

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.06.001

• 基础研究 •

3D 打印 PCL/ β -TCP 可降解椎间融合器的体外降解及生物力学研究 *于小迪¹ 李小康¹ 薛丹² 伍苏华³ 刘文文¹ 郭硕¹ 吴昊¹ 郭征^{1Δ}

(1 空军军医大学西京医院骨科 陕西 西安 710032; 2 西安石油大学化学化工学院 陕西 西安 710065;

3 维度(西安)生物医疗科技有限公司 陕西 西安 710311)

摘要 目的:研究以质量配比为 5:5 的聚己内酯(PCL)与磷酸三钙(β -TCP)为原材料,应用 3D 打印技术制备的可降解的颈椎椎间融合器在体外的降解特性,为临床应用提供理论依据。**方法:**将制备好的融合器浸泡于模拟体液中,置于 37℃ 温箱,每 2 周更换浸泡液,按浸泡时间的不同分为六组:分别为空白对照组、2 周、4 周、12 周、26 周、52 周组。每组浸泡前后经室温真空干燥后用同一天平测量质量,计算失重质量及失重率,应用凝胶渗透色谱仪分析各组融合器中 PCL 的分子量变化,并应用 INSTRON 万能试验机进行抗压强度力学测试。空白对照组为样本室密闭容器放置,在初始称重并检测分子量及抗压强度测试,52 周后计算失重率、检测分子量及抗压强度。**结果:**该种可降解椎间融合器初始抗压强度达到(23.21±2.28)MPa,在体外降解 52 周后其抗压强度下降不明显,为(18.99±0.49)MPa($P>0.05$);其在体外可缓慢降解,52 周后失重率约 9.23%($P<0.05$),其中 PCL 分子量从初始的 10 万左右降至 7 万左右($P<0.05$)。**结论:**该种可降解椎间融合器抗压力学强度适中且能长时间维持,符合临床应用要求,其在体外可缓慢降解,评估其在生物体内的降解吸收特性较好,在人体椎间融合手术中应用的可行性及有效性较高。

关键词:3D 打印;聚己内酯;磷酸三钙;椎间融合器;体外降解;生物力学

中图分类号:R681.5;R318.8;Q6-3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)06-1001-07

In vitro Degradation and Biomechanical Study of 3D Printed PCL/ β -TCP Degradable Intervertebral Fusion Cage*YU Xiao-di¹, LI Xiao-kang¹, XUE Dan², WU Su-hua³, LIU Wen-wen¹, GUO Shuo¹, WU Hao¹, GUO Zheng^{1Δ}

(1 Department of Orthopedics, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 College of Chemistry and Chemical Engineering, Xi'an Petroleum University, Xi'an, Shaanxi, 710065, China;

3 Wei DU (Xi'an) Biomedical Technology Co. LTD, Xi'an, Shaanxi, 710311, China)

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to assess the degradation characteristics of the biodegradable cervical intervertebral fusion cage [made of polycaprolactone(PCL) and β -tricalcium phosphate(β -TCP) with a mass ratio of 5:5] prepared by 3D printing technology, which provides theoretical basis for clinical application. **Methods:** The prepared fusion cage was immersed in simulated body fluid, placed in a 37 °C incubator, and the immersion solution was changed every two weeks. According to the different immersion time, it was divided into six groups: blank control group, 2 weeks, 4 weeks, 12 weeks, 26 weeks, 52 weeks group. Every cage of each group was dried by vacuum drying at room temperature before and after soaking, then its weight was measured by the same balance, and the weight loss and weight loss rate were calculated. The molecular weight of PCL in each cage was analyzed by gel permeation chromatograph, and the compressive strength was tested by INSTRON universal testing machine. In the blank control group, the samples were placed in sealed containers at room temperature, weighed initially and tested for molecular weight and compressive strength. After 52 weeks, the weight loss rate, molecular weight and compressive strength were calculated. **Results:** The initial compressive strength of this kind of degradable intervertebral fusion cage was (23.21±2.28 MPa), and the strength did not decrease significantly (18.99±0.49 MPa) after 52 weeks of degradation in vitro ($P>0.05$); the weight loss rate was about 9.23% after 52 weeks($P<0.05$), and the molecular weight of PCL decreased from around 100,000 dropped to around 70,000($P<0.05$). **Conclusion:** The biodegradable intervertebral fusion cage has moderate compressive strength and can be maintained for a long time, which meets the requirements of clinical application. It can be degraded slowly in vitro, and its biodegradation and absorption characteristics in vivo are evaluated to be good. Therefore, its application in human intervertebral fusion surgery is feasible and effective.

* 基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1104900);国家自然科学基金面上项目(51771227)

作者简介:于小迪(1978-),男,博士研究生,主治医师,主要研究方向:3D 打印及可降解吸收骨替代材料,E-mail: 13201649877@163.com

Δ 通讯作者:郭征(1965-),博士生导师,教授,主任医师,主要研究方向:骨病骨肿瘤的基础与临床研究、骨科植入材料与 3D 打印技术的基础研究及临床应用,E-mail: guozheng@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2020-08-10 接受日期:2020-09-05)

Key words: 3D printing; Polycaprolactone (PCL); β -tricalcium phosphate (β -TCP); Intervertebral fusion cage; In vitro degradation; Biomechanics

Chinese Library Classification(CLC): R681.5; R318.8; Q6-3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)06-1001-07

前言

自 20 世纪 50 年代前路椎间盘切除椎间融合手术(ACDF)开展以来,椎间融合器的材料也经历了不断的进步,从自体骨、钛合金到目前临床普遍应用的 PEEK(聚醚醚酮树脂)材料,均各有优缺点,如自体骨融合效果好,但存在取骨区疼痛等问题^[1]。钛合金材料有质量轻,强度高,多孔材料经改性处理有骨长入促进成骨的优点,但其弹性模量过高,有压缩终板骨质发生下沉等不利影响^[2],现临床已很少应用。PEEK 材料融合器组织相容性好,强度高,弹性模量与皮质骨接近^[3],是良好的椎间融合器材料,但研究显示其存在应力分散且对椎体终板处理要求较高,对术后融合疗效有一定程度的影响^[4]。因此探索新型融合器材料提高椎间融合效果仍很有必要。我们发现可降解材料 PCL(聚己内酯)结合生物陶瓷 β -TCP(磷酸三钙)作为骨缺损替代材料有很好的支撑强度及成骨效应,具有良好的组织相容性及骨整合作用,并可降解吸收^[5]。因此我们应用 3D 生物打印技术设计制备了 PCL 与 β -TCP 配比为 5:5 的可降解椎间融合

器。为进一步了解并模拟其在体内的降解特性及力学性能,我们进行了体外降解及力学的实验研究,以期为临床应用提供理论依据及技术指导。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 可降解融合器的设计与制备 医用级聚己内酯(PCL)粉剂(瑞典博斯托,分子量为 10 万)与磷酸三钙(β -TCP)粉剂(苏州鼎安)。PCL 与 β -TCP 粉末以 5:5 质量配比加入混合器混匀(高速搅拌机和双螺杆挤出机),在 115℃融化混合后制备成 5 mm 直径棒材,将棒材装入 3D 打印机(EZAU 3D 打印机,型号:DW-B I)中,采用快速成型辅助设计软件设计融合器模型,将模型数据导入 3D 打印机逐层打印制备成边缘及中心纵隔为实体、中心为网状多孔结构的椎间融合器,为圆角梯形多孔结构,下底长 10 mm,上底长 14 mm,高 11 mm,厚度 5 mm,质量 943.0 ± 23.8 mg,体积约 420 mm³,孔隙率约 20%。(见图1)。

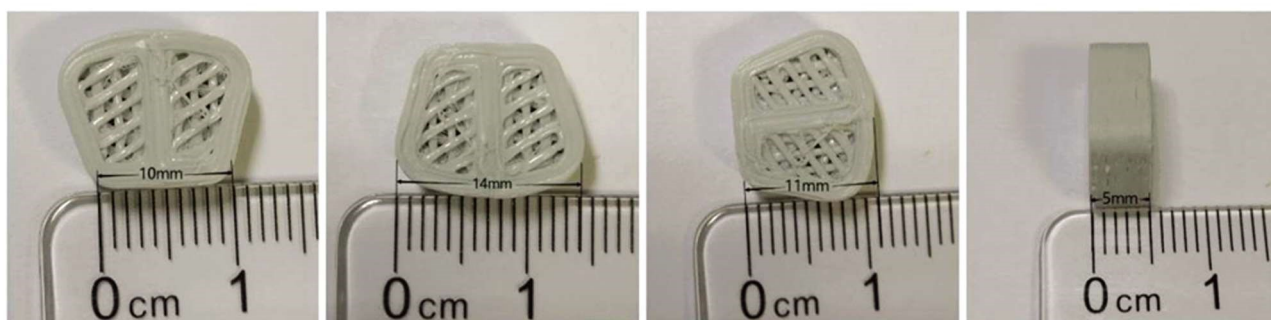


图 1 融合器外观结构图

Fig.1 Structure and appearance of Cage

1.1.2 模拟体液 根据《YY/T 0474-2004 外科植入物用聚 L-丙交酯树脂及制品体外降解试验》标准配制磷酸盐缓冲液(Sorensen 缓冲液),用无菌二次蒸馏水配制的含磷酸二氢钾和磷酸氢二钠。先配制:a).1/15 mmol/L 磷酸二氢钾:每升水中溶解 9.078 g 磷酸二氢钾;b).1/15 mmol/L 磷酸氢二钠:每升水中溶解 11.876 g 磷酸氢二钠。用 18.2%(体积分数)的溶液 a)与 81.8%的溶液 b)混合得到实验用的磷酸盐缓冲液,经滤菌器过滤灭菌备用,该缓冲液 pH 值为 7.4 ± 0.2 。

1.1.3 恒温箱 维持体外降解温度于 37 ± 1 ℃。

1.1.4 电子天平 精度至 0.1 mg。

1.1.5 INSTRON 万能试验机 测试材料的抗压力学强度。

1.1.6 凝胶渗透色谱仪(GPC) 分析材料降解过程中 PCL 分子量的变化。

1.1.7 扫描电镜 进行材料表面形貌分析。

1.1.8 真空干燥器

1.2 方法

1.2.1 分组 按预计浸泡时间分六组:空白对照组,2 周,4 周,

12 周,26 周,52 周,各组样本量 12 个,其中 6 个用于计算失重率,6 个用于抗压强度测试,所有样本最后都用于检测 PCL 分子量。空白对照组中 6 个样本在开始实验时进行抗压强度测试及 PCL 分子量检测,另 6 个样本为室温密闭容器放置,52 周后计算失重率、检测 PCL 分子量及抗压强度测试。在降解前及体外降解 52 周后应用扫描电镜进行材料表面的形貌分析。

1.2.2 模拟体液浸泡体外降解 依据《YY/T 0474-2004 外科植入物用聚 L-丙交酯树脂及制品体外降解试验》标准,将所有实验样品分别放入无菌密闭容器内,用浸泡液覆盖样品并密闭容器,浸泡液体积为 30 mL。使样品完全浸没于浸泡液中。将浸泡完成的容器放置于恒温箱内维持在 37 ± 1 ℃的生理温度,每 2 周更换浸泡液一次。

1.2.3 失重率计算 用于计算失重率的实验样本在浸泡降解前先于室温下真空干燥 48 小时至恒重,逐一用天平称重(记为 W0)并编号,精确至 0.1 mg;然后经钴 60 辐照灭菌后置于上述模拟体液中浸泡,于浸泡后的 2 周,4 周,12 周,26 周,52 周,每个时间点取出 6 个样品,用去离子水漂洗样品三次,室温真空

干燥 48 小时至恒重,用天平称重,记为 W_1 。计算失重率 $= [初始质量 W_0 - 降解后质量 W_1] / W_0 \times 100\%$ 。

1.2.4 抗压强度测试 根据国标《GB/T 1041-2008/ISO 604:2002 塑料压缩性能的测定》将空白对照样品在 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 的蒸馏水中状态调节 $60 \pm 15 \text{ min}$, 然后从蒸馏水(体外降解样品从浸泡液)中取出直接进行力学实验,应用 INSTRON 万能试验机进行抗压强度测试,测试速度为: 2.5 mm/min , 单位为 MPa。

1.2.5 PCL 分子量检测 应用凝胶渗透色谱仪(型号为 Agilent Technologies PL-GPC 50 Integrated GPC System) 检测各组样品中 PCL 的分子量,将样品干燥后放入氯仿溶液,其中 PCL 溶解, β -TCP 沉淀,离心取上清液,用 $0.45 \mu\text{m}$ 的滤膜进行过滤,

滤去少量不溶性杂质,用微量进样器量取 $150 \mu\text{L}$ 滤液,从进样口注入凝胶渗透色谱系统,以四根凝胶色谱柱串连,以氯仿作流动相,在流速为 1 mL/min 下进行测定,取数均分子量 M_n 值。

2 结果

2.1 融合器的结构及形貌分析

融合器中心为网状空心结构,有利于早期降解及骨组织长入融合,在低倍扫描电镜(HITACHI S-4800)下可见对照组表面尚平滑,高倍镜下轻度粗糙。在经体外降解 52 周后可见其表面明显粗糙,这与 PCL 降解后 β -TCP 析出有关。见图 2。

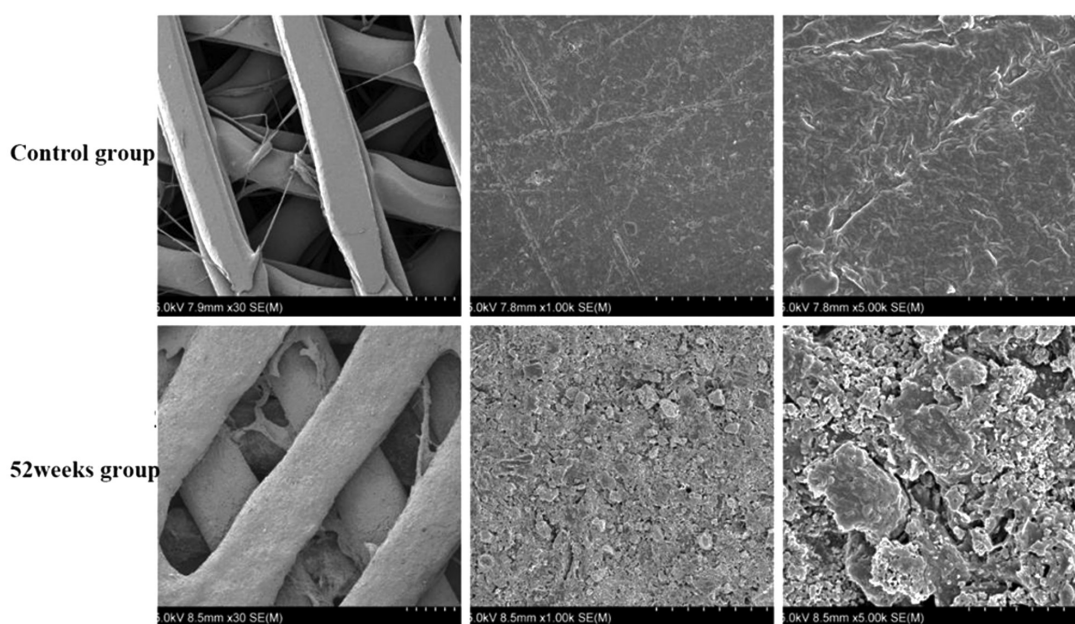


图 2 扫描电镜外观形貌分析

Fig.2 SEM images before and after degradation in vitro

2.2 大体外观变化

各组在体外降解不同时间后仍保持外观结构的完整,在降解 52 周后外观细节损失较多。见图 3。

2.3 降解丢失质量及失重率

各组随降解时间延长质量缓慢丢失,至 52 周时失重率达到 9.23%,见表 1。绘制随时间、失重率变化的降解曲线图可见该曲线较为平直,见图 4。

2.4 抗压强度测试

2.4.1 压缩应力应变曲线 见图 5,应用 INSTRON 万能试验机检测该融合器的抗压强度,根据应力应变曲线可见,该融合器在高度压缩至 60% 以上时,受到的压缩应力达到 60 MPa 以上,根据临床应用需求,取其压缩应变去除后外形无破损,高度可恢复的临界点(约压缩应变的 30%)的压缩应力值为其抗压强度。

2.4.2 抗压强度随降解时间变化的力学曲线 在体外降解 52 周后,该融合器抗压力学数值下降较少,各组之间无显著性差异,见表 2。随时间变化的力学曲线较平直,见图 6。

2.5 PCL 分子量变化

用于该融合器的 PCL 初始分子量约 10 万,随着降解时间

的延长分子量逐渐减小,至 52 周时降解至 7 万左右,见表 3。PCL 分子量随降解时间的曲线呈平缓下降趋势,见图 7。

3 讨论

根据世界卫生组织(WHO)的调查研究,中国人群中颈腰痛导致的疾病负担位列第 2 位^[6]。随着现代生活节奏的加快和工作生活方式的改变,颈椎病及腰椎间盘突出症的发病率逐年增高,且患者平均年龄越来越低^[7]。在临床上颈、腰椎间盘突出出现多采用各种入路的椎间盘切除后行椎间融合手术。自 Simth 与 Robinson 于 20 世纪 50 年代提出了颈椎前路椎间盘切除椎间植骨手术(ACDF)的手术方法^[8],现已在临床上广泛应用,椎间植骨的材料也经历了不断的改进,最早多采取取自体髂骨植骨融合,但自体骨有植骨块脱出、取骨区疼痛等缺陷^[9],后椎间融合器的材料不断发展,从钛合金到目前临床应用最多的聚醚醚酮树脂(PEEK)材料^[10],以及各种异体骨及可吸收材料的探索^[11,12]。可以看出,一是融合器材质从高弹性模量向低弹性模量发展,使其能更适合椎体骨质的强度,减少椎板塌陷椎间隙容积减小的风险;二是从更高的组织相容性向可被组织降解吸收替代方向发展,使其能更好的成骨融合,提高手术成功率,减少术后并发症。目前 PEEK 材料的融合器应用广泛,但仍存在骨

整合不良等不足之处,其弹性模量仍较高,抗压强度达到 130 Mpa^[13],大大高于人体颈椎终板抗压强度(约 35-57 Mpa)及腰椎终板的抗压强度(约 39-69 Mpa)^[14,15]。在骨质疏松病人中应用

仍可引起终板塌陷,椎间高度丧失的问题^[16],且其无生物活性,仅起到支撑的作用,融合仍需要其内填充的骨质来完成。因此探索并应用新型材料的融合器仍很有必要。

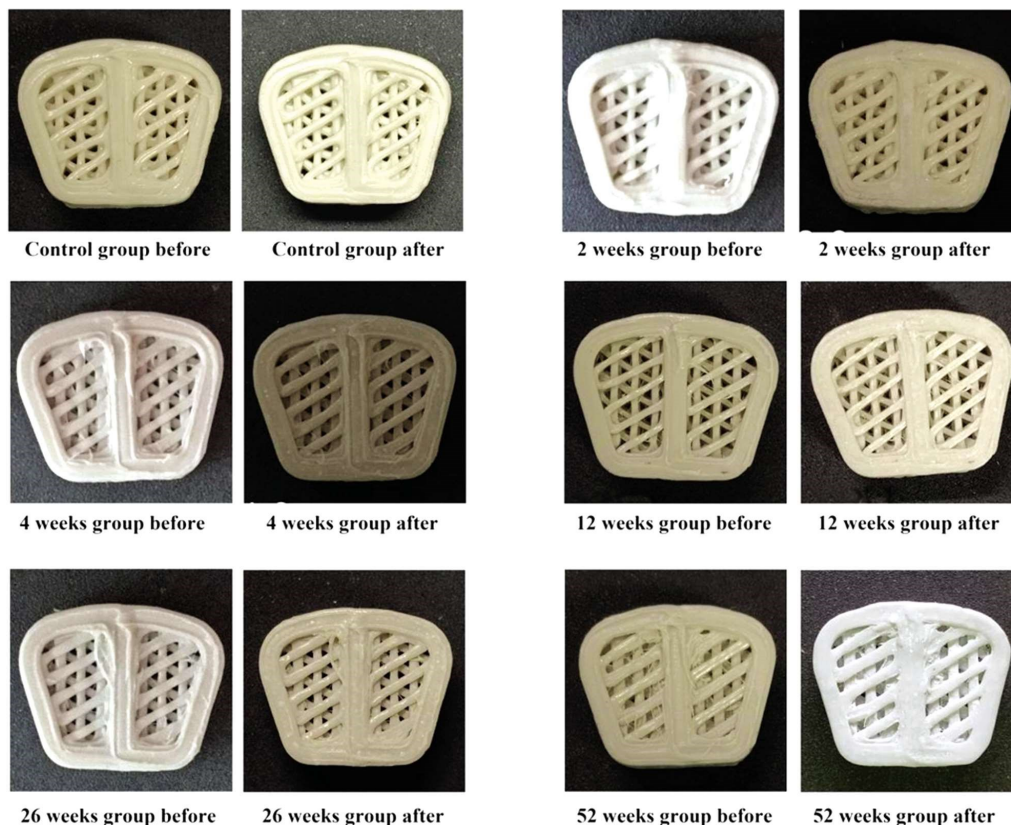


图 3 各组体外降解前后外观对照

Fig.3 The appearance of each group was compared before and after degradation in vitro

表 1 各组的失重率[失重率=(初始质量 W0- 降解后质量 W1)/W0× 100%]

Table 1 The weight loss rate of each group[weight loss rate=(Initial weight W0-Post-degradation weight W1)/W0× 100%]

Time	Initial weight W0(mg)	Post-degradation weight W1 (mg)	Weight loss(mg)	Weight loss rate(%)
Control group	942.7± 24.6	942.4± 24.5	0.3± 0.1	0.03%
2 week group	931.5± 28.1	926.8± 27.9	4.7± 0.4	0.51%
4 week group	950.1± 28.4	939.0± 27.9	11.2± 1.3	1.17%
12 week group	947.0± 21.1	924.6± 20.0	22.4± 1.5*	2.37%
26 week group	942.6± 24.0	896.9± 24.6	45.7± 1.0*	4.84%
52 week group	944.2± 22.1	857.1± 23.0	87.1± 1.9*	9.23%

Note: n=6, compare with control group, *P<0.05.

表 2 体外降解不同时间的抗压力学强度($\bar{x} \pm s$)(MPa)

Table 2 Compressive strength at different time of degradation in vitro ($\bar{x} \pm s$)(MPa)

Time	Compressive strength
Control group(0 week)	23.21± 2.28
2 week group	20.82± 1.42
4 week group	21.90± 0.60
12 week group	20.88± 0.40
26 week group	19.85± 0.60
52 week group	18.99± 0.49
Control group(52 week)	22.70± 1.10

Note: n=6, compare any two group, P>0.05.

表 3 各组 PCL 分子量值($\bar{x} \pm s$)

Table 3 PCL molecular weight of each group($\bar{x} \pm s$)

Time	PCL molecular weight
Control group(0 week)	101402± 5416
2 week group	98944± 3586
4 week group	94758± 3258*
12 week group	88717± 3011*
26 week group	82716± 4605*
52 week group	70882± 3658*
Control group(52 week)	101533± 4338

Note: n=12, compare with control group, *P<0.05.

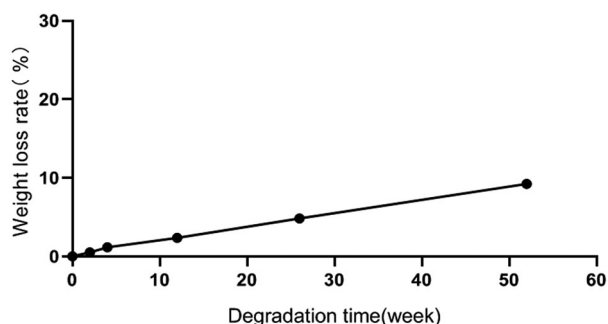


图4 随时间、失重率变化的降解曲线图

Fig.4 Degradation curve with time/weight loss rate

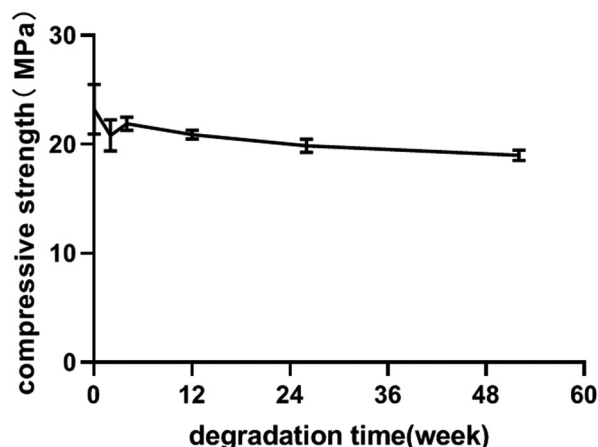


图6 随时间变化的抗压力学曲线图

Fig.6 Compressive strength curve with degradation time

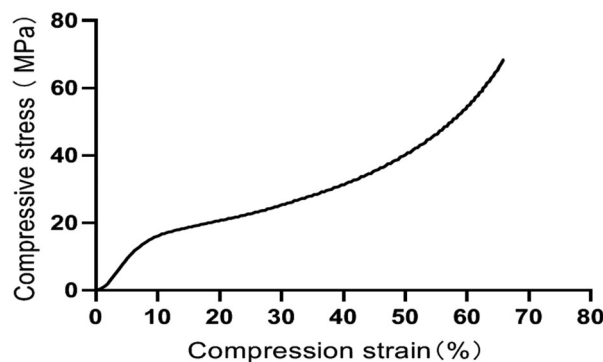


图5 融合器压缩应力应变曲线图

Fig.5 Compression stress-strain curve of fusion cage

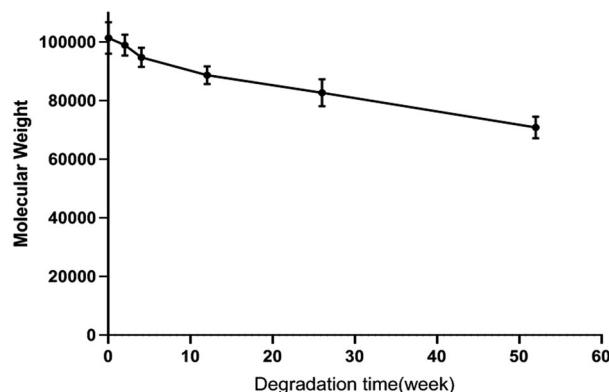


图7 PCL 分子量随降解时间变化曲线图

Fig.7 Molecular weight curve of PCL with degradation time

在椎间融合器的材料选择与设计发展中,其最终目的是通过融合器维持椎间隙的高度,利用融合器中心及周围的植骨使上下椎体的骨质与椎体间的骨质生长融合为一体从而保持脊柱结构的稳定,防止上下椎体节段不稳造成椎体的移位引起疼痛或压迫脊髓神经导致手术失败。但是临床上经常会出现融合器引起终板骨质压缩、塌陷等导致脊柱失稳,融合不佳的问题,尤其在患重度骨质疏松症的病例^[17,18],这多是由于钛合金及PEEK融合器较高的弹性模量导致的。如前所述,正常人体颈椎、腰椎的终板抗压强度约35-69 Mpa。我们前期设计的3D打印纯网状多孔可降解融合器强度只有6.38 Mpa^[19],其支撑强度较差,尚不能满足临床使用要求。在此基础上,结合目前临床使用的融合器外观与我们前期的经验,设计制备了此种边缘及中心纵隔为实体框架,其余部分为多孔网状结构的颈椎椎间融合器。经力学测试结果可见其初始抗压强度达到了23 Mpa左右,略低于正常的椎体终板强度,因此其能减少终板塌陷的风险,在体外降解过程中其强度下降不明显,在体外降解52周后抗压强度约19 Mpa左右(与对照组比较, $P>0.05$)。因此该设计结构并应用3D打印制备的配比为5:5的PCL-TCP颈椎椎间融合器,其力学强度符合临床应用需求。

聚己内酯(PCL)是骨组织支架中应用最广泛的生物材料之一,具有良好的生物相容性,无毒性及免疫原性,可降解吸收,是良好的体内植入材料^[20-22]。但研究发现PCL降解缓慢,且作为骨组织填充替代材料无成骨活性。而 β -TCP与硫酸钙和羟基磷灰石比较,在体内具有适中的吸收速度及良好的刺激成骨的效应,是良好的骨缺损修复材料^[23,24]。因此将PCL与 β -TCP

作为复合材料作为骨缺损修补材料有良好的前景,Khojasteh将其作为复合支架,植入骨髓间充质细胞,成功修复了犬的下颌骨的垂直骨缺损^[25];Park在体外研究中显示PCL-TCP支架可促进细胞增殖与提高碱性磷酸酶活性,是口腔应用和再生治疗的良好材料^[26];并且将其作为骨科植入支架材料亦有大量的研究报道^[27,28]。我们前期应用3D打印设计制备了PCL与 β -TCP配比为8:2,孔隙率为75%的网状圆形椎间融合器(直径10 mm,厚度为5 mm),并进行了羊颈椎融合动物实验,在术后12个月时显示出良好的椎间融合效果,证实其有良好的组织相容性及骨整合作用。但因其PCL含量较高且为纯网状结构,孔隙率高,因此抗压强度较低,仅有6.38 Mpa,且降解缓慢,在术后12月时应用Micro-CT三维重建评估体积分数显著下降,但空间结构仍然完整^[19]。在此基础上,通过调整材料的配比制备融合器并进行力学强度测试我们发现,随着其中 β -TCP含量的增加融合器抗压强度也逐渐增强,但 β -TCP含量超过50%以上时材料的混匀及制备难度增加,且随着 β -TCP含量增加材料的降解速度也加快^[29],因此为提升融合器的抗压强度、加快降解速度并兼顾制备工艺这三者的关系,我们最终选择PCL与 β -TCP为5:5配比,应用3D打印制备的椎间融合器,期望其有较好的抗压强度,合适的降解速度与成骨能良好匹配,促进骨质融合,提高临床治疗效果。

椎间融合器在临床使用中,理论上其成骨融合过程与骨折愈合过程类似,原始骨痂形成期需3-6个月,骨痂改建塑形约需1-2年的时间^[30],因此椎间融合术后3个月后逐渐出现骨性骨痂的连接与融合^[31],所以可降解融合器维持其抗压强度至少

需要 3 个月,然后逐渐降解吸收,在 1-2 年的过程完成骨组织改建替代与塑型^[32]。在我们的研究中通过计算失重率来评估该融合器在体外的降解情况,可见其在体外降解速率较慢,经 52 周(1 年)体外降解实验后可见大体结构无明显变化,表面外观部分细节有损失,扫描电镜显示材料表面较降解前明显粗糙,因为该融合器的体外降解主要依赖 PCL 的降解,并会释出 β -TCP,造成材料表面变得更加粗糙,这有利于诱导成骨^[33]。经 52 周的体外降解后失重率约 9.23 %,其中 PCL 分子量从 10 万下降到 7 万左右,而且抗压力学值亦很少衰减。这与该融合器的两种材料的特性有关,其中 β -TCP 的体内降解代谢需通过细胞介导的吞噬和细胞外降解来完成,其性质稳定,在体液中很少溶解^[34,35]。PCL 的降解过程是初期随着分子量不断变小,外观无明显变化,至降解晚期分子量低于 5000 时材料逐渐崩解,分解为二氧化碳和水^[36,37]。而且其降解时间与材料外形、起始分子量及组分等均有关^[38]。在本研究中可见 PCL/ β -TCP 融合器的体外降解过程中,PCL 分子量随着时间的延长逐渐变小,1 年后分子量下降约 30 %。预计该融合器在体外完全降解需 2-3 年左右时间。但 PCL 在体内的降解,由于有组织酶解及细胞代谢的参与,降解速度较体外降解快^[39],在体内 PCL 逐渐被降解吸收, β -TCP 被细胞吞噬代谢改建,约在 2 年左右完成骨组织融合替代,这与人体的成骨代谢生理过程相适应。

由于 PCL 的降解与材料外形,接触面积等有关,有研究显示,应用于股骨头坏死的股骨颈可降解 PCL-TCP 支架(配比为 PCL: TCP:丙酮为 20:80:400)的体外降解实验中显示,孔隙率 60 %的支架是孔隙率 15 %的支架降解速率的 3 倍^[40]。据此可预测,该融合器多孔区表面积大,与体液接触面积大,因此发生降解较早,其中的 β -TCP 释放较早,其有诱导成骨的效应,可以使成骨细胞早期长入,增强骨长入提高融合效率,实现中心多孔区的早期融合。而周围的实体结构表面积相对较小,降解代谢速率较慢,可提供长期支撑避免椎间隙塌陷,并在晚期降解吸收并被骨组织替代实现晚期融合,实现分级梯度降解。

通过该研究我们发现,应用配比为 5:5 的 PCL 与 β -TCP,通过 3D 打印制备的椎间融合器,其初始力学强度符合临床应用要求,在体外降解 52 周后抗压强度下降不明显;其在体外可缓慢降解,52 周后失重率达到 9.23 %。结合前期的实验结果初步分析其应用于人体椎间融合手术的可行性较高,预期结果较好。同时我们也发现了该融合器的不足之处,其在体外的降解速率仍较慢,且其速率与 PCL 初始分子量相关,为了调节并控制其降解速度,在以后的研究中需继续探索不同分子量、不同材料配比及结构对降解速率的影响,及其在动物体内的降解速率与特性,改进并使其降解性能可控,使其能在体内应用的过程中更好的与人体成骨相匹配,促进椎体间融合的成功率并减少并发症。由于体外降解过程缺乏体内细胞及组织液酶解代谢的作用,因此体外与体内的降解代谢过程及速度仍有差异,不能完全模拟该融合器体内降解的过程,存在一定的局限性,但通过体外降解的实验过程,使我们对其的降解过程、速率、机制及生物力学的变化有了一定的了解,为后期进行动物体内实验及使其尽早应用于临床打下了坚实的基础。

参考文献(References)

[1] Landriel F A, Hem S, Goldschmidt E, et al. Polyetheretherketone In-

- terbody Cages Versus Autogenous Iliac Crest Bone Grafts With Anterior Fixation for Cervical Disc Disease[J]. *Journal of Spinal Disorders and Techniques*, 2013, 26(2): 61-67
- [2] ShanJin Wang, XiaoMing Liu, WeiDong Zhao, et al. Titanium mesh cage fracture after lumbar reconstruction surgery: a case report and literature review [J]. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, 2015, 8(4): 5559-5564
- [3] Kurtz S M, Devine J N. PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants[J]. *biomaterials*, 2007, 28(32): 4845-4869
- [4] Kim C H, Chung C K, Jahng T A, et al. Segmental Kyphosis after Cervical Interbody Fusion with Stand-alone Polyetheretherketone (PEEK) Cages: A Comparative Study on Two Different PEEK Cages [J]. *Journal of Spinal Disorders & Techniques*, 2014, 28 (1): 2522-2530
- [5] Li, Yi, Wu, Zhi-gang, Li, Xiao-kang, et al. A polycaprolactone-tricalcium phosphate composite scaffold as an autograft-free spinal fusion cage in a sheep model[J]. *Biomaterials*, 35(22): 5647-5659
- [6] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet (London, England)*, 2015, 386(9995): 743-800
- [7] Huang Tao, ZHANG Fang, LI Xiu-cheng, et al. Characteristics of cervical spondylosis of young people with sedentary work and prevention measures [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2013(7): 1362-1363
- [8] GW SMITH, RA ROBINSON. The treatment of certain cervical-spine disorders by anterior removal of the intervertebral disc and interbody fusion [J]. *journal of bone & joint surgery american volume*, 1958, 40-A(3): 607-618
- [9] Orlef T, Ramadan I, Seddik Z, et al. Comparative evaluation of bone-filled Polymethylmethacrylate implant, autograft fusion, and Polyetheretherketone cervical cage fusion for the treatment of single-level cervical disc disease[J]. *Asian J Neurosurg*, 2010, 5(2): 46-56
- [10] Chen Y, Wang X, Lu X, et al. Comparison of titanium and polyetheretherketone (PEEK) cages in the surgical treatment of multi-level cervical spondylotic myelopathy: a prospective, randomized, control study with over 7-year follow-up [J]. *European Spine Journal*, 2013, 22(7): 1539-1546
- [11] Wen-Jie, Wu, Yang, et al. Application of New Allogeneic Lumbar Fusion Cage (Biocage) in Single-Segment Lumbar Degenerative Disease: A Prospective Controlled Study with Follow-Up for ≤ 2 Years [J]. *World Neurosurgery*, 2019, 18(7): 2068-2077
- [12] Kang H, Hollister S J, La Marca F, et al. Porous Biodegradable Lumbar Interbody Fusion Cage Design and Fabrication Using Integrated Global-Local Topology Optimization With Laser Sintering[J]. *Journal of Biomechanical Engineering*, 2013, 135(10): 101013
- [13] Fu Guo-tai, Liu Hong-jun, Zhang Bai, et al. Characteristics and application of PEEK[J]. *Engineering plastics applications*, 2006, 034(010): 69-71
- [14] Li Guang-can, Li Jing-nian, Zheng Lian-jie, et al. Biomechanical properties distribution of the cervical endplates [J]. *Orthopedics journal of China*, 2011, 19(15): 1287-1290
- [15] Li Zhi-gang, Zheng Lian-jie, Li Guang-can, et al. Biomechanical re-

- search on the properties of the lumbosacral endplates [J]. Chinese Journal of spinal and spinal cord, 2007, 17(3): 210-213
- [16] Gercek E, Arlet V, Delisle J, et al. Subsidence of stand-alone cervical cages in anterior interbody fusion: warning [J]. European Spine Journal, 2003, 12(5): 513-516
- [17] Uzi EA, Dabby D, Tolessa E, et al. Early Retropulsion of Titanium-Threaded Cages After Posterior Lumbar Interbody Fusion: A Report of Two Cases[J]. Spine, 2001, 26(23): 2638-2640
- [18] S D Kuslich, G Danielson, J D Dowdle, et al. Four-year follow-up results of lumbar spine arthrodesis using the Bagby and Kuslich lumbar fusion cage[J]. Spine, 2000, 25(20): 2656-2662
- [19] Li Yi. Design, preparation and animal experiments of PCL-TCP cervical fusion cage [D]. The Fourth Military Medical University, 2014
- [20] Ai He-Mati Yu Su-fu, Chen Tong-Yi, Chen Zhong-wei. In Vitro Biological evaluation and degradation of the Compatibility of Polycaprolactone[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2002(4): 411-412, 415
- [21] Park SA, Lee JB, Kim YE, et al. Fabrication of biomimetic PCL scaffold using rapid prototyping for bone tissue engineering[J]. Macromol Res, 2014, 22: 882-887
- [22] Winkins S, Kamath M, Dhanasekaran, et al. Polycaprolactone scaffold engineered for sustained release of resveratrol: therapeutic enhancement in bone tissue engineering [J]. International Journal of Nanomedicine, 2013, 183(3): 308-318
- [23] Walsh WR, Vizesi F, Michael D, et al. Beta-TCP bone graft substitutes in a bilateral rabbit tibial defect model [J]. Biomaterials, 2008, 29(3): 266-271
- [24] Kelly CM, Wilkins RM, Gitelis S, et al. The use of a surgical grade calcium sulfate as a bone graft substitute: results of a multicenter trial [J]. Clin orthop Relat Res, 2001, 382(382): 42-50
- [25] Khojasteh A, Behnia H, Hosseini F S, et al. The effect of PCL-TCP scaffold loaded with mesenchymal stem cells on vertical bone augmentation in dog mandible: a preliminary report [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2013, 101B(5): 848-854
- [26] Park J S, Lee S J, Jo H H, et al. Fabrication and characterization of 3D-printed bone-like β -tricalcium phosphate/polycaprolactone scaffolds for dental tissue engineering [J]. Journal of Industrial & Engineering Chemistry, 2017, (46): 175-181
- [27] Malikmammadov E, Tanir T E, Kiziltay A, et al. PCL-TCP Wet Spun Scaffolds Carrying Antibiotic-Loaded Microspheres for Bone Tissue Engineering [J]. Journal of Biomaterials ence Polymer Edition, 2017, 29(7-9): 1-33
- [28] Bruyas A, Lou F, Stahl A M, et al. Systematic characterization of 3D-printed PCL/ β -TCP scaffolds for biomedical devices and bone tissue engineering: Influence of composition and porosity [J]. Journal of Materials Research, 2018, 33(14): 1-12
- [29] Sun Qiming, HU Yunyu, Ma Xing, et al. Observation on in vitro degradation of different ratio of polymer/tricalcium phosphate compound materials prefabricated by modified thermally induced phase separation [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2004, 8 (008): 1436-1438
- [30] Chen Xiao-ping, Wang Jian-ping, Zhao Ji-zong. Surgery, 9th edition [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018
- [31] Luke J Weisbrod, Paul M Arnold, John D Leever. Radiographic and CT Evaluation of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2-assisted Cervical Spinal Interbody Fusion [J]. Clinical Spine Surgery, 2018, (09): 104-110
- [32] Ofluoglu A E, Erdogan U, Aydogan M, et al. Anterior cervical fusion with interbody cage containing beta-tricalcium phosphate: Clinical and radiological results [J]. Acta orthopaedica et traumatologica turcica, 2017, 51(3): 1-4
- [33] Park S H, Park S A, Kang Y G, et al. PCL/ β -TCP Composite Scaffolds Exhibit Positive Osteogenic Differentiation with Mechanical Stimulation [J]. Tissue Engineering & Regenerative Medicine, 2017, 14(4): 349-358
- [34] Fang Fang, YAN Yu-hua. Biodegradation process and mechanism of β -TCP ceramics [J]. Ceramics Bulletin, 2003, 22(4): 75-77
- [35] He F, Zhang J, Yang F, et al. In vitro degradation and cell response of calcium carbonate composite ceramic in comparison with other synthetic bone substitute materials[J]. Materials ence and Engineering C, 2015, 50: 257-265
- [36] Song Cun-xian, Wang Peng-yan, Sun Hong-fan, et al. The in Vivo Degradation, Adsorption and Excretion of Poly (ϵ -caprolactone)[J]. Journal of Biomedical Engineering, 2000, (01): 30-33
- [37] Tang Li-na, Song Cun-xian, Sun Hong-fan, et al. Study on degradation of PCL implant in vivo [J]. Biomedical Engineering and Clinical Medicine, 2007, 11(4): 263-267
- [38] Shao-Zhi Fu, Xiao-Hang Meng, Juan Fan, et al. In vitro and in vivo degradation behavior of n-HA/PCL-Pluronic-PCL polyurethane composites [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2014, 102A: 479-486
- [39] A. Yeo, B. Rai, E. Sju. The degradation profile of novel, biore-sorbable PCL-TCP scaffolds: An in vitro and in vivo study[J]. Journal of Biomedical Materials Research[J]. Part A, 2008, 84A(1): 208-218
- [40] Kawai T, Shanjani Y, Fazeli S, et al. Customized, degradable, functionally graded scaffold for potential treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head [J]. Journal of Orthopaedic Research, 2017, (10): 1002-1011