalcium phosphate-calcium sulfate dihydrate mixtures. *Biomaterials*, 2004, **25(4)**: 741–749.
- [63] Guo H, Wei J, Liu C. Development of a degradable cement of calcium phosphate and calcium sulfate composite for bone reconstruction. *Biomed. Mater.*, 2006, **1(4)**: 193–197.
- [64] Pinto A J, Carneiro J, Katsikopoulos D, *et al.* The link between brushite and gypsum: miscibility, dehydration, and crystallochemical behavior in the $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ - $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12(1)**: 445–455.
- [65] Urban R M, Turner T M, Hall D J, *et al.* Increased bone formation using calcium sulfate-calcium phosphate composite graft. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2007, **459**: 110–117.
- [66] Yang H L, Zhu X S, Chen L, *et al.* Bone healing response to a synthetic calcium sulfate/ β -tricalcium phosphate graft material in a sheep vertebral body defect model. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2012, **100B(7)**: 1911–1921.
- [67] Liu S J. Applications of biomedical calcium phosphate/calcium sulfate composites in vertebroplasty. *Chin. J. Med. Guide*, 2011, **13(8)**: 1433–1434.
- [68] Hench L L, Splinter R J, Allen W, *et al.* Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1971, **5(6)**: 117–141.
- [69] Camargo P M, Lekovic V, Weinlaender M, *et al.* Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 2000, **90(5)**: 581–586.
- [70] Melo L G N, Nagata M J H, Bosco A F, *et al.* Bone healing in surgically created defects treated with either bioactive glass particles, a calcium sulfate barrier, or a combination of both materials. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2005, **16(6)**: 683–691.
- [71] Furlaneto F A C, Nagata M J H, Fucini S E, *et al.* Bone healing in critical-size defects treated with bioactive glass/calcium sulfate: a histologic and histometric study in rat calvaria. *Clin. Implants. Res.*, 2007, **18(3)**: 311–318.
- [72] Lee S J, Monsef M, Torabinejad M. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations. *J. Endod.*, 1993, **19(11)**: 541–544.
- [73] Wu C T, Chang J, Zreiqat H. Engineered Ca-Si Based Ceramics for Skeletal Tissue Reconstruction. Hussain N S, Santos J D. (editor), *Biomaterials for Bone Regenerative Medicine*. Trans. Tech. Publishers, Switzerland, 2010: 121–150.
- [74] Shie M Y, Ding S J, Chang H C. The role of silicon in osteoblast-like cell proliferation and apoptosis. *Acta Biomater.*, 2011, **7(6)**: 2604–2614.
- [75] Huang Z G, Chang J, Huang X H. Self-setting properties and *in vitro* bioactivity of $\text{Ca}_2\text{SiO}_4/\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ composite bone cement. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2008, **87B(2)**: 387–394.
- [76] Huang Z G, Chang J. Self-setting properties and *in vitro* bioactivity of calcium sulfate hemihydrate-tricalcium silicate composite bone cements. *Acta Biomater.*, 2007, **3(6)**: 952–960.
- [77] Bell W H. Resorption characteristics of bone and bone substitutes. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1964, **17(5)**: 650–657.
- [78] Du C, Wang Y J. Progress in biomineralization study of bone and enamel and biomimetic synthesis of calcium phosphate. *J. Inorg. Mater.*, 2009, **24(5)**: 882–888.
- [79] Geesink R G T, De Groot K, Klein C. Bonding of bone to apatite-coated implants. *J. Bone Joint Surg.*, 1988, **70(1)**: 17–22.
- [80] Lu J, Descamps M, Dejou J, *et al.* The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2002, **63(4)**: 408–412.
- [81] Yang S B, Wang J, Liu C. Research on calcium phosphate cement bone adhesive. *J. Inorg. Mater.*, 2013, **28(1)**: 85–90.
- [82] Hench L L, Wilson J. Surface-active biomaterials. *Science*, 1984, **226(4675)**: 630–633.
- [83] Hench L L, Thompson I. Twenty-first century challenges for biomaterials. *J. Royal Soc. Interf.*, 2010, **7(Suppl 4)**: S379–S391.
- [84] Wu C T, Chang J. Silicate bioceramics for bone tissue regeneration. *J. Inorg. Mater.*, 2013, **28(1)**: 29–39.
- [85] Xu S, Lin K, Wang Z, *et al.* Reconstruction of calvarial defect of rabbits using porous calcium silicate bioactive ceramics. *Biomaterials*, 2008, **29(17)**: 2588–2596.
- [86] Liu, Q, Chen L, Yin S, *et al.* A comparative study of proliferation and osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells on akermanite and β -TCP ceramics. *Biomaterials*, 2008, **29(36)**: 4792–4799.
- [87] Xia L, Zhang Z, Chen L, *et al.* Proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells on akermanite and β -TCP bioceramics. *Eur. Cell Mater.*, 2011, **22**: 68–82.
- [88] Zhai W, Lu J, Chen L, *et al.* Silicate bioceramics induce angiogenesis during bone regeneration. *Acta Biomater.*, 2012, **8(1)**: 341–349.