骨組織工程的研究與臨床應用

◎林口長庚骨科部主治醫師　賴伯亮

骨缺損癒合的過程

骨缺損癒合的起始為局部發炎反應，接著形成軟痂組織，然後轉變成硬痂組織，最後成骨形狀重塑。如果骨組織再生過程中發生骨折癒合不全或大規模骨缺損的情況，則必須進行植骨手術。自體骨是骨移植手術的標準方式，取自患者身體其他部位的骨頭，加以研碎，再充填至骨缺損處。因為含有造骨細胞，及適於造骨細胞附著和遷移的骨傳導膠原基質，並且具有骨誘導蛋白促進骨生長，所以效果最好，但自體移植骨需要另外一個手術傷口，增加術後疼痛，並且有供應區手術併發症的可能性，以及來源不足的問題。另外一種方式是同種異體移植骨，取自大體捐贈骨，經無菌處理及冷凍乾燥後再植入骨缺損處，優點是骨塊經過處理後顆粒大小可以選擇，操作簡單，但是也有來源不足，以及潛在傳播疾病的機會。異種植骨取自它種生物之骨頭，例如珊瑚或牛小骨，經處理後植入骨缺損處，但是骨再生能力較自體骨材差，少數患者有排斥或過敏現象發生。由於骨移植的大量需求，許多材料被拿來作為骨移植替代物，也是醫界努力研究開發的重點。

組織工程

骨移植替代物品包含天然和合成的高分子聚合物、生醫陶瓷和複合材料等。這些材料構成修復骨缺損的基質或支架，可以包覆生長因子、抗生素或細胞。骨移植替代物必須具有良好的生物相容性和可吸收性，並且可讓細胞附著、增殖、分化，逐步再生修復骨缺損。常見的骨移植替代物分述如下：

一、高分子聚合物

高分子聚合物可在製造過程中賦予各種各樣的物理、化學、機械性質和生物活性，依其來源可分為天然聚合物和合成聚合物，天然聚合物如膠原蛋白，透明質酸和殼聚醣等；合成的聚合物如聚酸酐、聚己內酯、聚乳酸、聚乙醇酸和相關的共聚物等。針對不同的需求，可調配成高機械強度具支撐作用的骨替代物、鬆散的骨填充物或具有可注射性的水膠。

二、生醫陶瓷

生醫陶瓷是由非金屬的無機材料經燒結製成，具有高抗壓強度和低延展性，這意味著陶瓷材料可抗形變，但也有易碎裂的缺點。磷酸鈣、硫酸鈣和生物活性玻璃等，已在臨床上被用來作為骨骼

再生的基質，骨的無機成分氫氧基磷灰石的也是一種磷酸鈣。硫酸鈣的降解時間約四至十二個星期，而氫氧基磷灰石則需要半年至兩年，植入體內後，鈣離子會游離出材料表面被身體組織吸收利用，進而促進長出新的骨組織。生醫陶瓷和蛋白質之間有良好親和性，因此可作為藥物和抗生素的載體（圖一）。

三、聚合物陶瓷複合材料

由高分子聚合物和陶瓷結合成為複合材料，具有兩者的優點和缺點。複合材料因不同的組成，有不同的力學性質、降解時間和物理結構。聚合物可降低陶瓷材料整體的脆性，並且增加攜帶生長因子或抗生素的能力。譬如氫氧基磷灰石和聚己內酯形成的複合材料，具備聚己內酯的可塑性與氫氧基磷灰石的生物活性，並且保有適當的強度，適合作為骨組織工程的基質。

骨替代物開發要點

骨替代物為了適合新骨生成需具備幾項特性⑴生物相容性，不會刺激免疫反應，可以隨時間逐步降解，降解過程中的產物可以被身體吸收；⑵骨傳導性，多孔相連的結構，適合新細胞附著、遷移、增殖和分化，允許養分和代謝產物的交換和新血管的生成，多孔結構還能控制材料的機械強度；⑶骨誘導性，具備必要的蛋白質和生長因子誘導間質幹細胞和其它骨母細胞朝向造骨細胞分化；⑷骨整合性，新形成的骨組織必須能夠與植入物材料緊密的結合，避免纖維結締組織的產生。

骨再生膜

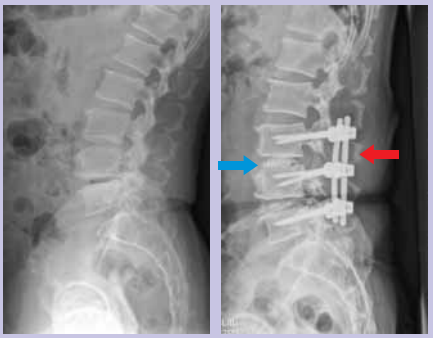
引導骨組織再生手術的原理是利用再生膜置於骨缺損外，隔離不必要的纖維細胞長入骨缺損裡面，再生膜的放置可維持一個空間利於填充骨再生材料。而此膜片需具有多孔性，一方面阻擋不必要的細胞，另一方面又可以讓血液及養分通過，促進新骨的生成。

可注射式材料

因為微創手術觀念的興起，可注射式材料在骨科領域受到很大的重視。在室溫時為可流動的液體，此時可預先載入藥物或細胞，但是當溫度升高到 37°C 體溫時聚合為凝膠狀或固狀，此類聚合物稱為溫感性凝膠，可以藉由注射器注入骨缺損部位。磷酸鈣與硫酸鈣類骨水泥已被開發為臨床可注射式的產品，注射後形成可吸收的填充物。

結論

骨組織工程因為臨床的的大量需求，成為醫學研究的重要課題，以高分子聚合物或生醫陶瓷為材料的骨替代物被大量開發出來，可以根據植骨手術的具體需求，調配出所需的機械性能，吸收時間、生物活性和藥物輸送。



圖一　左圖腰椎不穩定手術前側面圖。右圖以鈦合金骨釘固定脊椎（紅色箭頭），聚合物椎籠支撐椎體（藍色箭頭），椎體間植入硫酸鈣