

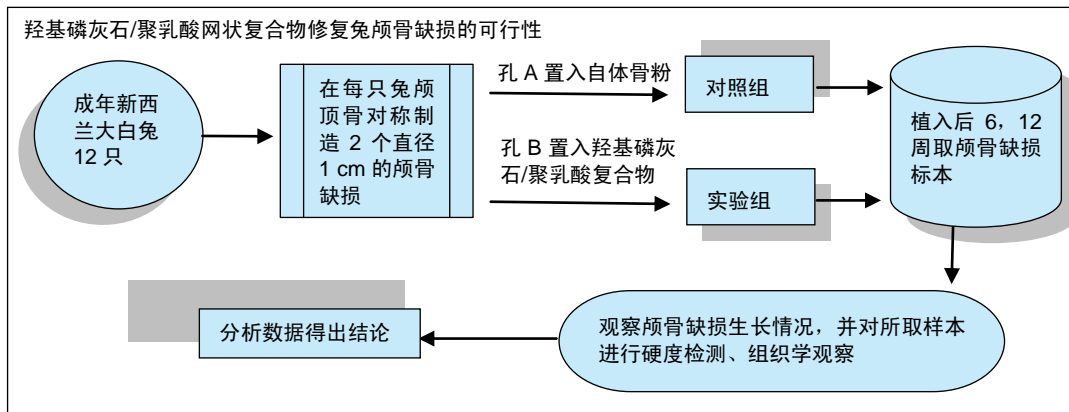
3D打印羟基磷灰石/聚乳酸网状复合物修复颅骨缺损

刘冬, 秦虎, 汪永新, 李亚宾, 高勇, 范国锋, 王增亮(新疆医科大学第一附属医院神经外科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0676

ORCID: 0000-0003-2943-1691(刘冬)

文章快速阅读:



刘冬, 男, 1992年生, 陕西省商县人, 汉族, 医师, 主要从事神经外科临床及基础研究。

通讯作者: 王增亮, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 新疆医科大学第一附属医院神经外科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

文献标识码:A

稿件接受: 2018-07-25



文题释义:

聚乳酸: 是一种无毒、生物相容性优良、机械强度较高的有机物, 能够较容易地通过人工技术合成, 并且具有一定的可降解性, 其缺点是生物活性不高, 主要是亲水性不足, 导致细胞黏附率不高。

3D打印技术: 作为一种快速成型技术, 已被广泛应用于医学领域, 不同于传统的制造方法, 3D打印技术能够在术前对于颅骨缺损支架的材料比例、孔隙度、孔径率等指标进行综合把控, 同时结合CT扫描三维重建技术, 能够达到精准化、个性化治疗的目的。

颅骨修补材料的特点: 射线可透, 耐感染, 不导热或冷, 抗生物力学过程, 可延展以适应并完全闭合缺损, 价格低廉。

摘要

背景: 羟基磷灰石/聚乳酸复合材料具有良好的生物相容性及骨诱导性, 但评价这种复合物作为颅骨修补材料的可行性研究较少。

目的: 观察3D打印羟基磷灰石/聚乳酸网状复合物修复兔颅骨缺损的可行性。

方法: 取12只新西兰兔, 在每只兔颅骨上制备2个直径约1cm的颅骨全层缺损, 其中1个植入3D打印羟基磷灰石/聚乳酸网状复合物, 另一个植入自体骨粉, 植入6, 12周时取颅骨缺损标本, 进行形态学、硬度检测、病理组织学观察。

结果与结论: ①植入12周时, 对照组可观察到缺损轮廓, 缺损已基本修复; 实验组缺损已被新生骨组织及纤维组织完全填充, 与周围正常骨组织形成一体, 整体轮廓自然, 缺损边界模糊, 难以辨认, 部分植入物出现降解, 颅骨内侧面缺损处新生骨与周围衔接自然; ②植入6周时, 实验组修复区显微硬度较对照组低($P < 0.05$), 两组均未达到正常骨质硬度($P < 0.05$); 植入12周时, 实验组修复区显微硬度与对照组、正常组无差异; ③植入6周时, 实验组可见骨小梁形成良好, 骨小梁间部分连接, 且大部分延颅骨缺损方向排列有序, 并可见新生血管与骨髓腔形成; 对照组可见骨小梁厚度较好但方向杂乱不规则。植入12周时, 实验组可见致密的骨小梁形成且连接良好, 材料间有骨细胞及骨小梁穿行; 对照组可见骨小梁厚度良好但排列方向较不规整, 其间可见血管及骨单位存在, 骨髓腔形成良好。④结果表明, 3D打印羟基磷灰石/聚乳酸网状复合物植入物具有生物相容性好、诱导骨再生、可降解等特点, 能够有效修复颅骨缺损。

关键词:

3D打印羟基磷灰石/聚乳酸; 3D打印; 网状复合物; 颅骨修补; 颅骨缺损

主题词:

羟基磷灰石类; 复合物; 颅骨; 组织工程

中图分类号: R459.9; R318.08

基金资助:

新疆维吾尔自治区自然科学基金(2016D01C326)

3D-printed hydroxyapatite/poly(lactide) acid network composites for skull defects

Liu Dong, Qin Hu, Wang Yongxin, Li Yabin, Gao Yong, Fan Guofeng, Wang Zengliang (Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China)

Liu Dong, Physician,
Department of Neurosurgery,
First Affiliated Hospital of
Xinjiang Medical University,
Urumqi 830000, Xinjiang
Uygur Autonomous Region,
China

Corresponding author:
Wang Zengliang, MD,
Associate professor,
Associate chief physician,
Master's supervisor,
Department of Neurosurgery,
First Affiliated Hospital of
Xinjiang Medical University,
Urumqi 830000, Xinjiang
Uygur Autonomous Region,
China

Abstract

BACKGROUND: Hydroxyapatite (HA)/polylactic acid (PLA) composite has good biocompatibility and osteoinductivity, but few studies have evaluated the feasibility of this composite used as a skull repair material.

OBJECTIVE: To observe the feasibility of 3D-printed HA/PLA network composite in the repair of rabbit skull defects.

METHODS: Twelve New Zealand rabbits were selected and two full-thickness defects of about 1 cm in diameter were prepared on the skull of each rabbit. One of them was implanted with 3D printed HA/PLA network composite and the other was implanted with autologous bone powder. The skull samples were taken at 6 and 12 weeks after implantation for morphological, hardness, and histopathological observations.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) At 12 weeks after implantation, the defect profile was observed in the control group, and the defect was basically repaired; the defect in the experimental group was completely filled with new bone tissues and fibrous tissues, and was integrated with the surrounding normal bone tissues. The overall contour was natural and the defect boundary was blurred. Some of the implants were degraded, and the new bones in the inner side of the skull defect converged with the surrounding tissues. (2) At 6 weeks after implantation, the microhardness of the repaired area in the experimental group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), both of which were lower than the hardness of normal bone ($P < 0.05$). At 12 weeks after implantation, the microhardness of the repaired area in the experimental group showed no difference from that of the control group and the normal group. (3) At 6 weeks after implantation, the bone trabeculae formed well in the experimental group and were interconnected partly, most of which extended along the skull defect in an orderly manner. Moreover, neovascularization and bone marrow cavity formed. In the control group, the thickness of trabecular bone was better but the alignment was irregular. At 12 weeks after implantation, dense bone trabeculae formed in the experimental group with good connectivity. There were bone cells and trabecular bones in the implants. In the control group, the thickness of bone trabeculae was good, but the alignment was irregular. Blood vessels and bone units could be seen, and the marrow cavity formed well. Overall, these findings suggest that the 3D-printed HA/PLA network composite has good biocompatibility, osteoinduction, and biodegradability, which can be used for skull repair effectively.

Subject headings: Hydroxyapatites; Compomers; Skull; Tissue Engineering

Funding: the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 2016D01C326

0 引言 Introduction

颅脑损伤、肿瘤、脑血管疾病和感染等颅内疾病,是导致颅骨缺损及后续可能需要颅骨修补的主要原因^[1-3],近年来随着社会的进步,患者对于颅骨修补的要求亦不再局限于对脑的保护,而是更加注重对功能、审美的修复。颅骨修补已发展上百年的历史,但迄今世界范围内对颅骨修补的最佳材料仍无共识^[1-4]。近年来,3D打印技术的出现为颅骨缺损个性化修补提供了新方法,目前颅骨修补材料的研究已转向利用分子生物学技术增加或改善使患者骨骼再生的能力^[5],基于此目的,各种复合材料被用于颅骨缺损。其中,以羟基磷灰石/聚乳酸复合材料为支架的骨再生研究,于近年来广泛在国内外广泛开展,证实其具有良好的生物相容性及骨诱导性^[6-7]。国内张海峰等^[8]将3D打印羟基磷灰石/聚乳酸材料植入兔胫骨,以构建组织工程骨,获得了良好的效果,但评价这种复合物作为颅骨修补材料的可行性研究数量有限。此次实验通过将3D打印的羟基磷灰石/聚乳酸网状复合物植入兔颅骨缺损中,与兔自体骨移植颅骨缺损对照比较,以研究观察3D打印羟基磷灰石/聚乳酸复合植入物作为颅骨修补材料的可行性。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机分组自体对照动物实验。

1.2 时间及地点 实验于2017年3至12月在新疆医科大学第一附属医院动物实验中心和新疆大学材料工程学院完成。

1.3 材料

实验动物: 选择12只健康成年新西兰兔,雌雄不拘,体质量(2.8±0.2) kg,实验动物由新疆医科大学第一附属医院动物实验中心提供,审批号: IACUC20170315-07。

实验主要材料及试剂: 聚乳酸(相对分子质量200 000),购自山东岱罡生物有限公司;纳米级羟基磷灰石购自美国

sigma公司,直径< 200 nm;多聚甲醛购自成都市科龙化工有限公司;苏木精-伊红染色试剂购自南京建成生物制品有限公司;中性脱钙液购自中衫金桥生物公司。

实验用主要仪器: 电子天平(上海精天平厂);小型电钻(Dremel,美国);光学显微镜(Olympus BX51,日本);石蜡切片机(Leica,德国);视频维氏硬度计(MHV-10Z,上海比目)。

1.4 实验方法

1.4.1 羟基磷灰石/聚乳酸复合材料的制备 预先使用计算机辅助设计(CAD)系统软件,将支架材料设计为直径1 cm、厚度2 mm的圆柱体,并设定材料孔隙率为60%,将设计好的三维模型以STL格式输入3D打印机,调整好制成网状复合体所需的打印路径,在60 °C水浴条件下,先将聚乳酸充分溶解于有机溶剂三氯甲烷中,然后搅拌状态下缓慢加入粉末状纳米级羟基磷灰石,超声波震荡15 min,电磁搅拌10 h后至羟基磷灰石完全分散均匀;然后将配置的溶液置入机械挤出沉积快速成型系统^[9],随机打印出样品,将样品冷冻干燥48 h,待有机溶剂挥发完全后取出,样品恢复室温后,对样品进行修整后得到实验所需的多孔支架。经消毒后备用。

1.4.2 动物实验 取12只健康成年新西兰兔,术前观察基本情况无明显异常后称质量,头顶部备皮,肌注速眠新0.2 mL,待动物安静后于耳缘静脉缓慢推注2%戊巴比妥钠1 mL/kg,并根据动物实际情况追加。常规消毒铺巾,纵行依次切开头皮、肌肉和骨膜,由中间向两边剥离骨膜后可见冠状缝与矢状缝,分别在每只大白兔的顶骨用颅骨钻钻孔形成2个直径约1.0 cm的全层颅骨缺损,钻孔时全程给予生理盐水术区注射降温,同时小心收集钻下的骨粉,并保证硬脑膜完好无破损,即得到孔A、孔B,两孔相距0.5 cm以上,于孔A放置固定3D打印的羟基磷灰石/聚乳酸复合物,此为实验组;孔B内填塞术中收集的自体骨粉,为对

照组, 然后严密缝合骨膜及肌肉, 丝线缝合皮肤。术后给予肌注青霉素 40×10^4 U/次, 2次/d, 持续3 d。

1.5 主要观察指标 术后6, 12周各处死6只实验动物, 后沿两孔周围凿下标本, 并置入体积分数10%甲醛固定, 观察以下检测指标。

大体观察: 延颅骨膜表面取出颅骨标本上附着的肌肉、皮下组织等, 观察所植入的羟基磷灰石/聚乳酸复合物与周围骨质的连接、新骨形成及填充材料降解等情况。

硬度检测: 使用显微硬度仪测量标本及周围正常骨质的显微硬度, 即用金刚石压头以指定载荷压入实验样本表明, 把显微镜十字丝对准所压出的凹坑, 用目镜测微器测量凹坑对角线的长度, 以得到实验样本的显微硬度, 每只实验动物分别于孔A、孔B及周围正常骨质随机取5点测量硬度并纳入样本统计, 即实验组、对照组及正常组。

病理学观察: 所有样本于体积分数10%甲醛内固定约48 h, 使用中性脱钙剂于室温下脱钙后, 持续蒸馏水冲洗8 h, 常规脱水、石蜡包埋切片并行苏木精-伊红染色, 光镜下观察颅骨缺损后颅骨修复的组织学改变, 并采集图片。

1.6 统计学分析 采用SPSS 13.0软件进行统计分析, 对同一时间段材料间的比较采用配对 t 检验法, $P < 0.05$ 时认为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 术后动物一般情况 所有动物实验均在1周内完成, 1只新西兰兔术前因麻醉意外死亡, 由相同标准动物入选研究样本, 余实验动物均术后情况良好。实验动物皮肤切口愈合良好, 未见明显红肿、渗液, 无植入物移位、断裂。

2.2 大体观察结果 材料植入6周时, 对照组缺损内自体骨粉基本衔接, 其间可见纤维组织走形, 与周围正常骨组织桥接良好, 骨粉基本填充缺损, 填充后形状凹凸不平, 但未见明显隆起或凹陷, 颅骨内侧面(临近脑膜)可见菲薄皮质骨与周围正常骨衔接自然; 实验组网状复合体无明显移位, 与正常骨连接处可见新生骨质附着, 固定牢靠, 网格内可见少量新生骨及部分纤维组织, 缺损填充无明显隆起及凹陷, 靠近脑膜层面同样可见菲薄的皮质骨生成。

材料植入12周时, 对照组可隐约观察到缺损轮廓, 缺损已基本修复, 其间可见少部分微小突起, 缺损修复与整体颅骨轮廓走形基本一致, 临近硬脑膜层面可见板层骨与周围正常骨质已完全融合; 实验组粗略观察缺损已被新生骨组织及纤维组织完全填充, 与周围正常骨组织形成一体, 整体轮廓自然, 缺损边界模糊, 难以辨认, 部分植入物出现降解, 颅骨内侧面缺损处新生骨与周围衔接自然, 见图1。对照组及实验组硬脑膜无明显破损, 未见硬膜外血肿、积液及积脓。

2.3 硬度检测结果 材料植入6周时, 3D打印羟基磷灰石/聚乳酸网状复合体修复区显微硬度较自体骨修复区低($P < 0.05$), 两者均未达到正常骨质的硬度($P < 0.05$); 植入12周时, 3D打印羟基磷灰石/聚乳酸网状复合体修复区显微硬度与自体骨修复区无明显差异($P > 0.05$), 且两者与正常骨硬度相比均无明显差异($P > 0.05$), 见表1。

表1 材料植入后不同时间点各组骨质硬度检测结果 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Hardness test results in each group at different time after implantation

组别	植入6周	植入12周
实验组	11.83±0.99 ^{ab}	23.45±2.68
对照组	16.70±1.01 ^b	22.78±2.42
正常组	23.10±0.71	22.90±1.15

表注: 与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与正常组相比, ^b $P < 0.05$ 。

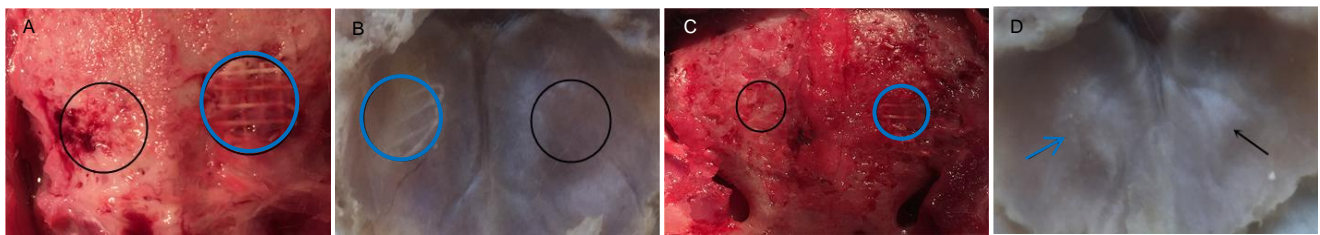
2.4 组织学观察结果 材料植入6周时, 实验组骨小梁形成良好, 骨小梁间部分连接, 且大部分延颅骨缺损方向排列有序, 并可见新生血管与骨髓腔形成, 见图2A; 对照组骨小梁厚度较好, 但方向杂乱不规则, 见图2B, 这可能表明了羟基磷灰石/聚乳酸复合物起到了诱导骨并支撑骨细胞生长的作用。

材料植入12周时, 实验组可见致密的骨小梁形成且连接良好, 骨小梁间较正常骨质淡染区为羟基磷灰石/聚乳酸材料, 材料间有骨细胞及骨小梁穿行, 见图2C, 说明在羟基磷灰石/聚乳酸复合物的诱导及支撑下, 羟基磷灰石/聚乳酸的空隙间有骨组织长入, 同时可见骨单位及骨髓腔, 羟基磷灰石/聚乳酸植入材料周围可见大量活跃成骨细胞, 高倍镜下可见羟基磷灰石/聚乳酸植入材料内活跃的骨细胞在期间有序排列, 见图2D, 进一步说明了羟基磷灰石/聚乳酸材料具有允许并诱导骨生长, 且能够为骨细胞的迁移提供良好的场所; 对照组骨小梁厚度良好但排列方向较不规整, 其间能见血管及骨单位存在, 骨髓腔形成良好。

3 讨论 Discussion

随着科学技术的不断进步, 组织工程技术已被应用于骨再生的研究。组织工程是将修补材料与细胞或生长因子相结合, 达到支持和引导骨的生成, 增强骨重建的效果。Dadsetan等^[10]将重组人骨形态发生蛋白2与磷酸钙支架相结合, 用于兔颅骨缺损, 研究表明, 这种涂层支架具有良好的骨整合性和骨传导性。Hokugo等^[11]使用Oxy49(一种新型氧固醇类似物)处理的兔颅骨缺损, 发现兔骨髓间充质干细胞沿着成骨方向的分化, 且兔颅骨缺损发生完全骨再生, 因此他们认为Oxy49在诱导骨再生方面有着与骨形态发生蛋白2相当的作用, 且价格更加低廉。Ren等^[12]发现人间充质干细胞在新型纳米颗粒矿化胶原糖胺聚糖支架上, 表现出升高的成骨基因表达和矿化, 通过研究表明, 这种支架可通过内源性激活标准骨形态发生蛋白受体信号通路诱导骨形成, 而无外源性骨形态发生蛋白2添加。以上结果表明组织工程可能是骨再生的理想途径。

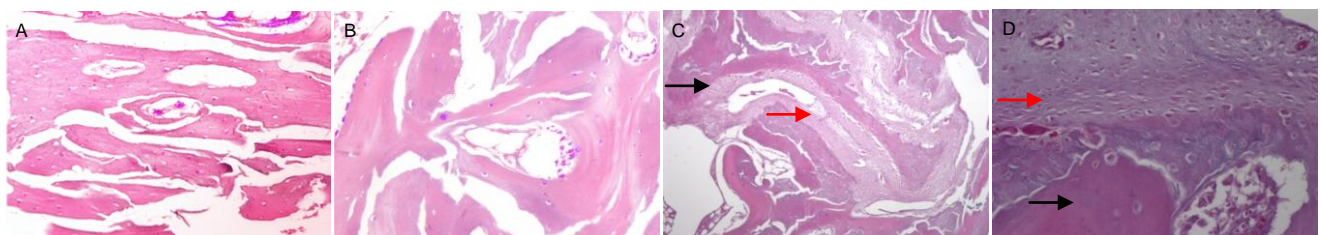
颅骨修补历史悠久, 许多材料都曾被用于修补颅骨缺损, 颅骨修补材料应具有以下特点: 射线可透, 耐感染, 不导热或冷, 抗生物力学过程, 可延展以适应并完全闭合缺损, 价格低廉^[13-16]。目前临床常用的颅骨修补材料有自体骨、钛网/钛板、聚甲基丙烯酸甲酯、聚醚醚酮、羟基磷灰石等^[1, 5, 17-18], 以上材料都已被证实了作为颅骨修补材料的可行性, 但缺点同样不可忽视。越来越多的学者将目光转向寻找更加合适的修补材料上来。理想的颅骨修补材



图注: 图中 A 为材料植入 6 周时颅骨缺损外侧面愈合情况; B 为材料植入 6 周时颅骨缺损内侧面愈合情况; C 为材料植入 12 周时颅骨缺损外侧面愈合情况; D 为材料植入 12 周时颅骨缺损内侧面愈合情况。圆圈及箭头所指为颅骨缺损区域, 蓝色为羟基磷灰石/聚乳酸复合物植入区域; 黑色为自体骨粉植入区域。植入 12 周时, 对照组骨缺损已基本修复, 实验组骨缺损已被新生骨组织及纤维组织完全填充, 与周围正常骨组织形成一体, 部分植入物出现降解。

图 1 材料植入后不同时间点各组兔颅骨缺损愈合状况大体观察

Figure 1 Gross observation of skull defect healing in rabbits at different time after implantation



图注: 图中 A 为实验组材料植入后 6 周($\times 100$), 骨小梁形成良好, 骨小梁间部分连接, 且大部分延颅骨缺损方向排列有序, 并可见新生血管与骨髓腔形成; B 为对照组材料植入后 6 周($\times 100$), 骨小梁厚度较好, 但方向杂乱不规则; C($\times 100$)、D($\times 400$)为实验组材料植入后 12 周, 可见致密的骨小梁形成且连接良好, 骨小梁间较正常骨质淡染区为羟基磷灰石/聚乳酸材料, 材料间有骨细胞及骨小梁穿行, 羟基磷灰石/聚乳酸植入材料内活跃的骨细胞在期间有序排列; 黑色箭头所指为新生骨小梁, 红色箭头所指为植入羟基磷灰石/聚乳酸材料。

图 2 材料植入后不同时间点兔颅骨缺损区域新生颅骨切片观察(苏木精-伊红染色)

Figure 2 Hematoxylin-eosin staining of newborn skull tissues in the defect area at different time after implantation

料应该是对原生骨的特性加以模仿^[18], 而不是单纯骨缺损的填充, 因此需寻找具有一定骨诱导性及骨传导性的支架, 以达到骨再生的效果。而颅骨作为颅内脑组织及其他神经结构的重要保护屏障, 对其力学性能也有着一定的要求。随着组织工程技术的出现, 材料的仿生性能与力学性能得以结合, 同时不同物质结合形成的复合体也被广泛应用。3D 打印技术的出现, 使得各种材料通过适形打印能够被用于各种复杂、大面积的缺损。

羟基磷灰石是天然存在于人类牙齿和骨组织中的一种碳酸钙, 具有良好的生物相容性^[1, 5, 17-18], 能一定程度替代自体骨骼。由于理化性质的相似性, 羟基磷灰石具有一定的骨诱导性及骨传导性, 是其作为骨修复材料的独特优势, 羟基磷灰石已被广泛应用于临床颅骨修补。Staffa 等^[19]报道了一项回顾性研究, 意大利 8 个不同的神经外科中心共 51 例患者接受了定制羟基磷灰石移植手术, 他们发现这种外科手术能很好地被患者接受, 且切口愈合期间没有出现感染或伤口裂开, 并且所有患者愈合时间均符合预期的生理时间, 在为期 2 年的随访中, 1 例既往感染史的患者术后出现感染, 致使羟基磷灰石移植体被取出, 3 例患者因创伤导致植入物骨折。因此羟基磷灰石的缺点也很明显, 它不具有足够的机械强度, 以至于其很难被应用于大面积的颅骨缺损, 并且术中及术后有自发断裂的风险^[18, 20]。聚乳酸是一种无毒、生物相容性优良、机械强度较高的有机物, 能够较容易地通过人工技术合成, 并且其具有一定的可降解性, 缺点是生物活性不高, 主要是亲水性不足, 导致细胞黏附率不高^[21-23]。通过组织工程技术将以上两种材料制

成复合物, 能够将二者的缺点互补, 并且保留两种材料的优势。3D 打印技术作为一种快速成型技术, 已被广泛应用于医学领域, 不同于传统的制造方法, 3D 打印技术能够在术前对于颅骨缺损支架的材料比例、孔隙度、孔隙率等指标进行综合把控, 同时结合 CT 扫描三维重建技术, 能够达到精准化、个性化治疗的目的。因此, 作者对 3D 打印的羟基磷灰石/聚乳酸复合体对颅骨缺损的修复情况进行研究。

生物支架的孔隙是骨细胞再生及迁移的场所, 因此支架内孔隙率在一定程度上决定了支架的骨再生能力^[24]。党丽等^[25]通过对不同质量分数羟基磷灰石/聚乳酸的力学强度进行对比, 得出结论: 当羟基磷灰石与聚乳酸的质量比为 15 : 85 时, 能在满足生物支架所要求的孔隙率的同时, 符合组织工程材料的力学强度要求, 而避免羟基磷灰石的团聚现象, 能够有效改善复合物的孔隙率; 杨翰博等^[26]在人体温度条件下对不同质量分数羟基磷灰石/聚乳酸复合物的糯变性能进行研究, 结果提示随着羟基磷灰石质量分数增大, 其在聚乳酸中的分散性越来越差, 以至于影响材料整体的糯变性能。因此, 此次实验将羟基磷灰石/聚乳酸复合物质量比遵循以上结论, 选用纳米级羟基磷灰石, 采用电磁搅拌机超声震荡使羟基磷灰石颗粒最大限度地分散均匀, 以避免羟基磷灰石颗粒团聚。将网状复合体的宏观孔隙率设为 60%, 是为了在满足一定力学强度的基础上更最大限度地观察羟基磷灰石/聚乳酸植入物的骨再生性。

自体骨粉内含有存活的骨细胞, 可直接填充缺损并转化为骨, 具有骨诱导性及直接成骨的作用^[27], 而自体骨因其组织相容性好、允许骨再生等特点至今仍是颅骨修补材

料的金标准,但由于来源有限、保存困难等因素很难广泛应用^[28-30]。在此次实验中通过与自体骨进行对比,得出以下结论:羟基磷灰石/聚乳酸具有良好的生物相容性,且能随着时间的增加自身降解,它能够诱导骨细胞的再生并为骨细胞的迁移提供传导场所,符合生物支架对骨细胞再生的要求,该材料植入6周时在硬度方面较自体骨粉植入差,但在植入后12周可达到与自体骨粉植入相同的效果,并能够与自身正常骨质硬度基本保持一致。通过研究两种材料更加合适的质量分数并对材料孔径率及孔隙大小的进一步改良,该材料在力学性能方面可能会有更好的表现。

综合以上,3D打印羟基磷灰石/聚乳酸网状复合体植入物在生物相容性、骨诱导及骨再生性、可降解性、力学性能方面表现良好,该材料用于兔颅骨缺损具有良好的效果,但评价一种材料还需从生物活性、细胞毒性、结构稳定性、抗感染性等多方面进行综合评估,且这种材料能否通过改性获得更好的性能并应用于临床值得进一步探讨研究。

致谢: 感谢新疆医科大学动物实验中心,新疆大学机械工程学院的老师们对实验给予的支持和帮助。

作者贡献: 汪永新和王增亮设计实验,刘冬负责模型的建立及资料、数据采集和分析与论文的撰写,王增亮负责论文审核,秦虎、李亚宾、高勇、范国锋协助实验的完成。

经费支持: 该文章接受了“新疆维吾尔自治区自然科学基金(2016D01C326)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题: 实验已通过动物伦理委员会审批批准,审批号: IACUC20170315-07。实验过程遵循了国际兽医学编辑协会《关于动物伦理与福利的作者指南共识》和本地及国家法规。

写作指南: 该研究遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。

生物统计学声明: 该文统计学方法已经新疆医科大学第一附属医院生物统计学专家审核。

文章查重: 文章出版前已经过CNKI反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Zanotti B, Zingaretti N, Verlicchi A, et al. Cranioplasty: review of materials. *J Craniofac Surg*. 2016; 27(8):2061-2072.
- [2] Ban SP, Son YJ, Yang HJ, et al. Analysis of complications following decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *J Korean Neurosurg Soc*. 2010;48(3):244-250.
- [3] Honeybul S, Janzen C, Kruger K, et al. The incidence of neurologic susceptibility to a skull defect. *World Neurosurg*. 2016;86:147-152.
- [4] Wiggins A, Austerberry R, Morrison D, et al. Cranioplasty with custom-made titanium plates—14 years experience. *Neurosurgery*. 2012;72(2):248-256.
- [5] Shah AM, Jung H, Skirboll S. Materials used in cranioplasty: a history and analysis. *Neurosurg Focus*. 2014;36(4):1-7.
- [6] Tanodekaew S, Channasanon S, Kaewkong P, et al. PLA-HA scaffolds: preparation and bioactivity. *Procedia Eng*. 2013;59: 144-149.
- [7] Persson M, Lorite GS, Kokkonen HE, et al. Effect of bioactive extruded PLA/HA composite films on focal adhesion formation of preosteoblastic cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014;121: 409-416.
- [8] 张海峰, 杜子婧, 毛曦媛, 等. 3D打印PLA-HA复合材料构建组织工程骨的实验研究[J]. *国际骨科学杂志*, 2016, 37(1):57-63.
- [9] 王鑫, 周建平, 张文祥, 等. 气动挤出沉积成型材料对人工牙槽骨结构与性能的影响[J]. *机床与液压*, 2014, 42(9):84-86.
- [10] Dadsetan M, Guda T, Runge MB, et al. Effect of calcium phosphate coating and rhBMP-2 on bone regeneration in rabbit calvaria using poly (propylene fumarate) scaffolds. *Acta Biomater*. 2015;18:9-20.
- [11] Hokugo A, Sorice S, Parhami F, et al. A novel oxysterol promotes bone regeneration in rabbit cranial bone defects. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016;10(7):591-599.
- [12] Ren X, Bischoff D, Weisgerber DW. Osteogenesis on nanoparticulate mineralized collagen scaffolds via autogenous activation of the canonical BMP receptor signaling pathway. *Biomaterials*. 2015; 50:107-114.
- [13] Aydin S, Kucukyuruk B, Abuzayed B, et al. Cranioplasty: review of materials and techniques. *J Neurosci Rural Pract*. 2011;2(2):162.
- [14] Khader BA, Towler MR. Materials and techniques used in cranioplasty fixation: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;66:315-322.
- [15] Song T, Qiu ZY, Cui FZ. Biomaterials for reconstruction of cranial defects. *Front Mater Sci*. 2015;9(4):291-295.
- [16] Goldstein JA, Paliga JT, Bartlett SP. Cranioplasty: indications and advances. *Curr Opin Otolaryngol*. 2013;21(4):400-409.
- [17] Junior ACA, Hamamoto Filho PT, Neto AAP, et al. Biomaterials for Reconstruction of Cranial Defects. *Arq Bras Neurocir*. 2016;35(4): 291-295.
- [18] Kwarcinski J, Boughton P, Ruys A, et al. Cranioplasty and Craniofacial Reconstruction: A Review of Implant Material, Manufacturing Method and Infection Risk. *Appl Sci*. 2017;7(3):1-17.
- [19] Staffa G, Barbanera A, Faiola A, et al. Custom made bioceramic implants in complex and large cranial reconstruction: a two-year follow-up. *J Craniofac Surg*. 2012;40(3):e65-e70.
- [20] Moreiragonzalez A, Jackson IT, Miyawaki T, et al. Clinical outcome in cranioplasty: critical review in long-term follow-up. *J Craniofac Surg*. 2003;14(2):144.
- [21] 李建华, 闫玉华, 李世普, 等. 可降解聚乳酸与羟基磷灰石复合材料的研究[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2007, 4(2):37-39, 42.
- [22] Bhaskar B, Owen R, Bahmaee H, et al. Composite porous scaffold of PEG/PLA support improved bone matrix deposition in vitro compared to PLA-only scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2018; 106(5):1334-1340.
- [23] Gupta B, Revagade N, Hilborn J. Poly(lactic acid) fiber: An overview. *Prog Polym Sci*. 2007; 32(4):455-482.
- [24] Mao D, Li Q, Bai N, et al. Porous stable poly (lactic acid)/ethyl cellulose/hydroxyapatite composite scaffolds prepared by a combined method for bone regeneration. *Carbohydr Polym*. 2018; 180:104-111.
- [25] 党丽, 王鹏程, 吴昊, 等. PLA/HA多孔生物支架的制备及性能研究[J]. *塑料科技*, 2014, 42(10):87-91.
- [26] 杨翰博, 大木顺司, 王苓. PLA/HA复合材料蠕变行为研究[J]. *西华大学学报(自然科学版)*, 2015, 34(1):22-26.
- [27] 吴景泉, 刘俊, 谢爱国, 等. 自体骨粉移植修复兔下颌骨部分缺损的骨组织形态计量学检测[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(6):1612-1614.
- [28] Hurvitz KA, Kobayashi M, Evans GRD. Current options in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(5):122e-133e.
- [29] Movassaghi K, Ver HJ, Ganchi P, et al. Cranioplasty with subcutaneously preserved autologous bone grafts. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(1):202.
- [30] Sundseth J, Sundseth A, Berg-Johnsen J, et al. Cranioplasty with autologous cryopreserved bone after decompressive craniectomy. Complications and risk factors for developing surgical site infection. *Acta Neurochir*. 2014;156(4):805-811.