

文章编号:1004-7220(2022)04-0581-03

· 述 评 ·

可降解镁基骨科植入物发展、挑战与展望

秦 岭^{1,2,3}

(1. 香港中文大学医学院 李嘉诚骨科创新药物和生物材料研发中心, 香港 999077;

2. 香港中文大学深港创新研究院(福田), 广东 深圳 518045;

3. 中国科学院深圳先进技术研究院转化医学中心, 广东 深圳 518055)

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.04.001

人口老龄化是当前我国乃至全球面临的一大严峻挑战。人口老龄化伴随着骨质疏松、脆性骨折、骨关节炎等骨骼肌肉系统疾病发生率急剧升高,也给患者、家庭和社会带来巨大的经济负担。通过开发创新医疗产品和临床转化,更好地治疗老龄化相关的肌骨疾患,是科研机构和医疗产业界的共同愿望和努力方向。其中,建设跨学科研发团队、研发具有生物活性的可降解镁和镁基骨科内植物促进骨折修复,已成为许多国际和国内团队的重点研究方向。

目前骨科临床使用的植入类器械以惰性材料为主,如钛基材料已成为目前最主要的金属材料。镁(Mg)是一种可降解的金属,具有优良的生物相容性和近似于骨骼的力学性能,被认为是革命性和极具发展潜力的骨科植入物材料^[1-3]。镁金属的临床应用和研究可以追溯到120年前,但当时限于制备工艺,镁金属纯度不高,植入体内后降解迅速,多数情况下固定功能在骨折愈合之前就失效。进入21世纪后,受益于制备和加工工艺的提升,镁金属的纯度可达到99.99%。高纯镁或理想的镁合金降解速度相对可控,在体内可以渐进和完全降解,避免了术后内植入取出手术^[2-5]。镁或合金材料的降解产物金属(镁)离子、碱性环境和缓释的氢气可有效促进成骨和成血管,加速局部组织的再生和修复,有效减少或避免迟愈合和不愈合,尤其在衰老

或处于长期慢性炎症的组织修复愈合中具有重大的临床意义^[6-7]。

目前,国际上已知获批临床使用的镁基骨科内植物包括获得欧盟研发基金资助和取得欧盟CE认证的德国MAGNEZIX螺钉(Syntellix AG公司)^[8-9]和韩国RESOMET/K-MET螺钉(U&I公司)^[10]。我国广东东莞公司研发的纯镁治疗股骨头坏死的骨瓣固定螺钉在国内经过12年的研发,于2020年成功获得欧盟CE认证,取得历史性突破^[4-5];2019年终获国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准,成为国内首款进入多中心临床试验的可降解镁骨钉,期待2023年底能获批成为中国首个上市的含镁骨科三类内植物器械产品。

然而,镁金属作为骨折固定内植入刚度和强度仍偏弱,在体内不均匀降解和降解速率快则是限制其在骨科临床广泛应用的主要障碍。在过去的几十年里,人们做出了巨大的努力来克服与镁或其合金在骨科应用中的降解和机械性不匹配的挑战,提出和探索如合金化、表面改性及复合材料等策略^[2,11-12]或与常规植入器械结合使用的组合器械等^[6-7,13-14]。其中,生物力学在镁或其合金在骨科应用的转化途径中的材料力学性能测试,以及根据实验数据进行有限元分析设计在减少相应的耗时和耗经费的动物实验中起

收稿日期:2022-08-08; 修回日期:2022-08-10

基金项目:香港大学教育资助委员会“卓越学科领域计划”(AoE/M-402/20)

通信作者:秦岭,教授,博士生导师, E-mail: lingqin@cuhk.edu.hk

到了事半功倍的作用^[2,11,13,15-21]。

对镁金属在体内降解行为和降解产物的了解,尤其是对机体作用的分子机制的科学了解,有助相关医疗产品的前瞻性设计、测试验证和临床应用。其中,我们首次报道了降解产物之一的镁离子通过刺激骨膜的感觉神经末梢,在背根神经节合成和分泌更多的具有促成骨和成血管的神经内分泌肽CGRP,促进骨膜来源的干细胞向成骨细胞分化,实现骨折尤其骨质疏松骨折的修复的生物学机制^[6-7]。相关研究分别被 *Nature Reviews Endocrinology* 和 *Science* 作为研究亮点报道^[22-23]; *Nature* 更专刊强调基础科研为临床应用转化的重要性^[24]。

含镁复合骨缺损填充材料也有突破。中科院深圳先进技术研究院转化医学中心研发的冷冻3D打印含镁支架骨修复材料,在难愈型骨缺损修复中表现了良好的应用前景^[12]。相关创新三类骨科内植物获批 NMPA 绿色通道,并荣获第二十一届中国专利银奖。所孵化的深圳中科精诚医学科技有限公司2021年在北京积水潭医院主导下开展多中心临床试验,预计2024年可获批上市,服务骨科病人。

为了推动创新转化,政府调整并出台了多项政策对行业规范化和监管政策,包括于2021年6月1日开始施行的《医疗器械监督管理条例》,即众所周知的《注册人制度》,对于科研院校和机构的具有源头创新特征的医疗器械转化起到了强力助推作用^[25]。通过政、产、学、研、医、用的无缝结合,可使得以镁基内植物为代表的新型骨科医疗器械得以迅猛发展。预期在不远的将来,镁基骨科内植物将进入技术成熟期,真正广泛地应用于各类临床适应症。

此外,通过对镁金属降解产物的研究,又不断衍生出新的具有转化潜能的医疗产品,拓展了镁基生物材料在创伤学领域的应用范围。例如:骨科纯镁金属及镁合金在体液环境中降解所产生的碱性微环境可以对骨科常见致病细菌产生较强的抗感染作用,目前已有不少研发抗感染的骨科内植物的相关报道,包括对镁金属内植物进行包括涂层抗感染改性,预防和治疗内植物相关的感染和骨髓炎等^[26-28]。骨关节炎是一种常见的退行性骨关节病,严重影响老年人群的生活质量。当前有多种新型关节腔注射药物正处在临床研究阶段,其中包括按退行性骨关节病生理机制应用金属镁离子和维

他命C联用缓解关节退行性变及疼痛^[29];以及研发用于固定膝关节前交叉韧带和促进腱骨愈合的镁合金界面螺钉^[30]和丝含Mg²⁺水凝胶有效修复周围神经损伤等^[31]。

目前,包括镁在内的可降解金属已成为生物医用金属材料领域最热和最活跃的研究方向之一,同时也成为国际生物材料学术界的一个新的学术分支。可降解金属在国际上被誉为当今一类革命性的医用金属生物材料,具有广阔的发展空间和临床应用前景。

参考文献:

- [1] YUN YH, DONG ZY, LEE N, *et al.* Revolutionizing biodegradable metals [J]. *Mater Today*, 2009, 12(10): 22-32.
- [2] 郑玉峰, 秦岭, 杨柯. 可降解金属[M]. 北京: 科学出版社, 2016.
- [3] HAN HS, LOFFEREDO S, JUN I, *et al.* Current status and outlook on clinical translation of biodegradable metals [J]. *Mater Today*, 2019, 23: 57-71.
- [4] ZHAO D, HUANG S, LU F, *et al.* Vascularized bone grafting fixed by biodegradable magnesium screw for treating osteonecrosis of the femoral head [J]. *Biomaterials*, 2016, 81: 84-92.
- [5] ZHAO DW, WITTE F, LU F, *et al.* Current status on clinical applications of magnesium-based orthopaedic implants: A review from clinical translational perspective [J]. *Biomaterials*, 2016, 112: 287-302.
- [6] ZHANG Y, XU J, RUAN YC, *et al.* Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats [J]. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1160-1169.
- [7] ZHENG N, XU J, RUAN YC, *et al.* Magnesium facilitates the healing of atypical femoral fractures: A single-cell transcriptomic study [J]. *Mater Today*, 2022, 52: 43-62.
- [8] WINDHAGEN H, RADTKE K, WEIZBAUER A, *et al.* Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: Short term results of the first prospective, randomized, controlled clinical pilot study [J]. *Biomed Eng*, 2013, 12: 62.
- [9] MgSafe 2018 [EB/OL]. <https://www.mgsafe.eu/home.html>.
- [10] LEE JW, HAN HS, HAN KJ, *et al.* Long-term clinical study and multiscale analysis of *in vivo* biodegradation mechanism of Mg alloy [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2016, 113(3): 716-721.

- [11] WANG JL, XU JK, HOPKINS C, *et al.* Biodegradable magnesium-based implants in orthopedics-A general review and perspectives [J]. *Adv Sci*, 2022, 7: 1902443.
- [12] LAI Y, LI Y, CAO H, *et al.* Osteogenic magnesium incorporated into PLGA/TCP porous scaffold by 3D printing for repairing challenging bone defect [J]. *Biomaterials*, 2019, 197: 207-219.
- [13] TIAN L, SHENG YF, HUANG L, *et al.* An innovative Mg/Ti hybrid fixation system developed for fracture fixation and healing enhancement at load-bearing skeletal site [J]. *Biomaterials*, 2018, 180: 173-183.
- [14] TIAN L, DENG N, NGAI T, *et al.* Hybrid fracture fixation systems developed for orthopaedic applications: A general review [J]. *J Orthop Translat*, 2019, 16: 1-13.
- [15] SONG B, LI WP, FU GT, *et al.* Biomechanical comparison of pure magnesium interference screw and polylactic acid polymer interference screw in anterior cruciate ligament reconstruction-A cadaveric experimental study [J]. *J Orthop Translat*, 2017, 8: 32-39.
- [16] HUG U, FIUMEDINISI F, ROOS JE, *et al.* Torque acting on biodegradable magnesium screws during intramedullary insertion into a metacarpal bone-A biomechanical study [J]. *Hand Surg Rehabil*, 2022, 41 (3): 341-346.
- [17] VAUTRIN A, WESSELING M, WIRIX-SPEETJENS R, *et al.* Time-dependent *in silico* modelling of orthognathic surgery to support the design of biodegradable bone plates [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2021, 121: 104641.
- [18] SAHIN A, GULABI D, BUYUKDOGAN H, *et al.* Is the magnesium screw as stable as the titanium screw in the fixation of first metatarsal distal chevron osteotomy? A comparative biomechanical study on sawbones models [J]. *J Orthop Surg*, 2021, 29(3): 23094990211056439.
- [19] DING K, YANG WJ, ZHU J, *et al.* Titanium alloy cannulated screws and biodegradable magnesium alloy bionic cannulated screws for treatment of femoral neck fractures: A finite element analysis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 511.
- [20] AI AA, MOHAMMED R. Biomechanical evaluation of magnesium plates for management of mandibular angle fracture [J]. *Brit J Oral Maxillofac Surg*, 2022, 60(6): 785-790.
- [21] SÖNTGEN S, KEILIG L, KABIR K, *et al.* Mechanical and numerical investigations of biodegradable magnesium alloy screws for fracture treatment [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2022, doi: 10.1002/jbm.b.35127.
- [22] HOLMES D. Bone: Neuronal origin of osteogenic effects of magnesium [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(12): 687.
- [23] KELLY PN. Improved healing of rare fractures [J]. *Science*, 2022, 375: 732-733.
- [24] Cutting-edge research for better diagnosis and treatment [EB/OL]. <https://www.nature.com/articles/d42473-018-00028-w>.
- [25] 中华人民共和国国务院令 第 739 号 [EB/OL]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-03/18/content_5593739.htm.
- [26] MA R, LAI YX, LI L, *et al.* Bacterial inhibition potential of 3D rapid-prototyped magnesium-based porous composite scaffolds-An *in vitro* efficacy study [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13775.
- [27] LI Y, LIU GW, ZHAI ZJ, *et al.* Antibacterial properties of magnesium *in vitro* and in an *in vivo* model of implant-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(12): 7586-7591.
- [28] WANG CH, YI ZL, SHENG YF, *et al.* Development of a novel biodegradable and anti-bacterial polyurethane coating for biomedical magnesium rods [J]. *Mater Sci Eng C*, 2019, 99: 344-356.
- [29] YAO H, XU JK, WANG JL, *et al.* Combination of magnesium ions and vitamin C alleviates synovitis and osteophyte formation in osteoarthritis of mice [J]. *Bioact Mater*, 2020, 6(5): 1341-1352.
- [30] WANG J, WU Y, LI H, *et al.* Magnesium alloy based interference screw developed for ACL reconstruction attenuates peri-tunnel bone loss in rabbits [J]. *Biomaterials*, 2018, 157: 86-97.
- [31] YAO Z, YUAN W, XU J, *et al.* Magnesium-encapsulated injectable hydrogel and 3D-engineered polycaprolactone conduit facilitate peripheral nerve regeneration [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(21): e2202102.