

聚焦高黏附力骨黏合剂,促进口腔硬组织修复

李昊 韦秀湘 钟晓霞

广西医科大学口腔医学院/附属口腔医院,广西口腔颌面修复与重建研究重点实验室,
南宁 530021

通信作者:李昊,Email:sherrylee2011@126.com



李昊

【摘要】 生物可降解骨黏合剂是目前生物材料研究领域的热点之一,在骨折固定和骨缺损治疗中已显示出巨大潜力,但在口腔医学领域应用较少。近期,有学者研发了一种黏附力优异、生物相容性好、可促进骨再生的生物可降解超级骨黏合剂,在口腔骨组织黏附、牙体硬组织粘接和骨再生方面实现了新突破。本文评述其研究成果,并展望口腔骨黏合剂未来的研究方向。

【关键词】 骨; 黏合剂; 骨再生; 口腔; 骨缺损

基金项目:国家自然科学基金(82060195);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2022118)

引用著录格式:李昊,韦秀湘,钟晓霞.聚焦高黏附力骨黏合剂,促进口腔硬组织修复[J/OL].中华口腔医学研究杂志(电子版),2024,18(1):1-4.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.01.001

A strong bone adhesive promotes the reconstruction of oral hard tissue

Li Hao, Wei Xiuxiang, Zhong Xiaoxia

College & Affiliated Hospital of Stomatology, Guangxi Medical University, Guangxi Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Rehabilitation and Reconstruction, Nanning 530021, China

Corresponding author:Li Hao, Email:sherrylee2011@126.com

【Abstract】 Biodegradable bone adhesives attract increasing attention in biomaterial research. These adhesives have exhibited great potential in fracture fixation and bone defect treatment, but they are not commonly used in Dentistry. Recently, researchers have developed a degradable super bone adhesive with excellent adhesion, biocompatibility and performance in promoting bone regeneration. Their findings made new breakthroughs in bone adhesion, tooth bonding and bone regeneration. This article aimed to review their findings and discuss the related research prospects.

【Key words】 Bone and bones; Adhesives; Bone

regeneration; Mouth; Bone defect

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82060195); Guangxi Medical and Health Appropriate Technology Development and Application Project(S2022118)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.01.001

骨黏合剂是能在潮湿条件下,在合理的时间范围内,形成坚固、耐用的承重黏合而提供骨与骨或骨与植入物的黏附,最终以与新骨形成相匹配的速度降解为无毒物质的材料,是生物相容性材料之一^[1]。受海洋贻贝启发,Hu等^[2]设计并制作了一种超强骨黏合剂L-DOPA-PVA-ZIF-8水凝胶(简称L-DPZ水凝胶),该骨黏合剂由生物安全性高的聚乙烯醇(polyvinyl alcohol,PVA)聚合物作为长链结构,与贻贝黏附蛋白之一的左旋多巴氨基酸(L-dopa amino acid,L-DOPA)共价结合,并使用金属有机骨架化合物8(zeolitic imidazolate framework-8,ZIF-8)纳米颗粒进行生物功能化,形成高度集成的金属-儿茶酚胺配位结构,可通过直接注射或者混合异种骨移植等方式使用,短时间内能呈现出强力的组织界面粘接效果。ZIF-8和L-DOPA的邻苯二酚在纳米水平上的键合,可提高黏合剂的机械强度,使其能与骨组织产生强烈的黏附作用,剪切强度可高达10 MPa。此外,ZIF-8中Zn²⁺的可控和持续释放,使该黏合剂在骨缺损再生中也具有良好的应用前景。L-DPZ骨黏合剂不仅对骨组织和骨移植表现出极强的黏附性,而且对牙体硬组织也显示出优异的粘接性,有望为粉碎性骨折的固定、复杂骨缺损的重建和牙脱位再植等各种临床难题提供新的解决方案。该研究以“A mechanically reinforced super bone glue makes a leap in hard tissue strong adhesion and augmented bone regeneration”为题,于2023年发表于*Advanced Science*。本文评述其研究成果,并展望口腔骨黏合剂未来的研究方向。

一、该研究的创新性

1. 独特的研究思路: 氰基丙烯酸酯及其衍生物类骨黏合剂是医学领域应用最广泛的骨黏合剂之一, 但仍具有一定的局限性。氰基丙烯酸酯的降解产物是具有细胞毒性和组织毒性的甲醛和氰基乙酸酯, 其快速聚合固化是一种放热反应, 释放的热量会损害直接接触的细胞、组织^[3]。此外, 既往研究显示, 2-氰基丙烯酸正丁酯黏合剂机械强度较有限, 虽然用于固定上颌窦前壁粉碎性骨折时未见不良反应, 但其应用仅限于非承重区域, 而对于面部其他区域的骨, 尤其在面部垂直和水平支柱等咀嚼力较高的区域, 固定效果仍需加大样本量研究^[4]。这些局限性在很大程度上限制了该黏合剂的临床应用。

近年来, 为克服氰基丙烯酸酯类黏合剂的不足, 研究人员致力于研发其他具有更高生物相容性、湿粘接强度和机械强度的骨黏合剂。贻贝、牡蛎、藤壶和沙堡蠕虫等海洋生物, 以及一些陆地生物如蜗牛、壁虎和青蛙等的分泌物中含有天然生物黏合剂, 有利于这些生物在自然环境中发挥的优异的黏附能力, 这对学者从仿生角度制备湿附着力与黏合强度更佳的医用骨黏合剂产生了重要启发, 推动了新一代骨黏合剂的发展^[5-6]。Fan等^[7]受藤壶黏合蛋白中的氨基酸残基启发, 合成了由阳离子和芳香族单体组成的水凝胶, 由于链间 π - π 和阳离子- π 的相互作用, 该水凝胶具有良好的机械强度和韧性(弹性模量0.35 MPa、断裂应力1.0 MPa), 在水中能通过界面静电和疏水相互作用牢固地黏附在不同的表面上, 但其黏附强度仅为180 kPa。Li等^[8]受沙堡蠕虫启发, 研制了一种沙堡胶衍生的共聚物, 具有良好的生物相容性, 但其黏合性能较低, 对牛股骨皮质骨的骨黏合强度仅为0.1 MPa。Millar等^[9]用青蛙提取物制备的生物黏合剂, 在软骨修复模型中表现出了良好的生物相容性与可吸收性, 但在黏合强度方面并未优于氰基丙烯酸酯。虽然, 这些新型骨黏合剂在机械性能、黏附强度等方面仍需进一步优化, 但也为将来制备性能更佳的仿生骨黏合剂提供了重要依据。

贻贝分泌的贻贝黏附蛋白形成的蛋白液黏合性能好, 可在多种环境中将贻贝锚定在水下各种物体表面, 贻贝衍生的生物黏合剂黏合强度可达10 MPa^[10]。在贻贝黏附蛋白中, L-DOPA作为酪氨酸的一种修饰形式, 因具有优越的生物相容性、耐水性和强黏附性而受到广泛关注。Hasani-Sadrabadi等^[11]通过

引入L-DOPA结构的化学基序和精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸三肽序列, 制备了一种甲基丙烯酸海藻酸盐水凝胶黏合剂, 能适应口腔环境并具有多功能, 对牙龈、牙根表面和牙槽骨等口腔软硬组织有良好的黏附性, 并具有良好的生物降解性、生物相容性和骨传导性, 但未检测该黏合剂具体的黏附强度, 其黏附性能也需进一步优化。在“A mechanically reinforced super bone glue makes a leap in hard tissue strong adhesion and augmented bone regeneration”一文中, Hu等^[2]选用L-DOPA, 并加入可促进成骨、血管生成的ZIF-8纳米颗粒^[12], 制备L-DPZ骨黏合剂(L-DPZ水凝胶), 提高骨黏合剂黏附性的同时, 赋予其促进骨形成的性能, 在材料选择方面更新颖; 该研究同时在多种口腔环境下测试其相关性能, 为探索具有超强黏附力并适应口腔环境的骨黏合剂奠定了基础。

2. 创新的研究方法与模型: Hu等^[2]为评价骨黏合剂的黏附强度, 在既往研究方法与模型的基础上进行了改良与创新, 为进一步研究口腔骨黏合剂提供了更大意义。既往报道的各种体外黏附强度测试方法, 通常在皮肤、骨块与金属块、金属块与金属块之间采用拉伸试验、搭接剪切试验和双剥离试验^[13-15]。Hu等^[2]在搭接剪切测试中, 除了测量骨黏合剂对牛骨的黏附强度, 还测量了对玻璃甚至超低表面能聚四氟乙烯的黏附强度, 并且2块牛骨板的粘接面积明显小于其他研究所采用的粘接面积; 此外, 与使用大鼠/猪/人牙龈、牙槽骨和牙根进行拉伸加载试验相比^[11], Hu等^[2]采用哑铃重量来量化骨黏合剂对股骨、折断牙和脱位牙的黏附效果, 更形象地展示该骨黏合剂的强大黏附力。口腔是一个动态的环境, 唾液流动、食物咀嚼和摩擦、吞咽等会影响骨黏合剂黏附效果。除了用水冲刷种植体周围骨重建区域, Hu等^[2]还将位点保存术后的下颌骨放置在含1.5~2 mm粒径颗粒的磷酸盐缓冲液中不断搅拌, 模拟食物在口腔中的动态流动, 并利用流动的颗粒对骨黏合剂与移植材料复合物的冲击模拟咀嚼过程中发生的剪切、摩擦和冲击。这种方法能很好地模拟口腔真实环境, 突破了以往研究仅在动态水环境中测试骨组织黏附性的局限。

3. 贴合口腔临床需求的优异性能: 理想的骨黏合剂应在骨愈合过程中保持至少0.2 MPa的黏合强度^[16]。L-DPZ骨黏合剂对牛骨的黏附强度达到了(9.31±1.29) MPa, 显著高于既往报道的大多数生物黏合剂及市售的氰基丙烯酸酯骨黏合剂^[17-18]。提示, L-DPZ骨黏合剂在口腔主要承重骨区域具有巨大的

应用前景。目前,完全脱位牙的治疗方法是牙再植,牙弓夹板、正畸弓丝托槽固定等是常用的固定方法,但这些方法往往操作流程复杂,影响患者舒适度等。Hu等^[2]用L-DPZ水凝胶黏合复位的牙碎块和完全脱位牙可分别悬挂重达5和1 kg的哑铃,且操作简便、材料体积小,显示出了固定、黏合外伤牙的优越潜能。L-DPZ黏合剂的强黏附性源于以下几方面机制^[6,19]:(1)物理相互作用,如L-DOPA上存在丰富的游离邻苯二酚基团引起的 π - π 堆积和氢键相互作用;(2)通过迈克尔加成反应和席夫碱反应实现儿茶酚-醌基团与胺或硫醇基团的化学相互作用;(3)聚合物链之间的分子内交联和聚合物与ZIF-8之间的分子间缔合;(4)L-DOPA的酚基团与来自ZIF-8的 Zn^{2+} 离子之间的配位键。由于上述相互作用,L-DPZ水凝胶能快速而牢固地固定于硬组织。

此外,Hu等^[2]通过种植体周围骨缺损引导性骨再生术和拔牙位点保存术模型,证明了L-DPZ水凝胶固定异种骨替代物的潜在应用价值。L-DPZ水凝胶能与常用的异种替代物Bio-Oss颗粒形成均匀的混合物,使骨移植避免血液、水和唾液的冲刷而脱落。

L-DPZ水凝胶还具有降解率适宜、促进骨形成等优势。由于骨重建是在术后3~4周后才开始的,黏合剂至少在这段时间内需保持稳定^[16]。L-DPZ水凝胶4周后的降解率约为30%,能承受体内生理环境,并在促进骨再生的同时稳定地降解;体内皮下植入模型中,L-DPZ骨黏合剂也显示出良好的生物相容性;在成骨方面,体外及动物研究均显示L-DPZ骨黏合剂具有优越的成骨性能,Bio-Oss颗粒与L-DPZ复合物填充的骨缺损部位能显著成骨。

二、未来研究展望

L-DPZ骨黏合剂与牛骨、脱位牙根、牙体组织和骨移植均表现出极强的黏附性,能为粉碎性骨折的固定、复杂骨缺损的重建、牙脱位再植等多种临床问题提出新的解决方案,但仍有些方面值得注意:(1)口腔环境中唾液的存在会减弱生物材料的某些性能,尤其是与细胞快速黏附和增殖相关的性能,如表面亲水性、表面细胞活性和抗菌性能^[20]。并且,口腔中多种微生物可能会阻碍骨的愈合^[21],感染与继发性炎症也会阻碍骨创面环境的稳定性,一旦发生感染,骨缺损区域的创伤愈合会延迟,增加骨移植丧失的风险^[22]。因此,仍需探究该黏合剂在唾液环境中的黏附强度、降解率和抗菌性等。(2)血管生成是骨愈合不可或缺的步骤,血液可以

通过运输营养物质、生长因子与功能细胞促进骨修复^[23],该黏合剂是否能促进骨缺损区血管生成,以及如何诱导血管生成也是未来可深入研究的方向。(3)在牙体硬组织粘接方面,新一代通用型粘接剂的微拉伸强度可达30 MPa以上^[24],L-DPZ水凝胶能否替代牙科粘接剂仍需进一步探讨。(4)完全脱位后的再植牙可能发生根骨粘连,其受再植部位的炎症反应及不同牙周细胞的迁移、分化等影响,L-DPZ水凝胶对这些生理、病理过程有哪些作用,该凝胶黏附的再植牙牙周愈合预后仍需进一步评估。

理想的骨黏合剂应具备以下性能^[1,16]:(1)能在潮湿和血液存在的环境中保持强黏附力。(2)保持其黏合强度数周至数月,并在承受静态和动态载荷时表现出足够的机械稳定性。(3)黏合剂及其降解产物无毒且具有生物相容性。(4)体内降解过程中,黏合强度和机械稳定性应保持可靠及可预测,并且降解速率和骨愈合速度应相匹配。(5)在临床可接受的时间范围内,骨黏合剂易于制备并方便在手术部位应用。(6)易于制造、消毒,在储存期间保持其功能。其中,研发在充满血液和唾液的口腔环境中保持有效的骨黏附强度,同时具有长期生物相容性的骨黏合剂仍然是一个重大挑战。

为获得在多种条件下更适合口腔颌面部硬组织粘接的骨黏合剂,可在以下几个方面进一步研究:(1)参考某些自然衍生的生物聚合物,研制与人体具有高度生物相容性的骨黏合剂。(2)通过纳米技术提高骨黏合剂的黏附性和机械性能,受生物启发的仿生策略是改善湿粘接的重要思路之一^[15,25]。(3)研制负载生长因子、生物活性离子或干细胞的骨黏合剂,提高骨缺损区血管再生及成骨性能^[13]。(4)研制可递送及缓释抗菌剂、抗骨质疏松药物和抗肿瘤药物等药物的骨黏合剂,使药物在骨组织中靶向、智能传递,并应用于牙周炎、糖尿病、骨质疏松、骨髓炎和骨肿瘤等造成的骨折、骨缺损等骨疾病^[26]。(5)以光固化等方式调控固化时间,研制能在多种条件下固化的骨黏合剂^[27]。

相信,随着纳米技术、仿生技术的发展,以及对骨黏合剂的不懈探索,未来一定能有效解决现有骨黏合剂的缺陷并实现临床转化,造福更多患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Bingol HB, Bender JCME, Opsteen JA, et al. Bone adhesive

- materials: From bench to bedside[J]. *Mater Today Bio*, 2023, 19:100599. DOI:10.1016/j.mtbio.2023.100599.
- [2] Hu S, Wang S, He Q, et al. A mechanically reinforced super bone glue makes a leap in hard tissue strong adhesion and augmented bone regeneration[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(11):e2206450. DOI:10.1002/advs.202206450.
- [3] Leggat PA, Smith DR, Kedjarune U. Surgical applications of cyanoacrylate adhesives: A review of toxicity[J]. *ANZ J Surg*, 2007, 77(4):209-213. DOI:10.1111/j.1445-2197.2007.04020.x.
- [4] Hafeez AA, Furmeen SS, Durairaj D, et al. Application of N-butyl-2-cyanoacrylate for the treatment of comminuted fractures in the anterior wall of the maxillary sinus: A prospective clinical study[J]. *Cureus*, 2023, 15(2):e35487. DOI:10.7759/cureus.35487.
- [5] Melrose J. High performance marine and terrestrial bioadhesives and the biomedical applications they have inspired[J]. *Molecules*, 2022, 27(24):8982. DOI:10.3390/molecules27248982.
- [6] Shokri M, Dalili F, Kharaziha M, et al. Strong and bioactive bioinspired biomaterials, next generation of bone adhesives[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2022, 305:102706. DOI:10.1016/j.cis.2022.102706.
- [7] Fan HL, Wang JH, Gong JP. Barnacle cement proteins-inspired tough hydrogels with robust, long-lasting, and repeatable underwater adhesion[J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(11):2009334. DOI:10.1002/adfm.202009334.
- [8] Li A, Jia M, Mu Y, et al. Humid bonding with a water-soluble adhesive inspired by mussels and sandcastle worms[J]. *Macromol Chem Phys*, 2015, 216(4):450-459. DOI:10.1002/macp.201400513.
- [9] Millar NL, Bradley TA, Walsh NA, et al. Frog glue enhances rotator cuff repair in a laboratory cadaveric model[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2009, 18(4):639-645. DOI:10.1016/j.jse.2008.12.007.
- [10] Tzagiollari A, McCarthy HO, Levingstone TJ, et al. Biodegradable and biocompatible adhesives for the effective stabilisation, repair and regeneration of bone[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2022, 9(6):250. DOI:10.3390/bioengineering9060250.
- [11] Hasani -Sadrabadi MM, Sarrion P, Pouraghaei S, et al. An engineered cell-laden adhesive hydrogel promotes craniofacial bone tissue regeneration in rats[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(534):eaay6853. DOI:10.1126/scitranslmed.aay6853.
- [12] Liu YH, Zhu Z, Pei XB, et al. ZIF-8-modified multifunctional bone-adhesive hydrogels promoting angiogenesis and osteogenesis for bone regeneration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(33):36978-36995. DOI:10.1021/acsami.0c12090.
- [13] Xu LJ, Gao S, Zhou R, et al. Bioactive pore-forming bone adhesives facilitating cell ingrowth for fracture healing[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(10):e1907491. DOI:10.1002/adma.201907491.
- [14] 王星月. 新型强粘附性载药水凝胶用于增强骨-植入物固定及抗感染的研究[D]. 长春:吉林大学, 2022.
- [15] Wang B, Liu J, Niu D, et al. Mussel-inspired bisphosphonated injectable nanocomposite hydrogels with adhesive, self-healing, and osteogenic properties for bone regeneration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(28):32673-32689. DOI:10.1021/acsami.1c06058.
- [16] Sánchez-Fernández MJ, Hammoudeh H, Félix Lanao RP, et al. Bone-adhesive materials: Clinical requirements, mechanisms of action, and future perspective[J]. *Adv Mater Interfaces*, 2019, 6(4):1802021. DOI:10.1002/admi.201802021.
- [17] Renner T, Otto P, Kübler AC, et al. Novel adhesive mineral-organic bone cements based on phosphoserine and magnesium phosphates or oxides[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2023, 34(4):14. DOI:10.1007/s10856-023-06714-6.
- [18] Moazami S, Kharaziha M, Emadi R, et al. Multifunctional bioinspired bredigite-modified adhesive for bone fracture healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(5):6499-6513. DOI:10.1021/acsami.2c20038.
- [19] Guo Q, Chen J, Wang J, et al. Recent progress in synthesis and application of mussel-inspired adhesives[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(3):1307-1324. DOI:10.1039/c9nr09780e.
- [20] Kunrath MF, Dahlin C. The impact of early saliva interaction on dental implants and biomaterials for oral regeneration: An overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4):2024. DOI:10.3390/ijms23042024.
- [21] Howard KC, Gonzalez OA, Garneau-tsodikova S. *Porphyromonas gingivalis*: Where do we stand in our battle against this oral pathogen?[J]. *RSC Med Chem*, 2021, 12(5):666-704. DOI:10.1039/d0md00424c.
- [22] Xu L, Ye Q, Xie J, et al. An injectable gellan gum-based hydrogel that inhibits *Staphylococcus aureus* for infected bone defect repair[J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(2):282-292. DOI:10.1039/d1tb02230j.
- [23] Ramasamy SK, Kusumbe AP, Schiller M, et al. Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13601. DOI:10.1038/ncomms13601.
- [24] 李苑, 苏毅, 江飞, 等. 新型通用型粘接剂对牙本质粘接强度的体外研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(5):754-758+762. DOI:10.7655/NYDXBNS20190526.
- [25] Wen B, Dai YG, Han X, et al. Biomimetic mineralized hydrogel promotes the repair and regeneration of dentin/bone hard tissue[J]. *NPJ Regen Med*, 2023, 8(1):11. DOI:10.1038/s41536-023-00286-3.
- [26] Li Y, Zhu J, Zhang X, et al. Drug-delivery nanoplateform with synergistic regulation of angiogenesis-osteogenesis coupling for promoting vascularized bone regeneration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(14):17543-17561. DOI:10.1021/acsami.2c23107.
- [27] Pirmoradian M, Hooshmand T, Najafi F, et al. Design, synthesis, and characterization of a novel dual cross-linked gelatin-based bioadhesive for hard and soft tissues adhesion capability[J]. *Biomed Mater*, 2022, 17(6). DOI:10.1088/1748-605X/ac9268.

(收稿日期:2023-07-19)

(本文编辑:王嫚)