

特约专栏

可注射磷酸钙骨水泥的流变性能研究

陈芳萍, 刘昌胜

(华东理工大学 超细材料制备与应用教育部重点实验室, 上海 200237)

摘要: 采用高级流变扩展系统研究了添加剂种类及其含量对可注射磷酸钙骨水泥(ICPC)流变特性的影响。采用稳态流动实验表征浆体的静态粘度, 用触变环面积、应力降低率和屈服应力表征 ICPC 浆体的触变性, 并进行动态频率扫描和动态时间扫描实验动态监测 ICPC 的粘、弹、塑性变化规律以及水化反应过程流变参数的依时性。结果表明: 添加剂并不改变 ICPC 的粘弹性。水溶性高分子化合物的加入提高了 ICPC 的粘度和触变性, 利于整个体系的稳定; 添加剂不同程度上提高了 ICPC 剪切后的网络结构恢复能力和稳定性, 尤其以黄原胶和几丁糖最为明显。在此基础上, 评估了加入黄原胶后 ICPC 形成凝胶的时间, 约为 2 563 ~ 2 600 s。此外, 随着黄原胶含量的增加, ICPC 触变环面积增加, 但形成的网络结构在高剪切状态下并不稳定。

关键词: 可注射; 磷酸钙骨水泥; 流变性能; 动态频率扫描; 动态时间扫描

中图分类号: R318.08; O613.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2012)09-0001-05

Study on the Rheological Properties of Injectable Calcium Phosphate Cement

CHEN Fangping, LIU Changsheng

(Key Laboratory for Ultrafine Materials of Ministry of Education, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract: The influence of additives on the rheological properties of injectable calcium phosphate cement (ICPC) was investigated with an advanced expansion system rheometer. During the measurement of steady rheological properties, the viscosity, shear stress, and thixotropy were detected. During dynamic oscillation testing, the viscoelastic response of the ICPC under forced oscillation and the internal structure were unvailed. The results indicated that the ICPC showed both plastic and thixotropic behavior with little effect by additives. The introduction of these water-soluble polymers improved the viscosity and thixotropy of the ICPC, which are conducive to the stability of the whole system. These additives improve the recoverability and stability of the ICPC network after being sheared, in which xanthan gum and chitosan were the most obvious. On this basis, the time to form a gel was assessed to be in the range of 2 563 ~ 2 600 s for xanthan gum-ICPC system. In addition, with the increasing of xanthan gum contents, the thixotropic loop area of ICPC enlarged, but the formation of network structure was not stable under high shear condition.

Key words: injectable; calcium phosphate cement; rheological property; frequencysweep response; timesweep response

1 前言

近年来, 通过微创注射植骨材料进行骨组织缺损修复已成为临床手术的主流趋势。可注射磷酸钙骨水泥 (Injectable Calcium Phosphate Cement, ICPC) 兼具“生物相容、原位固化、定点注射、逐步降解”等特性, 治疗

创伤小, 在修复浅表性、囊性和椎体压缩性骨折等骨缺损场合具有明显的应用优势^[1-2]。

作为一种反应型的悬浮体, ICPC 制样后将经历从流态到固态的凝结过程, 材料因粒子相互作用和微观结构的变化呈现出粘、弹、塑性的演变规律; 而悬浮体的流变学性能参数又受其本身的固体含量、粉体粒径和添加剂等影响。就实际应用而言, 理想的 ICPC 不仅要求注射前具有相当的稳定性, 而且在注射过程中要有良好的流动性, 以及注入体内后具有较强的结构恢复性。可见, 从流变学角度深入研究 ICPC 浓悬浮反应体系的流变学性能, 设计优化的, 具有良好流变行为、浆体稳定性和注射性的 ICPC 十分必要。

收稿日期: 2012-04-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31100678); 国家重大科学研究计划项目(2012CB933600)

第一作者: 陈芳萍, 女, 1974年生, 副教授, 硕士生导师

通信作者: 刘昌胜, 男, 1967年生, 教授, 博士生导师

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2012.09.01

然而, 尽管目前国内外已有一些 ICPC 用于骨缺损修复的报道^[3], 但研究主要集中于材料的工艺改性探索和动物体内植入的评价。即使有 ICPC 流动性和注射性的零星报道, 也只局限于粘度、可注射性和屈服性的简单表征^[4-7], 未从反应性流变这一角度进行研究。

近年来, 华东理工大学利用高级流变扩展系统从宏观和微观的角度对 ICPC 这一超浓悬浮液体反应性体系的复杂流变性能(包括静态流变和动态流变)进行了较为系统的研究, 深入探索了固液比、原料颗粒大小及匹配、水相/非水相溶剂等参数对可注射磷酸钙骨水泥的流变性能(粘度、弹性、触变性、剪切稀化指数等)的影响规律, 建立了材料的流变参数同 ICPC 浓悬浮体的流动性能及内部结构变化的关系^[8-10]。与此同时, 将 ICPC 用于椎体压缩性骨折的经皮椎体成型术, 实现微创注射治疗, 突破了骨质疏松椎体压缩性骨折治疗的传统方式, 引起骨缺损治疗方法的变革。目前将 CPC 作为可注射材料用于临床治疗的病人已达几千例, 最长临床考察期达 6 年, 取得了满意的治疗效果。

限于篇幅, 本文重点阐述在流变性能研究中, 表面活性剂种类及其含量对 ICPC 这一反应性体系的流变性能的影响; 动态监测材料等温下的粘、弹、塑性变化规律, 并探索材料的水化反应过程中流变参数的依时性, 为材料的性能综合评价、改性及临床应用提供一定的实验依据。

2 实验

2.1 ICPC 制备

实验所需的原料如表 1 所示。配制一定浓度的添加剂作为固化液, 分别与磷酸钙骨水泥(CPC)粉末按液固比 1 ml : 2 g 混合均匀, 制成含不同表面活性剂的 ICPC。由于其自行固化特性, ICPC 制备后必须立即进行流变性能测试。

表 1 原料名称与来源

Table 1 Material name and sources

Material name	Supplier
PEG	Tianjin Tiantai Fine Chemicals Co., Ltd.
CMC-Na	Shanghai Chemical Reagent Company
Sodium alginate	Shanghai Shengpu New Materials Co., Ltd.
Guar gum	Shanghai Shengpu New Materials Co., Ltd.
Carrageen	Shanghai Chemical Reagent Company
Gelatin	Shanghai Shengpu New Materials Co., Ltd.
Xanthangum	Tianjin Tiantai Fine Chemicals Co., Ltd.
Chitin	Shanghai Chemical Reagent Company
Tobramycin	Shanghai Shengpu New Materials Co., Ltd.
CPC	Shanghai Ruibang Biomaterial Co., Ltd.

2.2 流变性能表征

采用 ARES 902 - 30004 型扩展流变仪系统(美国 Rheometric Scientific 公司制造)进行流变性能测试。测试温度为 25 °C, 平板直径 25 mm, 板间距 1 mm, 附防打滑夹具。

2.2.1 静态流动曲线

浆体的粘度影响体系的流动性能和可注射性。作为非牛顿流体, ICPC 的粘度对剪切速率的依赖性强, 故测量过程中应将剪切速率的范围选择得尽量宽, 本实验的剪切速率扫描范围为 0.01 ~ 500 s⁻¹, 频率 $f=1$ Hz。

利用剪切速率 $\dot{\gamma}$ 梯形波测量体系的触变性, 剪切速率施加过程为:

$$0 \xrightarrow{20\text{ s}} 100\text{ s}^{-1} \xrightarrow{20\text{ s}} 100\text{ s}^{-1} \xrightarrow{20\text{ s}} 0,$$

得到整个过程的触变参数(触变环面积 $A\tau$ 和应力降低率 $\Delta\tau\%$)和粘度曲线(粘度 $\eta \sim$ 剪切速率 $\dot{\gamma}$), 以表征材料网络结构的稳定性和破坏后的可恢复性。其中, 应力降低率指体系在经历 20 s 的高剪切过程中体系的破坏程度, 表示为: $\Delta\tau\% ((\tau_i - \tau_f)/\tau_i \times 100\%)$ (τ_i , τ_f 分别为剪切速率为 100 s⁻¹时的初始应力和终止应力)。

2.2.2 动态应变扫描

为确保样品处于线性粘弹区进行实验, 在进行动态实验前首先要进行应变扫描。实验选择在 $\dot{\gamma}=0.1\% \sim 100\%$, 频率 $f=1$ Hz 下进行。

2.2.3 动态频率扫描

为考察体系内部结构在添加剂的作用下的改变和能量的储存与损耗状态, 在线性粘弹区对 ICPC 进行动态频率扫描。扫描范围为: 0.1 ~ 100 rad/s。

2.2.4 动态时间扫描

尽量保证样品不被破坏的前提下 ($f=1$ Hz, $\dot{\gamma}=0.5\%$)对悬浮液体体系进行动态时间扫描, 观察储能模量 G' , 耗能模量 G'' 和复合粘度 η^* 随时间的变化, 从而描述凝结过程的粘弹性变化和确定凝结时间。

2.2.5 表面活性剂含量对浆体流变性的影响

为考察添加剂含量对浆体流变性的影响, 采用动态频率扫描结果描述 ICPC 的性能参数(包括 G' , G'' 和 η^*)的变化, 以表征体系内部结构的改变和能量的储存与损耗状态; 采用 $\dot{\gamma}$ 梯形波测量体系的触变环面积 $A\tau$ 、应力降低率 $\Delta\tau\%$ 和屈服应力 τ_y , 以表征体系剪切后的网络结构恢复能力和稳定性。

3 结果与讨论

3.1 静态流动曲线

图 1 是添加 1% 表面活性剂后不同 ICPC 的粘度曲线。由图可见, 所有样品的粘度都随剪切速率增大而减

小, 体系呈现明显的剪切稀化行为。随着水溶性高分子的加入, ICPC 内形成空间网络结构, 且结构强度逐渐增大, 进一步增稠增粘体系, 其中以黄原胶、瓜尔豆胶、明胶和妥布霉素提高最为明显。ICPC 中引入表面活性剂的一个重要目的在于提高浆体的触变性(即网络结构的稳定性和被破坏后的可恢复性)。只有当外力大于维持体系内部结构的作用力, 材料的“结构”才被破坏。与此同时, 触变性流体还应具有“结构”恢复的能力。为此, 本文采用与破坏网络结构所需能量成正比的触变环面积来衡量体系结构的稳定性, 并引入高剪切应力变化率来表征体系结构的可恢复性。

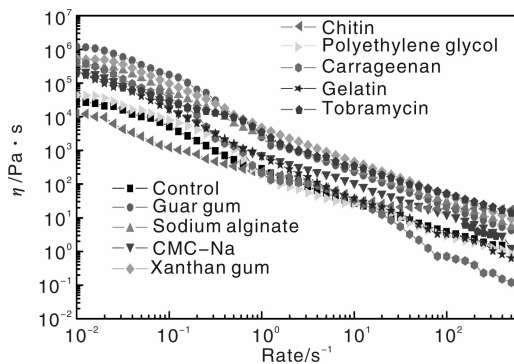


图 1 含不同表面活性剂的 ICPC 的粘度曲线
Fig. 1 Viscosity curves of ICPC with different additives

表 2 反映的是添加剂对 ICPC 触变参数的影响。活性剂在不同程度上增大了 ICPC 的触变环面积, 改善了体系的触变性, 可防止液体与固体在剪切作用下的相分离, 并赋予体系一定的粘弹性和挤出成型性。比较而言, 黄原胶和几丁糖的综合效果最佳, 既呈现较大的触变环面积, 在高剪切下又能保持较低的应力降低率。其原因在于这些水溶性高分子中的羟基、羧基或氨基与水相互作用, 形成由颗粒和高分子链组成的交错网络结构, 提高了体系触变结构的强度。

Table 2 Effect of additives on the thixotropy of ICPC		
Active agents	$A\tau/\text{Pa} \cdot \text{s}^{-1}$	$\Delta\tau/\%$
without	0.51×10^4	15.61
PEG	5.414×10^4	8.71
CMC-Na	1.157×10^5	23.53
Sodium alginate	2.218×10^5	79.51
Guar gum	2.44×10^5	29.97
Carrageen	1.54×10^5	44.06
Gelatin	1.292×10^5	27.81
Xanthangum	2.855×10^5	20.43
Chitin	4.452×10^5	21.51
Tobramycin	6.721×10^4	37.41

3.2 动态应变扫描

图 2 是 ICPC 体系的动态应变扫描图。由图 2 可见, ICPC 的 G' , G'' 和 η^* 均呈非线性粘弹性行为, 因此材料的动态性能测试只能在尽量小的应变范围内进行。另外, 还可以看出在整个应变扫描过程中, 在低应变区, 材料以弹性为主, 趋向于固体状态; 在高应变区, 材料以粘性为主, 趋向于液体状态; 而在中等应变范围时, 材料的粘性和弹性相当, 但在所测范围内, 材料并未呈现出接近完全刚性或完全弹性的行为, 仍表现为粘弹性流体。为此, ICPC 体系的动态试验均选择在低应变 $\gamma\% = 0.5\%$ 的条件下进行。

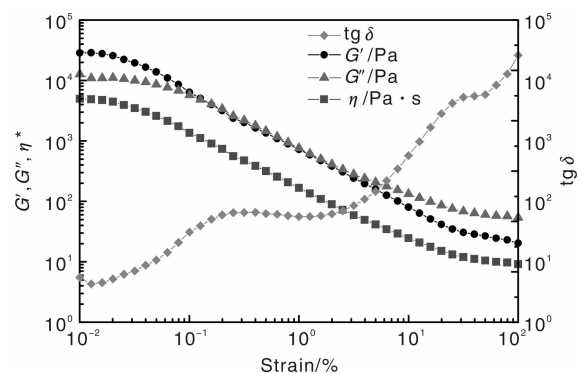


图 2 ICPC 体系的动态应变扫描图
Fig. 2 Strain-sweep response of ICPC at 1 min after mixing

3.3 动态频率扫描

动态频率扫描表征在应力不变的前提下, 系统的粘弹性对应力作用频率的变化所做出的响应。图 3 为加入不同添加剂后 ICPC 的动态频率扫描图谱, 表示 ICPC 浓悬浮液体系在 $\omega = 0.1 \sim 100 \text{ rad/s}$ ($\dot{\gamma} = 0.5\%$) 范围内动态流变参数 G' , G'' 及 η^* 的变化情况, 从而反应体系在不同频率下内部结构和能量储存与损耗状态。其中 G' 用于评价材料的力学性能, 表征的是材料的存储变形能量的能力, 也表征材料变形后回弹的指标, 即材料类固体的成分。 G'' 用于评价悬浮液体系颗粒间的粘聚状态和应力松弛状态, 反映材料耗散变形的能力。图 3 表明, 添加剂的加入并未改变材料的粘弹性, 即随着频率的增加, G' , G'' 及 η^* 均下降, 且 G' 和 G'' 的变化相对平缓。同时, 所有样品在整个频率扫描范围中均处于以弹性行为为主的状态, 这也说明 ICPC 在添加剂存在下仍属于类固体状态。

在实际应用中, 粘度过高给手术操作带来困难, 而粘度过低不利于体系的稳定。理想的状态是静置时体系因添加剂的增稠作用而趋于稳定, 但又能在注射时的高剪切作用下尽可能地降低粘度, 即呈明显的剪切稀化效应。从以上结果可以看出, 加入添加剂后, ICPC 在静置时因增稠而具有良好的稳定性, 在受力条件下因具剪

切稀化而易于注射, 其中黄原胶添加后的效果较明显。

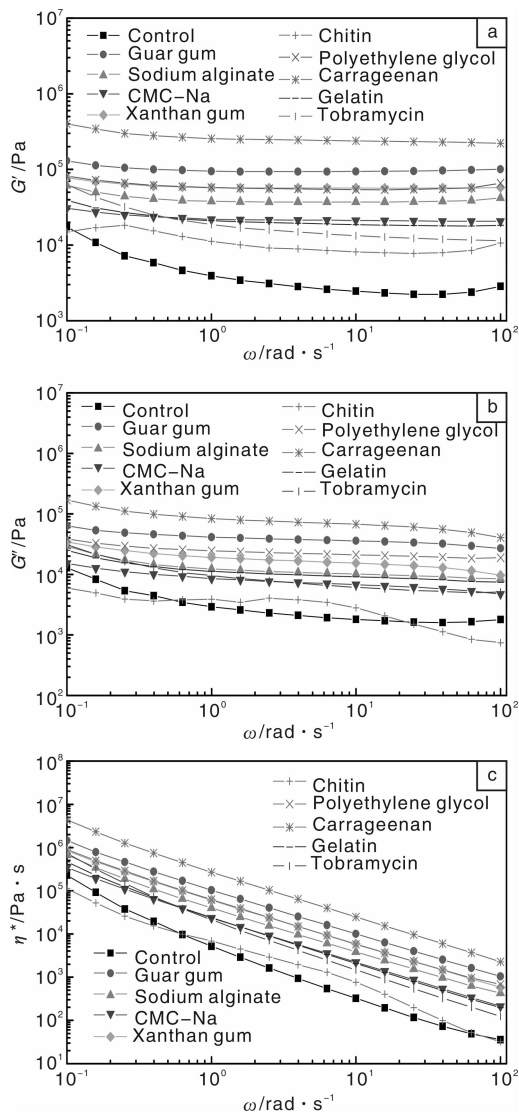


图 3 含不同添加剂的 ICPC 体系的动态频率扫描图: (a) 储能模量 G' , (b) 耗能模量 G'' , (c) 复合粘度 η^*

Fig. 3 Frequencysweep curves of ICPC with different additives (Strain: 1%): (a) storage modulus G' , (b) loss modulus G'' , and (c) complex viscosity η^*

3.4 动态时间扫描

由于 ICPC 在水中发生了水硬化反应, 所以其粘弹性、流动性将随时间而不断变化。图 4 考察了黄原胶添加后 ICPC 凝结过程中的动态流变参数的变化。

由图 4 可知, 随着时间的延长, 体系的储能模量 G' 、耗能模量 G'' 、复合粘度 η^* 均在增长。综合参数的变化和体系内部结构的变化, 可将整个过程分为 3 个阶段: ①颗粒吸附水后开始发生水化反应, 形成一些熟料颗粒和初期水化产物, 颗粒间以布朗无规则运动为主, 此时的结构是无序、随机的, 所以体系的 G' 、 G'' 和 η^*

较小且增长慢, 强度低, 尚不具备抵抗外力的能力。

②随水化反应的进一步进行, 大量的胶体颗粒生成, 粒子间相互作用产生的胶体源的力(以范德华力为主)开始发生作用, 体系内部形成絮凝结构, 表现出一定的塑性, G' 、 G'' 和 η^* 继续增大, 体系开始具有一定的强度。

③体系开始向凝胶状态转变, G' 、 G'' 和 η^* 发生突变, 标志着凝聚-结晶结构的形成, ICPC 开始凝固。

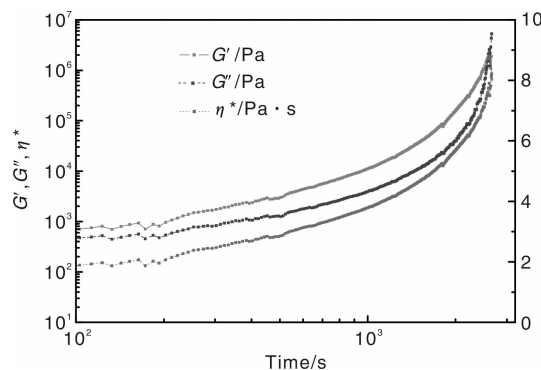


图 4 添加黄原胶后 ICPC 动态时间扫描图

Fig. 4 Times weep curves of ICPC with xanthan gum

由于判断溶胶-凝胶点出现的依据存在差异, 这里分别选取两种方法(G' 与 G'' 的相交点, G' 变化的突变点)作为判断由溶胶向凝胶转变的标志, 以判断 ICPC 的凝结时间。结果表明 G' 与 G'' 相交于 2 563 s 左右; G' 变化的速率快, 在 2 600 s 左右就达到溶胶-凝胶点。

3.5 添加剂含量对 ICPC 流变的影响

图 5 为不同含量的黄原胶的动态频率扫描谱图, (a), (b) 和 (c) 分别为 G' 、 G'' 以及 η^* 随黄原胶含量的变化。结果表明, 随黄原胶含量的增加, 体系的 G' 、 G'' 以及 η^* 降低。然而, 其粘度随含量的增加变化不大, 这是由黄原胶易溶于冷热水这一特性所决定的。然而, 随着添加量的进一步增加, 体系的粘度和模量减小。

ICPC 浓悬浮体系的粘度取决于颗粒间的摩擦力和高分子溶液的粘稠性。黄原胶的浓度之所以对复合粘度产生如此影响, 是因为在动态流变测试的高剪切作用下, 具有触变结构 ICPC 体系中的颗粒在流动方向上重新取向或拉直, 转化成二维取向排列的结构。相比于低浓度的黄原胶, 高浓度的黄原胶溶液可赋予更高的粘度。尽管如此, 因为在黄原胶 0.1% ~ 1% (质量分数) 这一低浓度范围内, 高浓度的黄原胶润滑作用可使 ICPC 颗粒间的摩擦力减小得更快, 同时重新排列后的颗粒更容易流动, 因此, 随着黄原胶含量的进一步增加, ICPC 体系的复合粘度减小。

表 3 表明, 随添加剂浓度的提高, ICPC 的触变环面积不断增大, 屈服应力 τ_y 减小, 流动性得到改善, 但

高剪切状态下的应力降解率也逐渐变大。材料的触变环面积之所以随添加剂含量的增加而增加,与水溶性高分子的絮凝结构密不可分,但在颗粒与高分子共同作用下的絮凝网络结构在高剪切状态下并不稳定,应力降低率较大。

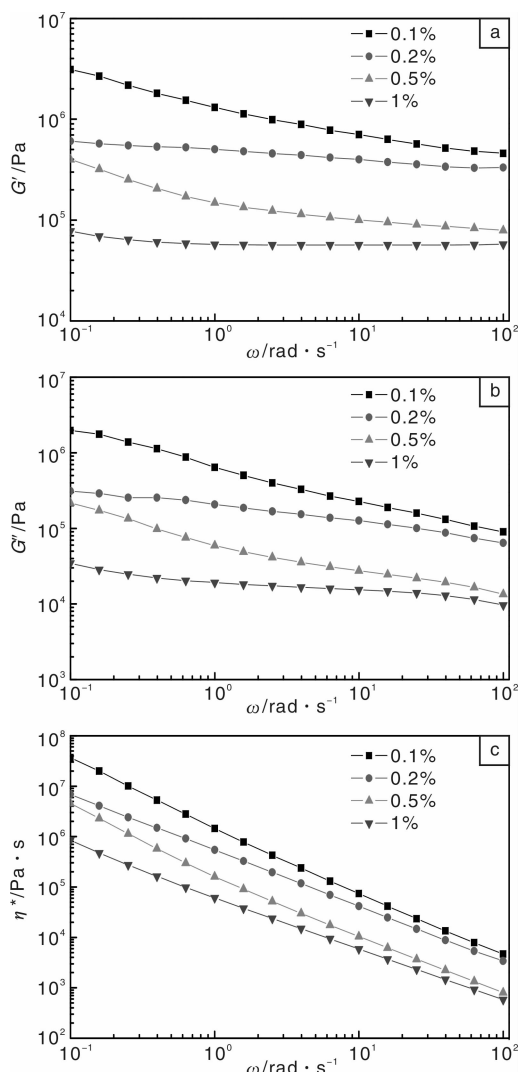


图5 不同含量的黄原胶的动态频率扫描谱图: (a) 储能模量 G' , (b) 耗能模量 G'' , (c) 复合粘度 η^*

Fig. 5 Frequency-sweep curves of ICPC with different contents of xanthan gum: (a) storage modulus G' , (b) loss modulus G'' , and (c) complex viscosity η^*

表3 黄原胶浓度对 ICPC 触变性的影响

Table 3 Effect of xanthan gum concentration on the thixotropy of ICPC

Concentration of xanthan gum (mass fraction)	$A\tau/\text{Pa} \cdot \text{s}^{-1}$	$\Delta\tau\%$	τ_y/Pa
0.1	1.406×10^5	10.87	580.22
0.2	1.924×10^5	12.63	444.7
0.5	2.12×10^5	16.88	316.5
1	2.855×10^5	22.42	292.7

4 结论

水溶性高分子化合物的增粘、增稠作用提高了 ICPC 体系的粘度和屈服值,同时表现出很强的剪切稀化效应,有利于整个体系的稳定性。

在整个动态实验过程,添加剂的加入不改变 ICPC 的类固体状态,但含大量羟基、羧基或氨基的水溶性高分子大大提高了 ICPC 的触变结构强度。黄原胶和几丁糖综合效果最佳,既保证了较大的触变环面积,在高剪切速率下又能保持较低的应力降低率。动态时间扫描实验估计材料形成凝胶所需的时间约为 2 563 ~ 2 600 s。

黄原胶含量对体系的粘度影响不大。随含量的增加 ICPC 触变环面积增加,有利于体系的稳定;但应力降低率较大,形成的网络结构在高剪切状态下不稳定,便于浆体的注射。

参考文献 References

- [1] Bai B, Kummer F J, Spivak J. Augmentation of Anterior Vertebral Body Screw Fixation by an Injectable, Biodegradable Calcium Phosphate Bone Substitute[J]. *Spine*, 2001, 26(24): 2 679 - 2 683.
- [2] Heini P F, Berlemann U. Bone Substitutes in Vertebroplasty[J]. *Eur Spine J*, 2001, 10(2): S205 - 13.
- [3] Pasquier G, Flautre B, Blary M, et al. Injectable Percutaneous Bone Biomaterials: an Experimental Study in a Rabbit Model[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 1996(7): 683 - 690.
- [4] Qi X, Ye J, Wang Y. Improved Injectability and in Vitro Degradation of a Calcium Phosphate Cement Containing Ppoly(Lactide-co-Glycolide) Microspheres[J]. *Acta Biomater*, 2008(4): 1 837 - 1 845.
- [5] Burguera E F, Xu H H K, Sun L. Injectable Calcium Phosphate Cement: Effects of Powder-to-Liquid Ratio and Needle Size[J]. *J Biomed Mater Res*, 2008, 84B: 493 - 502.
- [6] Ginebra M P, Rilliard A, Fernandez E, et al. Mechanical and Rheological Improvement of a Calcium Phosphate Cement by the Addition of a Polymeric Drug[J]. *J Biomed Mater Res*, 2001, 57(1): 113 - 118.
- [7] Leroux L, Hatin Z, Freche M. Effects of Various Adjuvants (Lactic Acid, Glycerol and Chitosan) on the Injectability of a Calcium Phosphate Cement[J]. *Bone*, 1999, 25(2): 31S - 34S.
- [8] Liu C S, Shao H F, Chen F Y, et al. Rheological Properties of Concentrated Aqueous Injectable Calcium Phosphate Cement Slurry[J]. *Biomaterials*, 2006, 27: 5 003 - 5 013.
- [9] Liu Changsheng(刘昌胜), Gai Wei(盖蔚). *In Situ Setting Injectable Inorganic Cement and Its Application in Minimally Invasive Treatment* (可注射原位固化无机骨水泥及其在微创治疗中的应用): China, ZL 03 1 15250.3[P]. 2005 - 03 - 16.
- [10] Liu Changsheng(刘昌胜), Chen Jianguo(陈建国). *Self-Setting Calcium Phosphate Cement root Canal* (自固化磷酸钙根管充填剂): China, ZL 03 1 15251.1[P]. 2006 - 03 - 06.