

# 硅酸钙类骨水泥改性研究进展

李雨晴, 廖建国\*

(河南理工大学 材料科学与工程学院, 河南 焦作 454000)

**摘要:** 硅酸钙类骨水泥材料具有良好的自固化性能, 能够作为硬组织修复材料对缺损的骨和牙进行填充和修复, 但是由于其力学性能不足、固化时间长等缺点限制了其在临床上的应用范围。该文主要综述了硅酸钙粉体的制备方法以及硅酸钙类骨水泥的力学强度、凝结时间、可注射性、降解及生物相容性等, 并提出今后的研究重点是利用各体系骨水泥间的性能互补关系, 将硅酸钙类骨水泥与其他体系骨水泥进行交叉复合, 有望获得综合性能优良的无机复合骨水泥。

**关键词:** 硅酸钙骨水泥; 生物活性; 降解性能; 硅酸二钙; 硅酸三钙

**中图分类号:** R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2023) 03-0478-10

## Research progress on modification of calcium silicate bone cement

LI Yuqing, LIAO Jianguo\*

(School of Materials Science and Engineering, Henan Polytechnic University, Jiaozuo 454000, Henan, China)

**Abstract:** Calcium silicate bone cement materials are suitable for hard tissue repair to fill and repair the bone and teeth defects due to their good self-curing properties. However, their clinical applications are limited by their low mechanical properties, long curing time and other shortcomings. In this review, the preparation methods of calcium silicate powder as well as the mechanical strength, setting time, injectability, degradation and biocompatibility of calcium silicate bone cement were discussed. Moreover, It was suggested that future research directions should focus on synthesis of inorganic composite bone cement with excellent comprehensive properties by cross-coupling calcium silicate cement with cement of other systems based on their complementary performances.

**Key words:** calcium silicate bone cement; bioactivity; degradation property; dicalcium silicate; tricalcium silicate

由于先天性畸形、骨肿瘤、关节炎及交通事故等引起的骨骼类疾病逐年增加, 每年使用骨移植植物或骨替代材料进行的骨伤治疗超过 400 万次, 骨成为全球第二大最常移植的组织<sup>[1]</sup>。临床上常用的移植材料分为两类: 一类是自然骨组织移植材料, 包括自体骨、同种异体骨和异种骨移植材料; 另一类是人工合成骨修复材料<sup>[2]</sup>。由于自然骨组织移植材料存在来源有限、免疫排斥、病毒传播、医学伦理等问题<sup>[3]</sup>, 为了取得更好的疗效和性能, 人工合成骨修复材料得到学者的广泛关注。由于临床上绝大多数骨缺损、骨缺失是不规则的, 定型的修复材料

不易与周围组织紧密接触, 从而影响修复效果。因此, 集成型与修复一体化的医用骨水泥是广泛应用的骨修复材料之一。然而, 临床上常用的有机骨水泥, 如聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥与人体骨间为非骨性结合, 聚合时放出大量的热会杀死周围正常细胞, 聚合过程残留的单体还会引起骨坏死<sup>[4]</sup>。无机骨水泥虽是活性替代材料, 但也存在各自的缺陷, 如: 硫酸钙骨水泥具有良好的组织相容性, 并在一定程度上能够刺激成骨细胞增殖分化, 但在体内降解速度过快<sup>[5]</sup>; 磷酸钙骨水泥 (CPC) 力学性能不高的缺点严重限制了其临床应用范围, 同时, CPC 还存

收稿日期: 2022-07-19; 定用日期: 2022-10-31; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220680

基金项目: 河南省科技攻关项目 (222102310112, 222102320028); 河南省高校基本科研业务费专项资金项目 (SFRF180311)

作者简介: 李雨晴 (1998—), 女, 硕士生, E-mail: lyqhpu@163.com。联系人: 廖建国 (1975—), 男, 副教授, E-mail: liaojianguo10@hpu.edu.cn。

在降解速度较慢的问题<sup>[6-9]</sup>;磷酸镁骨水泥(MPC)力学性能优良,但抗水性能差,在有渗血的情况下,其凝固固化慢,与自体骨的粘结强度低,也只能用于松质骨的粘结固定<sup>[10-12]</sup>。

研究发现,硅能增进I型胶原表达,促进胞外信号调节蛋白激酶分泌,适当浓度的硅可以抑制破骨细胞的生成,增强成骨细胞的体外活性<sup>[13]</sup>,促进成骨细胞分化和血管生成<sup>[14-17]</sup>,加速新骨沉积<sup>[18-20]</sup>。基于 $\text{H}_2\text{SiO}_4^{2-}$ 释放和诱导羟基磷灰石(HA)快速的形成能力<sup>[21-22]</sup>,及在体内能更好地促进骨重建<sup>[23]</sup>,硅酸盐类材料在骨修复材料领域扮演了一个重要角色。常江教授课题组<sup>[24-26]</sup>研究表明,纯硅酸二钙(缩写为 $\text{C}_2\text{S}$ )和硅酸三钙(缩写为 $\text{C}_3\text{S}$ )粉体发生水化反应固化后,固化体具有诱导HA沉积的能力,形成的HA结构与人体骨骼中纳米HA相似。近年来,硅酸盐生物活性陶瓷和骨水泥被认为是比磷酸钙基材料更好的生物活性材料,研究者对其应用于骨替代材料的前景表现出了极大兴趣<sup>[23,27]</sup>。美国食品和药品管理局推荐用于口腔根管治疗的三氧化矿物凝聚体(MTA),由 $\text{C}_2\text{S}$ 、 $\text{C}_3\text{S}$ 、铝酸三钙(缩写为 $\text{C}_3\text{A}$ )、铁铝酸四钙(缩写为 $\text{C}_4\text{AF}$ )(质量分数约75%)以及氧化铋(质量分数约20%)和石膏(质量分数约5%)等多种物质组成<sup>[28]</sup>,这种材料具有良好的自固化性能,与水调和后能够在4h完全固化,pH由10.2上升到12.5,并具有优良的密封性、抗菌性、生物相容性,在牙髓治疗中,与其他药物相比具有更好的生物相容性、密封性和更小的细胞毒性。SUN等<sup>[29]</sup>设计了一种含有 $\text{C}_2\text{S}$ 和 $\text{C}_3\text{S}$ 的根管治疗材料,与市售材料相比具有更好的促成骨分化性能,极大改善了临床应用中材料反复暴露于空气中使保质期缩短的问题。然而,硅酸盐材料也存在固化时间长和早期力学强度低的问题,限制其实际应用;此外,硅酸盐材料降解缓慢的缺陷可能降低骨传导性,也使其在骨科临床使用上受到限制<sup>[30-32]</sup>。本文综述了近年来硅酸钙类骨水泥(CSC)的制备、改性及生物相容性等方面研究和应用进展。

## 1 硅酸钙粉体的制备方法

### 1.1 固相反应法

固相反应法是以 $\text{CaCO}_3$ 或 $\text{CaO}$ 和 $\text{SiO}_2$ 为原料,按不同Ca/Si物质的量比混合均匀,在高温炉中煅烧得到。由于固相反应难以进行,所以煅烧温度较高,需要反复煅烧和长时间保温,并且得到的产物不纯<sup>[33]</sup>。为了使得到的硅酸钙晶型能稳定存在,需在反应过程中加入稳定剂。林青<sup>[34]</sup>制备了不同 $\text{CaF}_2$ 掺量的 $\text{C}_3\text{S}$ ,结果表明, $\text{CaF}_2$ 在煅烧过程中可促进 $\text{CaCO}_3$ 的分解,并能形成低共熔物,促进 $\text{C}_3\text{S}$ 的形

成;在急冷过程中, $\text{CaF}_2$ 抑制 $\text{C}_3\text{S}$ 晶型转变和分解,使得到的 $\text{C}_3\text{S}$ 纯度较高,且掺入 $\text{CaF}_2$ 的 $\text{C}_3\text{S}$ 块状样品在模拟体液(SBF)中浸泡1d,样品表面已诱导HA生成,而未掺 $\text{CaF}_2$ 的 $\text{C}_3\text{S}$ 块状样品在SBF中浸泡3d表面才出现HA,因此, $\text{CaF}_2$ 掺入可提高 $\text{C}_3\text{S}$ 的生物活性。

固相反应法由于反应温度高达1400℃,且需要长时间保温和反复煅烧,而最终获得的产物纯度不高,在硅酸钙类骨水泥制备中应用很少。

### 1.2 溶胶-凝胶法

溶胶-凝胶法是合成纯硅酸钙类粉体常用方法之一,其主要制备过程是将硝酸钙 $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2]$ 与正硅酸四乙酯(TEOS)分别用作 $\text{CaO}$ 和 $\text{SiO}_2$ 的前驱体, $\text{HNO}_3$ 作为催化剂,醇水混合溶液用作溶剂<sup>[35]</sup>,在室温下,将一定量 $\text{HNO}_3$ 加入到TEOS溶液中使溶液pH保持在1~3,搅拌一段时间后,再加入 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液,继续搅拌至出现溶胶,在60~80℃下陈化反应48h后得到凝胶,将得到的凝胶干燥后在高温炉800~1450℃下煅烧4h,粉磨后得到粉体。根据初始 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 和TEOS物质的量的不同,可得到硅酸钙类 $[\text{C}_3\text{S}$ 、 $\text{C}_2\text{S}$ 、硅酸一钙(CS)]粉末<sup>[36-38]</sup>。

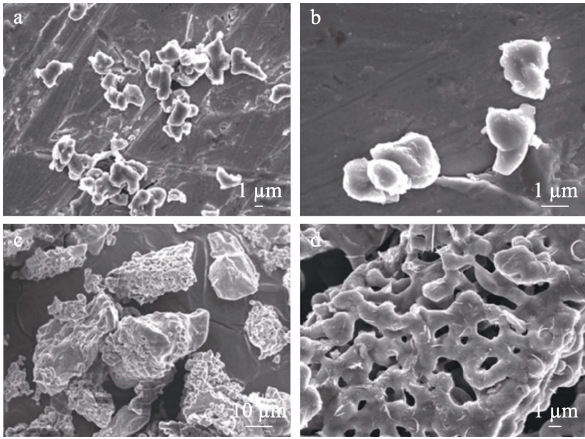
TEOS作为一种常用的硅前体,在中性溶液中水解速度非常慢,凝胶化过程中需要添加酸(如 $\text{HNO}_3$ )或碱(如 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ )作为催化剂<sup>[39-41]</sup>。溶胶-凝胶法制备的硅酸钙盐颗粒,具有均匀性较高和成分可控的特点<sup>[42-43]</sup>;另外,溶胶-凝胶法的煅烧时间低于固相反应法,反应条件要求较低,且得到的产物纯度更高、结构更稳定,但反应时间较长,通常需要3~4d,且凝胶在热处理过程中会逸出气体( $\text{CO}_2$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NO}_2$ 等),并产生收缩。

### 1.3 化学共沉淀法

化学沉淀法是将 $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ 水溶液与 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 水溶液按不同的Ca/Si物质的量比投料后在室温下反应,将得到的沉淀物过滤后分别用去离子水和无水乙醇洗涤,烘干,于800~1450℃煅烧后粉磨过筛,得到硅酸钙类颗粒<sup>[44]</sup>。

ZHAO等<sup>[44]</sup>分别采用两步沉淀法和溶胶-凝胶法制备了 $\text{C}_3\text{S}$ 粉体,其SEM图如图1所示,沉淀法得到的 $\text{C}_3\text{S}$ 粉体尺寸为1~10 $\mu\text{m}$ ;溶胶-凝胶法制备出的 $\text{C}_3\text{S}$ 粉体尺寸为10~30 $\mu\text{m}$ 。MORSY等<sup>[45]</sup>采用化学共沉淀法合成了尺寸小于1.0 $\mu\text{m}$ 的CS粉和羟基磷灰石/硅酸钙(HA/CS)复合粉。SOLOENKO等<sup>[46]</sup>合成的弱结晶羟基磷灰石/水合硅酸钙(HA/CSH)复合颗粒,直径为3~200 $\mu\text{m}$ ,弱结晶的HA/CSH具有更高的化学反应活性。

与固相反应法和溶胶-凝胶法相比,化学沉淀法混合更加均匀,制备时间更短。



a、b—沉淀法；c、d—溶胶-凝胶法

图 1 硅酸钙粉体的 SEM 图<sup>[44]</sup>Fig. 1 SEM images of calcium silicate powder<sup>[44]</sup>

#### 1.4 水热法

通过温度和压力的协同作用，采用水热合成法能在较短时间内获得超细、高纯度的粉体，可以避免溶胶-凝胶法会产生有害气体的缺陷。SINGH 等<sup>[47-48]</sup>在温度为 205~215 °C、压力为 17~19 MPa、Ca/Si 物质的量之比为 2.0 的条件下，通过水热反应制备了 CSH 粉体，然后将 CSH 粉体在 900 °C 下煅烧分解得到高反应活性的  $\beta$ -Ca<sub>2</sub>SiO<sub>4</sub> (缩写为  $\beta$ -C<sub>2</sub>S)，28 d 抗压强度达到 35 MPa，而使用 B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 作为稳定剂在 1450 °C 下制备的  $\beta$ -C<sub>2</sub>S 的抗压强度在 28 d 只有 5 MPa<sup>[48]</sup>，所以，水热法制备的  $\beta$ -C<sub>2</sub>S 具有更高的抗压强度。

HO 等<sup>[49]</sup>在不使用乙醇和酸性介质的条件下，采用水热法合成了 CS 粉体，以水为溶剂，将 TEOS 和 HNO<sub>3</sub> 混合，在烘箱中 120 °C 加热 24 h，随后在高温炉中 800 °C 煅烧 2 h，冷却至室温后研磨成粉末，并将其与水调和成骨水泥。DING 等<sup>[50]</sup>通过一种简单的压力-水热法制备了硅酸钙-明胶 (CS-Gel) 复合材料。首先采用溶胶-凝胶法制备出 CS 粉末，后将 CS 粉末与明胶溶液混合，粉液比为 2 g/L，将混合物在室温下干燥 12 h，用单轴压机在 500 MPa 压力下在圆柱形不锈钢模具中成型 1 min，在 60 °C 的去离子水中浸泡 1 h，进行水热处理，然后在 60 °C 的烤箱中干燥 2 d 最终得到 CS-Gel 复合材料，其抗压强度最大能达到 141.7 MPa，可用于骨组织的承重部位。

水热合成法作为溶胶-凝胶法的替代方法，可在相同的反应和煅烧温度下制备出活性和抗压强度高的硅酸钙类粉体。

综上，硅酸钙类骨水泥常用的制备方法中，固相法需高温反复煅烧；水热法和固相反应法需在制备过程中加入稳定剂来稳定晶型；溶胶-凝胶法、水

热法和化学共沉淀法相较于固相反应法，制备工艺更简单、煅烧时间更短，其中化学共沉淀法混合更均匀，应用更广泛。

## 2 硅酸钙骨水泥的性能研究

### 2.1 力学性能

人皮质骨的抗压强度在 90~230 MPa 之间，松质骨的抗压强度在 2~45 MPa 之间<sup>[3,51-52]</sup>，骨的弹性模量在 3~20 GPa 之间<sup>[53]</sup>。如果植入材料的弹性模量过高，在材料/组织界面区域容易发生应力屏蔽而导致骨的吸收<sup>[42]</sup>，所以，骨修复材料的力学性能，特别是抗压强度<sup>[54-55]</sup>和弹性模量<sup>[56]</sup>，是决定骨修复材料能否应用于人体的重要因素之一<sup>[57]</sup>。提高 CSC 力学性能的常用方法有：掺杂金属离子、有机物、纳米粒子或与其他骨水泥复合。

研究发现，Zn<sup>2+</sup>、Sr<sup>2+</sup>等金属离子的掺入能够提高 CSC 的抗压强度<sup>[58-59]</sup>。ELTOHAMY 等<sup>[58]</sup>将 Zn<sup>2+</sup>加入到 C<sub>3</sub>S 中替代部分 Ca<sup>2+</sup>后发现，Zn<sup>2+</sup>可以减缓骨水泥的固化反应，当 Zn<sup>2+</sup>替代量为 10% (摩尔分数) 时，骨水泥的抗压强度达 35 MPa。LIU 等<sup>[59]</sup>利用溶胶-凝胶法成功合成了掺锶硅酸三钙 [Sr<sub>x</sub>Ca<sub>3-x</sub>SiO<sub>5</sub>, x 代表 Sr 掺入量，取值为 0~2% (摩尔分数)] 骨水泥，在固化 14 d 后，Sr<sup>2+</sup>掺入量为 0.25% (摩尔分数) 的 Sr<sub>x</sub>Ca<sub>3-x</sub>SiO<sub>5</sub> 抗压强度最高达 45 MPa。

加入有机物也可提高 CSC 的抗压强度。CHUNG 等<sup>[35]</sup>将  $\gamma$ -聚谷氨酸 ( $\gamma$ -PGA) 和 C<sub>3</sub>S 复合，发现少量的  $\gamma$ -PGA 可将骨水泥抗压强度提高到 22.3 MPa，高浓度的  $\gamma$ -PGA 对加速水化过程起到重要作用，但也会导致局部 pH 更高、对细胞更有害，当复合物中  $\gamma$ -PGA 掺量 (以复合物质量计) 25.0% 增加到 33.3% 时，细胞活力下降了 10%，当  $\gamma$ -PGA 在复合材料的掺入量为 20%~25% 时，细胞活力大于 120%，且与其他掺量相比具有最佳的抗压强度，高于 18 MPa。ZHANG 等<sup>[60]</sup>制备了硅酸三钙/聚磷酸盐/聚乙烯醇 (C<sub>3</sub>S/PPP/PVA) 有机-无机复合骨水泥，该复合骨水泥固化时间短 (5.5~37.5 min)，C<sub>3</sub>S 与 PPP 质量比为 5 : 5~6 : 4 时，骨水泥的抗压强度稳定在 28 MPa 左右；此外，PVA 有效地降低了骨水泥的脆性；骨水泥表面也可持续降解，在 56 d 内达到最大降解率，为 49%，且骨水泥结构完好。

SHIE 等<sup>[61]</sup>在 CSC 中掺入质量分数为 1% 的石墨烯，可使其杨氏模量比未掺石墨烯的 CSC 提高约 47.1%。TANG 等<sup>[62]</sup>将氧化石墨烯 (GO) 加入到含球文石型 CaCO<sub>3</sub> 的 C<sub>3</sub>S 骨水泥 (V-C<sub>3</sub>S) 中，结果表明，V-C<sub>3</sub>S 凝结时间为 13 min，随着 GO 掺入量 (以复合物质量计) 的增加，GO/V-C<sub>3</sub>S 凝结时间逐

渐缩短,在GO掺入量为0.10%时,凝结时间缩短至10 min;GO/V-C<sub>3</sub>S的可注射性和抗压强度随着GO掺入量的增加先增高后降低,当GO掺入量为0时,可注射性为10.10%,抗压强度为10.2 MPa,当GO掺入量为0.04%时可注射性和抗压强度均达到最大值,分别是13.00%和12.0 MPa。因此,GO/V-C<sub>3</sub>S具有良好的固化性能、力学性能和注射性能,其原因可能是GO均匀分布在骨水泥中,使水化产物晶粒细化,孔隙率降低;同时,GO添加可以降低骨水泥的静态排斥力,增强骨水泥的粘结力,从而提高骨水泥抗压强度。SHA等<sup>[63]</sup>将V-C<sub>3</sub>S和掺钨羟基磷灰石(Eu-Hap)制备了复合骨水泥Eu-HAp/V-C<sub>3</sub>S,结果表明,Eu质量分数为0.1%的复合骨水泥的抗压强度比纯V-C<sub>3</sub>S高141.06%。

此外,其他骨水泥与CSC复合也能改善骨水泥的力学性能。LIU等<sup>[64]</sup>将C<sub>3</sub>S骨水泥优异的生物活性与MPC优异的自凝性能和力学强度结合,制备了C<sub>3</sub>S/MPC复合骨水泥,其抗压强度最高可达87 MPa,显著高于C<sub>3</sub>S(25 MPa)和MPC(64 MPa)。

以上方法通过提高基体的密实性或形成网络结构来提高CSC的抗压强度,但有机物易降解<sup>[22]</sup>,降解后形成的大孔虽然会使骨水泥结构弱化,从而降低骨水泥的抗压强度,但是大孔有利于新骨的长入,当新骨长后会增强植入部位的强度。

## 2.2 凝结时间及可注射性

凝结时间是影响骨水泥应用的重要性能之一。如果骨水泥固化时间较长,在充填过程中不能保持其形状和支撑力,可能会造成临床问题;对于可注射骨水泥,建议凝固时间控制在15 min内<sup>[65]</sup>。CSC具有良好的可注射性,但由于其低水化反应速率而使其凝固时间较长,极大地限制了其临床应用<sup>[66]</sup>。改善CSC凝固时间和可注射性的主要方式为改变骨水泥的固相组成、液固比(液体体积与固体质量比,缩写为L/P),以及在固相或液相中加入各种有机或无机添加剂。

GUO等<sup>[24]</sup>研究发现, $\beta$ -C<sub>2</sub>S骨水泥的固化时间、可注射时间随L/P的增加而增加,L/P为1.0~1.2 mL/g时,可注射时间为10~30 min(喷嘴直径2.0 mm),初凝时间为60~180 min,固化2~28 d后骨水泥的抗压强度为4.8~28.8 MPa。WANG等<sup>[67]</sup>研究发现,Ca/Si物质的量之比也影响凝结时间,随着Ca含量的增加,凝固时间缩短,从51 min [ $n(\text{Ca}) : n(\text{Si}) = 3 : 7$ ]降到13 min [ $n(\text{Ca}) : n(\text{Si}) = 7 : 3$ ],说明Ca在固化反应中的加速作用,这可能是因为Ca含量越高则 $\beta$ -C<sub>2</sub>S的含量越高,在最终水化产物中会产生更多的CSH。

LIU等<sup>[59]</sup>研究发现,含Sr掺杂的C<sub>3</sub>S的凝结时间能缩短至20 min以内。LIU等<sup>[68]</sup>通过研究不同

C<sub>3</sub>S/C<sub>2</sub>S组成的CSC发现,与纯C<sub>3</sub>S和C<sub>2</sub>S相比,复合骨水泥具有更好的抗压强度和更短的凝结时间;当C<sub>2</sub>S掺入质量分数为20%时,复合骨水泥的初凝时间由纯C<sub>3</sub>S的(110.0±13.2) min缩短至(87.0±6.1) min,终凝时间由纯C<sub>3</sub>S(220.0±10.0) min缩短至(142.0±7.5) min。HUAN等<sup>[66]</sup>研究了一种C<sub>3</sub>S和CaCO<sub>3</sub>复合骨水泥,随着CaCO<sub>3</sub>质量分数从0增加到40%,初凝时间从90 min缩短至45 min;L/P为0.8 mL/g时,可在2~20 min(喷嘴直径2.0 mm)内注射,复合骨水泥的抗压强度(24~27 MPa)高于纯C<sub>3</sub>S(14~16 MPa)。LIU等<sup>[69]</sup>研究发现,在C<sub>3</sub>S中加入HA会提高材料的生物相容性,但会延长水泥的凝结时间。

一些天然有机物,如壳聚糖、纤维素和多酚等也可改善CSC凝结时间<sup>[67,70-71]</sup>。WANG等<sup>[67]</sup>将壳聚糖和 $\beta$ -C<sub>2</sub>S复合研制了一种快速固化根管填充材料,当壳聚糖掺入量为CSC粉末质量的2.5%和5.0%时,复合骨水泥的凝结时间分别缩短为10和14 min,但壳聚糖掺入量为CSC粉末质量的7.5%和10.0%时,凝结时间分别延长至31和49 min。DING等<sup>[70]</sup>采用磷酸(PA)、葡萄糖酸和柠檬酸(CA)作为固化剂来改善CSC凝结时间,结果表明,三者均能缩短凝结时间,但其凝结机制不同,CA和葡萄糖酸对水化有抑制作用,PA对水化有促进作用。WU等<sup>[71]</sup>以3种不同浓度多酚[没食子酸(GA)、邻苯三酚(PG)和单宁酸(TA)]为CSC的液相,研究发现,多酚加入对CSC的相组成和形貌没有显著影响,但改变了CSC的凝结时间和抗压强度,在多酚质量均为液相质量的1%时,液相中掺入TA的CSC凝结时间(21 min)明显短于掺入PG(26 min)和GA(68 min),与对照组(20 min)没有区别,CSC的凝结机理是由硅酸钙固相和水(液相)之间的渐进水化反应(CSH的形成)引起的。尽管杂化骨水泥的机理尚未完全了解,但酚醛化合物的作用、静电相互作用和粒子纠缠等因素也可能影响杂化骨水泥的凝结时间。与PG和GA这两种低相对分子质量(简称分子量)酚类化合物相比,高分子量的TA可能会诱发粒子纠缠效应,从而缩短凝结时间。

CSC由于水化速度较慢,特别是含有C<sub>2</sub>S时,凝结会更慢,降低液固比<sup>[72]</sup>及加入促凝离子<sup>[59,73-74]</sup>能加快水化速度,缩短凝结时间;一些天然高分子化合物也可缩短凝结时间<sup>[67-70]</sup>,但明胶<sup>[75-76]</sup>和 $\gamma$ -PGA<sup>[35]</sup>会延长凝结时间。

## 2.3 降解及生物学性能

### 2.3.1 体外降解

高理化活性和低降解性是硅酸钙类骨水泥的特

征, 这些特征对应用于椎骨成形术中的骨移植替代物来说至关重要。硅酸钙类骨水泥在降解过程中会释放出  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{H}_2\text{SiO}_4^{2-}$ , 这些离子的释放是骨骼代谢的关键因素<sup>[24]</sup>。 $\text{H}_2\text{SiO}_4^{2-}$  释放速率的增加以及一些杂质离子的加入会提高 CSC 的降解速率。

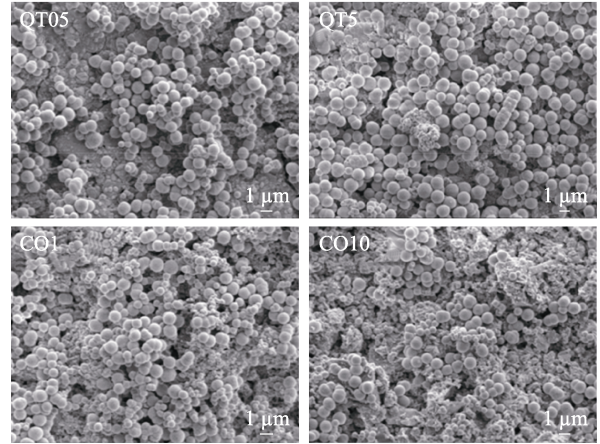
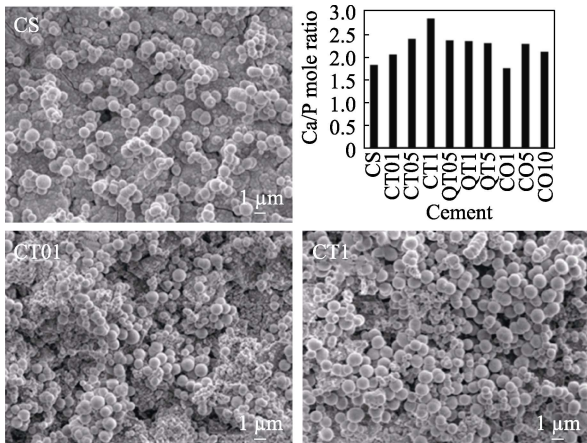
GUO 等<sup>[24]</sup>研究发现,  $\beta\text{-C}_2\text{S}$  在 SBF 中浸泡时, 3 d 内  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{H}_2\text{SiO}_4^{2-}$  的浓度出现爆发式释放, 3 周内骨水泥质量损失率为 29.4%, 8 周后质量损失率达到 44.3%。HUANG 等<sup>[77]</sup>研究发现, 掺入质量分数为 10% 的 SrO 的 CSC 在 12 周内质量损失率为 33%, 而未掺和掺入质量分数为 5% 的 SrO 的 CSC 浸泡 12 周后, 质量损失率分别为 10% 和 23%, 即 CSC 的降解速率随  $\text{H}_2\text{SiO}_4^{2-}$  含量的增加而增加。

CSC 作为一种水硬性胶凝材料, 在水中几乎不降解或者降解速率很慢, 这可能导致骨传导率下降, 限制了其临床应用。

### 2.3.2 CSC 诱导类骨磷灰石的矿化能力

生物材料的生物活性是指能和机体组织形成直接化学键结合的能力, 表面 HA 层的形成在骨键合中起关键作用, 生理环境中材料表面能否形成类骨 HA 层已成为判断生物材料生物活性的依据。促进 CSC 生成 HA 的方法主要有加入生物相容性良好的有机物或无机非金属材料。

在 CSC 中加入壳聚糖、明胶 (Gel) 等生物相容性良好的外加剂可以提高 HA 的沉积速率。CHEN 等<sup>[78]</sup>以壳寡糖 (COS) 溶液为液相, Gel 和硅酸钙粉末为固相, 制备了 CSC-COS-Gel 复合骨水泥, 结果表明, 复合骨水泥在 SBF 中仅 1 h 就形成了 HA 球晶。LIN 等<sup>[79]</sup>将不同类型的壳聚糖 [壳聚糖多糖 (CTS)、壳聚糖季铵盐 (QTS) 和壳聚糖低聚糖 (COS)] 添加到 CSC 中制备了复合骨水泥, 其在 SBF 浸泡 1 d 后的 SEM 图如图 2 所示。



CT01、CT05、CT1—壳聚糖多糖质量分数分别为 0.01%、0.5%、1%；QT05、QT1、QT5—壳聚糖季铵盐质量分数分别为 0.5%、1%、5%；CO1、CO5、CO10—壳聚糖低聚糖质量分数分别为 1%、5%、10% 图 2 不同 Ca/P 物质的量比的 CSC 样品浸泡在 SBF 1 d 后的 SEM 图<sup>[79]</sup>

Fig. 2 SEM images of CSC samples with different Ca/P mole ratio after soaking in SBF for 1 d<sup>[79]</sup>

在所有骨水泥表面均可以看到球状的 HA 沉淀物, 且掺入壳聚糖后的 CSC 表面 HA 均比对照组 (CS) 更多。

KIM 等<sup>[80]</sup>研究发现, 在 CSC 中加入球文石型  $\text{CaCO}_3$  微球可以提高骨水泥对磷酸盐的吸附能力, 促进 HA 的形成。与此相似, WANG 等<sup>[37]</sup>将球文石型  $\text{CaCO}_3$  掺入到  $\beta\text{-C}_2\text{S}$  后在 SBF 中浸泡 3 d, 其 SEM 图如图 3 所示。

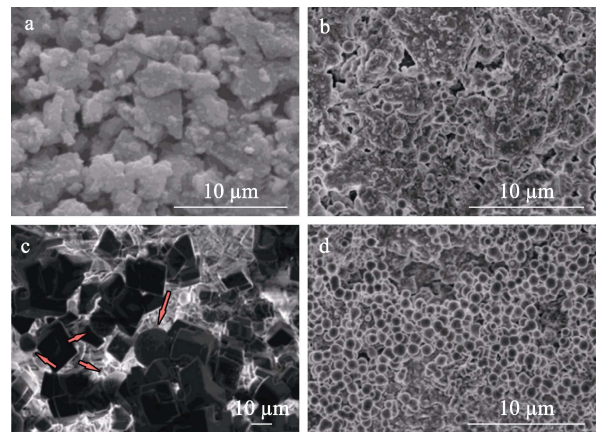


图 3 V0-CSC 浸泡前 (a) 和在 SBF 浸泡 3 d 后 (b) 的表面 SEM 图; V1-CSC 浸泡前 (c) 和在 SBF 浸泡 3 d 后 (d) 的表面 SEM 图<sup>[37]</sup>

Fig. 3 Surface SEM images of V0-CSC before (a) and after (b) immersing in SBF for 3 d; Surface SEM images of V1-CSC before (c) and after (d) immersing in SBF for 3 d<sup>[37]</sup>

未掺和掺入球文石型  $\text{CaCO}_3$  的 CSC 分别记为 V0-CSC 和 V1-CSC, 由图 3a 和 c 可以看出, V0-CSC 和 V1-CSC 在浸泡前表面没有明显的羟基磷灰石形

成。然而,如图 3b 和 d 所示,在 SBF 中浸泡 3 d 后 V0-CSC 表面被磷酸钙部分覆盖,V1-CSC 完全被球形磷酸钙覆盖,说明  $\text{CaCO}_3$  的加入使  $\text{C}_2\text{S}$  具有更好的 HA 形成能力。

CSC 具有良好诱导 HA 沉积的能力,形成的 HA 结构与人体骨骼中纳米 HA 形态相似。CSC 中离子的溶解增加了 SBF 对 HA 的过饱和程度,导致 HA 在样品表面的沉淀,一旦 HA 核形成,HA 核就通过消耗周围液体中的  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{PO}_4^{3-}$  自发地生长<sup>[81]</sup>。

一般认为,在模拟体液环境中, $\text{Ca}^{2+}$  过饱和度增加不足以促进材料表面 HA 的形成<sup>[82]</sup>,对 CSC 复合浆体在模拟体液中的矿化机理的研究表明,CSC 复合浆体在浸泡过程中,先溶出  $\text{Ca}^{2+}$ ,并与 SBF 中的  $\text{H}^+$  进行离子交换,在材料的表面形成  $\text{HSiO}_3$  层 ( $\text{Si}-\text{OH}$ ),由于  $\text{HSiO}_3$  层带有负电荷,吸引溶液中带正电的  $\text{Ca}^{2+}$ ,并形成无定形带正电荷的 Ca-Si 层,再吸引溶液中带负电荷的  $\text{HPO}_4^{2-}$  形成无定形 Ca-P 化合物,随之成核、结晶并生长成 HA,但是,HA 的形成与 CSC 的含量有关,当 CSC 含量较低时, $\text{HSiO}_3$  层仅集中在 CSH 团聚体周围,从而限制了 CSH 团聚体中 HA 晶体的形成。当 CSC 含量增加到一定程度时, $\text{HSiO}_3$  足以在复合浆体内分散,并为 HA 晶体提供更多的成核位点,一旦 HA 核形成,HA 核就通过消耗周围液体中的  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{PO}_4^{3-}$  自发地生长,从而在整个复合浆体中形成均匀的 HA 层<sup>[83-84]</sup>。如图 4 所示,SEM 图中样品形貌和 EDX 结果均证实,样品表面已形成 HA 层。

### 2.3.3 细胞相容性

骨修复材料的基本要求是无细胞毒性、好的生物相容性,掺杂离子以及与有机物复合均可提高硅酸钙类骨水泥的生物相容性。

ZHAO 等<sup>[85]</sup>研究表明, $\text{C}_3\text{S}$  在溶液中释放的高  $\text{H}_2\text{SiO}_4^{2-}$  浓度溶液对成纤维细胞和成骨细胞均具有良好的细胞相容性。GUO 等<sup>[24]</sup>研究发现, $\beta\text{-C}_2\text{S}$  的溶解产物对成纤维细胞和间充质干细胞的黏附与增殖有积极作用。ELTOHAMY 等<sup>[58]</sup>发现, $\text{Zn}^{2+}$  取代部分  $\text{Ca}^{2+}$  的 CSC 在培养液中缓慢释放出的  $\text{Zn}^{2+}$  大幅度提高了大鼠骨髓基质干细胞 (BMSCs) 的增殖能力和碱性磷酸酶 (ALP) 活性,促进小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 (RAW 264.7) 中破骨细胞的形成 [在核因子  $\kappa\text{B}$  受体活化因子配体 (RANKL) 存在下]。HUANG 等<sup>[77]</sup>研究表明,随着 Sr 含量的增加,Sr-CSC 的降解速率增加,从而使释放的  $\text{Sr}^{2+}$  和  $\text{H}_2\text{SiO}_4^{2-}$  水平提高,有助于增强细胞相容性、ALP 活性、骨钙素分泌以及人脐带来源间充质干细胞的矿化。

LIU 等<sup>[69]</sup>研究发现,HA/ $\text{C}_3\text{S}$  复合骨水泥中,HA 的存在可有效地提高 L929 和 MG-63 细胞在浸

提液或直接在复合材料上生长的黏附性和存活率,在细胞与材料共培养 7 d 后,HA/ $\text{C}_3\text{S}$  复合骨水泥表面完全被细胞覆盖,而未复合的 CSC 表面只有约 50%~70% 的面积被细胞覆盖。JI 等<sup>[86]</sup>将硅酸三钙/海藻酸钠/半水硫酸钙 ( $\text{C}_3\text{S}/\text{SA}/\text{CSH}$ ) 三元有机/无机复合骨水泥用于体外和体内成骨研究。结果发现, $\text{C}_3\text{S}/\text{SA}/\text{CSH}$  (35%/35%/30%,质量分数),无机物含量 65% (质量分数) 复合骨水泥处理的骨髓间充质干细胞增殖与黏附性良好,ALP 活性增强,钙沉积增加,成骨相关基因表达增加;Micro-CT 和组织切片结果也证明,其具有更好的骨形成和骨整合能力。

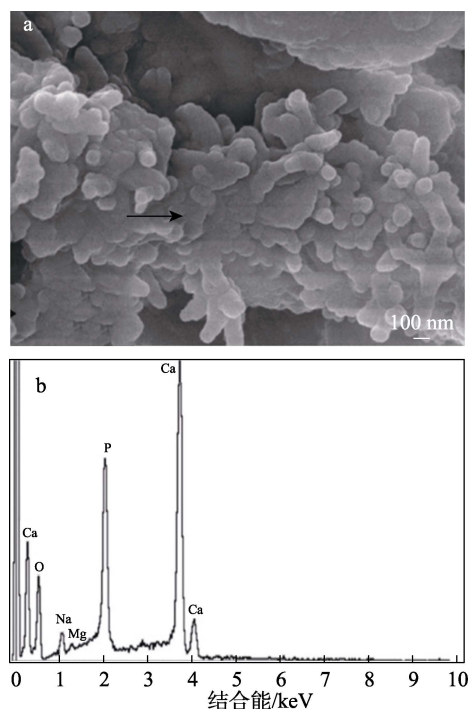


图 4  $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}-\text{Ca}_3\text{SiO}_5$  复合浆体 (0  $\text{Ca}_3\text{SiO}_5$ ) 在 SBF 中浸泡 4 d 后表面结晶的 EDX 分析 (箭头表示复合材料中用于 EDX 分析的晶体)<sup>[83]</sup>

Fig. 4 EDX analysis of the crystals on the surface of  $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}-\text{Ca}_3\text{SiO}_5$  composite paste with (0  $\text{Ca}_3\text{SiO}_5$ ) after soaking in SBF for 4 d (The arrow indicates the crystals for EDX analysis within the composites)<sup>[83]</sup>

$\text{C}_2\text{S}$ 、 $\text{C}_3\text{S}$  及其复合水泥具有良好的细胞相容性,在骨替代材料领域显示出良好的应用前景<sup>[87]</sup>。

### 2.3.4 抗菌活性

POGGIO 等<sup>[88-89]</sup>研究表明, $\text{C}_3\text{S}$  和以硅酸盐为主的 MTA 盖髓材料具有良好的细胞相容性,与 MDpc-23 细胞共培养 24、48 和 72 h 后,细胞生存率分别为 92%、100% 和 72%;同时, $\text{C}_3\text{S}$  盖髓材料对血链球菌有较好的抑菌活性,抑制区晕达到 3.5 nm。BHAVANA 等<sup>[90]</sup>研究发现,与粪肠球菌、念珠菌和大肠杆菌相比, $\text{C}_3\text{S}$  对变形链球菌具有良好的抑菌

活性; MTA 和 C<sub>3</sub>S 对白色念珠菌的抑菌效果无统计学差异, 与 MTA 相比, C<sub>3</sub>S 对粪肠球菌的杀灭效果显著。赵昱等<sup>[91]</sup>研究了不同 C<sub>3</sub>S、CSH 比例的 C<sub>2</sub>S-CSH 复合物对口腔致龋菌之一的变形链球菌的影响, 烧瓶振荡法抑菌率实验表明, C<sub>2</sub>S 和 C<sub>2</sub>S-CSH 振荡 8 h 抑菌率均达到 99% 以上, 具有良好的抑菌性。

硅酸盐类材料的抑菌活性主要来自于水化生成的 Ca(OH)<sub>2</sub> 使周围环境 pH 升高, 在高 pH 下, 不仅 Ca<sup>2+</sup> 和 OH<sup>-</sup> 可以破坏细菌的细胞膜, 溶解后的游离 H<sub>2</sub>SiO<sub>4</sub><sup>2-</sup> 同样可以直接杀伤细菌<sup>[92]</sup>。

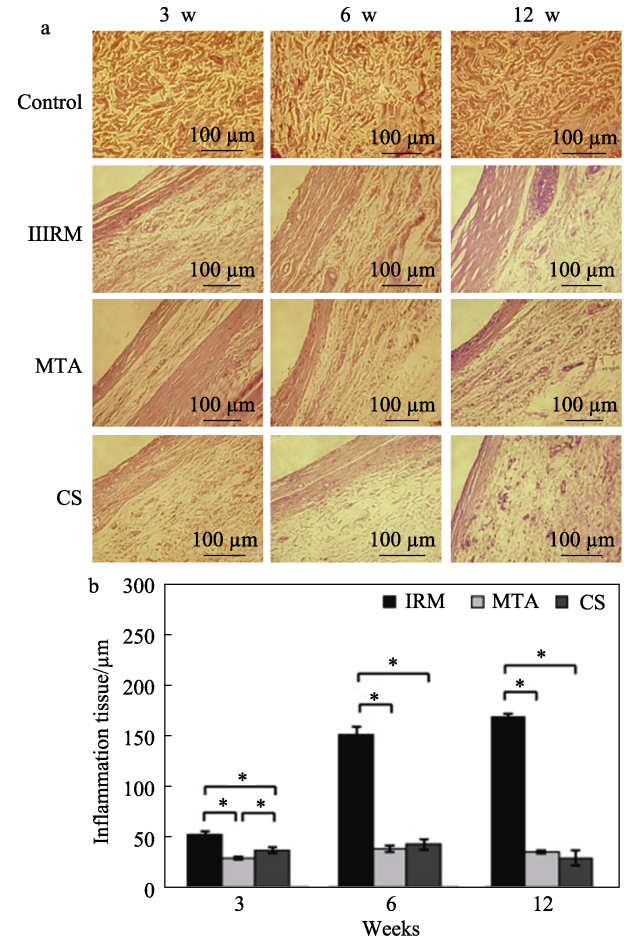
### 2.3.5 动物体内实验研究

HUNG 等<sup>[93]</sup>评估了 MTA 和 CS 在植入大鼠椎间盘皮下组织 3、6 和 12 周后的免疫反应情况和材料降解性, 结果如图 5 所示。植入 6 周后, 苏木精-伊红 (H&E) 染色显示 MTA 和 CS 周围炎性纤维囊变厚、变松; 12 周时, MTA 和 CS 的组织反应是一致的, 囊内几乎没有炎症细胞, 充满成纤维细胞; 与 MTA 相比, CS 骨水泥在各时间点均可减少炎症反应。

WU 等<sup>[94]</sup>通过兔股骨模型比较不透射线 C<sub>2</sub>S 骨水泥 (RCSC) 和白色 MTA (WMTA) 的再生潜力。在植入 1 个月后, WMTA 在其肿物内出现灰白色变化, 而 RCSC 在植入 6 个月后仍保持颜色稳定; Masson's 和 Von Kossa 染色显示, 兔股骨植入部位周围有新骨形成; 组织化学数据显示, RCSC 组在 3 个月和 6 个月时的骨再生明显多于 WMTA 组。TRONGKIJ 等<sup>[95]</sup>在大鼠牙髓上评估了 Bio-MA (一种含 CaCl<sub>2</sub> 促凝剂的 CSC)、WMTA 作为密封材料的生物活性。在实验周期内, 两种材料的牙髓反应均无显著差异 ( $p > 0.05$ ); 术后 1 d, 所有实验组均表现出局部的轻微炎症反应; 7 d 时, 在暴露位置出现部分牙本质桥以及少量的炎症细胞; 30 d 时, 牙髓恢复正常以及完整的管状牙本质桥形成。

LIN 等<sup>[96]</sup>将掺氟 C<sub>3</sub>S (F-C<sub>3</sub>S)、C<sub>3</sub>S 以及聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 植入大鼠肌肉组织中观察植入时间对肌肉组织的影响, 如图 6 所示。随着植入时间的增加, C<sub>3</sub>S 与肌肉组织之间的 HA 层宽度增加; C<sub>3</sub>S 和 F-C<sub>3</sub>S 对肌肉组织的炎症反应比 PMMA 少; 植入 12 周后, C<sub>3</sub>S、F-C<sub>3</sub>S 和 PMMA 会与结缔组织一起嵌入, 但是, 在 F-C<sub>3</sub>S 周围的结缔组织中

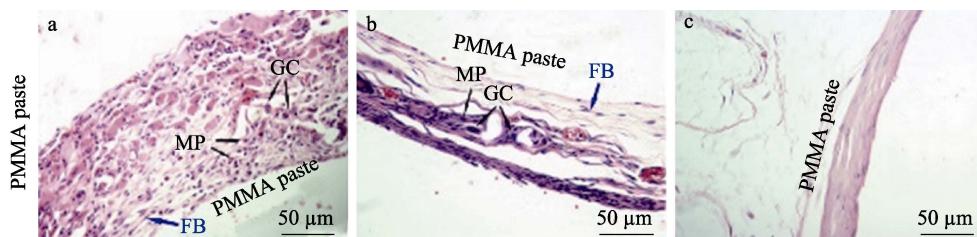
观察到更多的活成纤维细胞和更少的巨噬细胞。结果表明, F-C<sub>3</sub>S 具有更好的 HA 沉积能力, F-C<sub>3</sub>S 比 C<sub>3</sub>S 对肌肉组织具有更好的生物相容性。动物实验表明, CSC 及其复合骨水泥在体内炎性反应小, 具有优异的矿化能力, 能促进骨生成; 其中, 掺杂离子的 CSC<sup>[93]</sup> 具有更优的矿化能力。

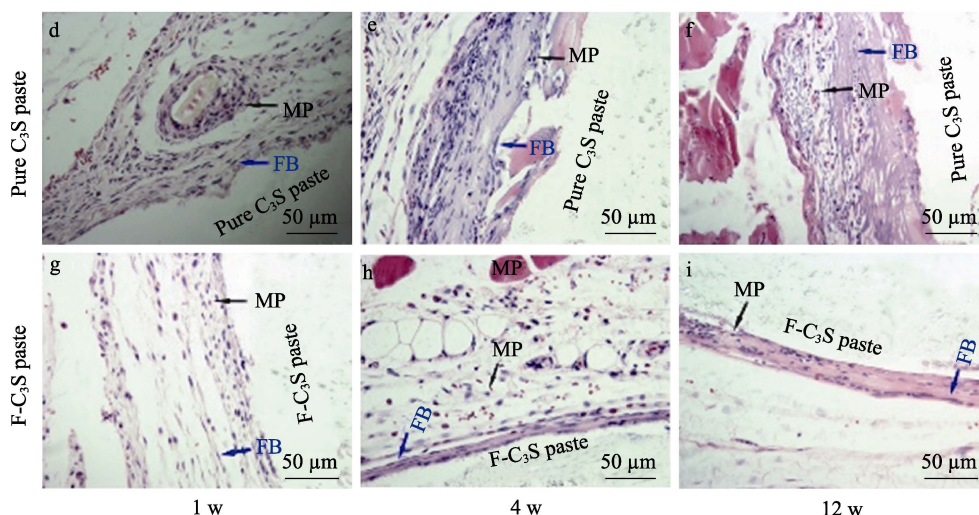


样本数 ( $n$ ) 为 6 时, 统计数据以平均数±标准差表示; “\*” 代表同一时间点组间差异有统计学意义 ( $p < 0.05$ ); CS 为硅酸钙; IIRM 为中间修复材料

图 5 不同骨水泥植入椎间盘皮下组织 3、6、12 周后的组织学观察照片 (a) 及统计数据 [以均数±标准差 ( $n=6$ ) 表示] (b)<sup>[93]</sup>

Fig. 5 Histological observation of different discs implanted in the subcutaneous tissue, in comparison to the control group tissues, for 3, 6 and 12 weeks (a); Statistical data presented as means±standard deviation for  $n=6$  (b)<sup>[93]</sup>





FB 为成纤维细胞; MP 为巨噬细胞; GC 为异物巨细胞

图 6 PMMA 糊剂 (a、b、c)、C<sub>3</sub>S 糊剂 (d、e、f)、F-C<sub>3</sub>S 糊剂 (g、h、i) 植入大鼠肌肉的组织学图片<sup>[96]</sup>

Fig. 6 Histological micrographs of muscle tissues (rat) around PMMA paste (a, b, c), pure C<sub>3</sub>S paste (d, e, f) and F-C<sub>3</sub>S paste (g, h, i)<sup>[96]</sup>

### 3 结束语与展望

CSC 作为一种胶凝性钙基骨移植材料, 可以被注射到骨腔或骨缺损部位, 硬化后, 可在原位形成固体材料, 其力学性能、封闭性能和骨再生能力得到了研究者的认可。但仍有些问题未解决, 例如: 如何提高 CSC 的固化性能; 在提高固化性能的基础上, 如何避免其局部 pH 过高导致的感染; 体外降解和体内降解是否具有一致性等。这些问题主要是由于 CSC 本身的化学性质和固化产物的相组成所决定的。先前的研究主要集中在对 CSC 体系自身组成的调整上, 常局限于某方面性能的改进; 目前, 有少数研究将 CSC 与 CPC、CS 和 MPC 等几种骨水泥体系进行交叉复合, 这是具有良好应用前景的研究思路, 但是研究内容尚不系统。

基于复合材料的多元组成, 其性能不是单一组分起作用, 而是多种成分的协同作用。因此, 如果能在研究不同单一体系骨水泥的各种性能 (理化性能、降解性能、生物相容性、生物活性) 基础上, 进一步研究几种骨水泥体系之间性能上的互补关系, 将有助于骨水泥的优化设计, 并最终获得综合性能优良的无机复合骨水泥。

#### 参考文献:

- [1] TURNBULL G, CLARKE J, PICARD F, *et al.* 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering[J]. *Bioactive Materials*, 2018, 3(3): 278-314.
- [2] ZHANG Q, CHEN L, CHEN B, *et al.* Lithium-calcium-silicate bioceramics stimulating cementogenic/osteogenic differentiation of periodontal ligament cells and periodontal regeneration[J]. *Applied Materials Today*, 2019, 16: 375-387.
- [3] CUI X, HUANG W H, ZHANG Y D, *et al.* Evaluation of an

injectable bioactive borate glass cement to heal bone defects in a rabbit femoral condyle model[J]. *Materials Science and Engineering*, 2017, 73(C): 585-595.

- [4] AGHYARIAN S, HU X B, LIEBERMAN I H, *et al.* Two novel high performing composite PMMA-CaP cements for vertebroplasty: An *ex vivo* animal study[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2015, 50: 290-298.
- [5] QI X, PEI P, ZHU M, *et al.* Three dimensional printing of calcium sulfate and mesoporous bioactive glass scaffolds for improving bone regeneration *in vitro* and *in vivo*[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 42556.
- [6] SHI H S, ZHANG W Q, LIU X, *et al.* Synergistic effects of citric acid-sodium alginate on physicochemical properties of  $\alpha$ -tricalcium phosphate bone cement[J]. *Ceramics International*, 2019, 45(2): 2146-2152.
- [7] SUN H L, LIU C, LI X W, *et al.* A novel calcium phosphate-based nanocomposite for the augmentation of cement-injectable cannulated pedicle screws fixation: A cadaver and biomechanical study[J]. *Journal of Orthopaedic Translation*, 2020, 20: 56-66.
- [8] WU T T, SHI H S, LIANG Y Y, *et al.* Improving osteogenesis of calcium phosphate bone cement by incorporating with manganese doped  $\beta$ -tricalcium phosphate[J]. *Materials Science and Engineering*, 2020, 109(C): 110481.
- [9] MYRIAM L F, CHARLOTTE M, FRANCOIS XAVIER L, *et al.* *In vivo* resorption of injectable apatitic calcium phosphate cements: Critical role of the intergranular microstructure[J]. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2020, 108(2): 367-376.
- [10] TAN Y S, DONG J M, YU H F, *et al.* Study on the injectability of a novel glucose modified magnesium potassium phosphate chemically bonded ceramic[J]. *Materials Science and Engineering*, 2017, 79(C): 894-900.
- [11] YU S C, LIU L L, XU C, *et al.* Magnesium phosphate based cement with improved setting, strength and cytocompatibility properties by adding  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  and citric acid[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2019, 91: 229-236.
- [12] GELLI R, MATI L, RIDI F, *et al.* Tuning the properties of magnesium phosphate-based bone cements: Effect of powder to liquid ratio and aqueous solution concentration[J]. *Materials Science and Engineering*, 2019, 95(C): 248-255.
- [13] WAN Q Q, SUN J L, MA Y X, *et al.* Immunomodulatory effects of tricalcium silicate-based cements on osteogenesis[J]. *Applied Materials Today*, 2021, 24: 101145.



- [14] LU T L, ZHANG J, YUAN X N, *et al.* Enhanced osteogenesis and angiogenesis of calcium phosphate cement incorporated with zinc silicate by synergy effect of zinc and silicon ions[J]. *Materials Science and Engineering*, 2021, 131(C): 112490-112490.
- [15] MU C Y, HE Y, HU Y, *et al.* Construction of chemokine substance P-embedded biomimetic multilayer onto bioactive magnesium silicate-titanium implant for bone regeneration[J]. *Applied Materials Today*, 2020, 20: 100777.
- [16] YUAN X Y, WU T T, LU T L, *et al.* Enhancement in the osteogenesis and angiogenesis of calcium phosphate cement by incorporating magnesium-containing silicates[J]. *Ceramics International*, 2022, 48(15): 21543-21555.
- [17] LU T L, WANG J C, YUAN X Y, *et al.* Zinc-doped calcium silicate additive accelerates early angiogenesis and bone regeneration of calcium phosphate cement by double bioactive ions stimulation and immunoregulation[J]. *Biomaterials Advances*, 2022, 141: 213120.
- [18] DU Z Y, LENG H J, GUO L Y, *et al.* Calcium silicate scaffolds promoting bone regeneration *via* the doping of  $Mg^{2+}$  or  $Mn^{2+}$  ion[J]. *Composites, Part B: Engineering*, 2020, 190: 107937.
- [19] SEPANTAFAR M, MOHAMMADI H, MAHERONNAGHSH R, *et al.* Single phased silicate-containing calcium phosphate bioceramics: Promising biomaterials for periodontal repair[J]. *Ceramics International*, 2018, 44(10): 11003-11012.
- [20] AGHDAM A H, SANATIZADEH E, MOTIFIFARD M, *et al.* Effect of calcium silicate nanoparticle on surface feature of calcium phosphates hybrid bio-nanocomposite using for bone substitute application[J]. *Powder Technology*, 2020, 361: 917-929.
- [21] HUNG C J, KAO C T, CHEN Y J, *et al.* Antiosteoclastogenic activity of silicate-based materials antagonizing receptor activator for nuclear factor kappa B ligand-induced osteoclast differentiation of murine macrophages[J]. *Journal of Endodontics*, 2013, 39(12): 1557-1561.
- [22] DING S J, SHIE M Y, WEI C K. *In vitro* physicochemical properties, osteogenic activity, and immunocompatibility of calcium silicate-gelatin bone grafts for load-bearing applications[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2011, 3(3): 4142-4153.
- [23] SHIE M Y, CHANG H C, DING S J. Composition-dependent protein secretion and integrin level of osteoblastic cell on calcium silicate cements[J]. *Journal of Biomedical Materials Research, Part A*, 2014, 102(3): 769-780.
- [24] GUO Z G, CHANG J, ZHAI W Y, *et al.* Study on the self-setting property and the *in vitro* bioactivity of  $\beta$ - $Ca_2SiO_4$ [J]. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2005, 73(2): 244-251.
- [25] BAO F (包峰), CHANG J (常江). Calcium silicate nanowires based composite electrospun scaffolds: Preparation, ion release and cytocompatibility[J]. *Journal of Inorganic Materials (无机材料学报)*, 2021, 36(11): 1199-1207.
- [26] WEI Z Q (魏子钦), XIA X (夏翔), LI Q (李勤), *et al.* Preparation and properties of barium titanate/calcium silicate composite bioactive piezoelectric ceramics[J]. *Journal of Inorganic Materials (无机材料学报)*, 2022, 37(6): 617-622.
- [27] FEI L S, WANG C, XUE Y, *et al.* Osteogenic differentiation of osteoblasts induced by calcium silicate and calcium silicate/beta-tricalcium phosphate composite bioceramics[J]. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2012, 100(5): 1237-1244.
- [28] CAMILLERI J. Characterization of hydration products of mineral trioxide aggregate[J]. *International Endodontic Journal*, 2008, 41(5): 408-417.
- [29] SUN Q, GUSTIN J W, TIAN F C, *et al.* Effects of pre-mixed hydraulic calcium silicate putties on osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells *in vitro*[J]. *Journal of Dentistry*, 2021, 108: 103653.
- [30] ZHANG Y, WU Z N, SHU Y, *et al.* A novel bioactive vaterite-containing tricalcium silicate bone cement by self hydration synthesis and its biological properties[J]. *Materials Science and Engineering*, 2017, 79(C): 23-29.
- [31] SULTANA N, SINGH M, NAWAL R R, *et al.* Evaluation of biocompatibility and osteogenic potential of tricalcium silicate-based cements using human bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Journal of Endodontics*, 2018, 44(3): 446-451.
- [32] BALBINOT G D S, LEITUNE V C B, NUNES J S, *et al.* Synthesis of sol-gel derived calcium silicate particles and development of a bioactive endodontic cement[J]. *Dental Materials*, 2020, 36(1): 135-144.
- [33] KATYAL N K, AHLUWALIA S C, PARKASH R. Effect of  $Cr_2O_3$  on the formation of  $C_3S$  in  $3CaO : 1SiO_2 : xCr_2O_3$  system[J]. *Cement and Concrete Research*, 2000, 30(9): 1361-1365.
- [34] LIN Q (林青). Effect of  $CaF_2$  on preparation and *in vitro* bioactivity of tricalcium silicates[J]. *Journal of Inorganic Materials (无机化学学报)*, 2008, 24(12): 1937-1942.
- [35] CHUNG R J, WANG A N, LIN K H, *et al.* Study of a novel hybrid bone cement composed of  $\gamma$ -polyglutamic acid and tricalcium silicate[J]. *Ceramics International*, 2017, 43: S814-S822.
- [36] BALBINOT G D S, BRANCO LEITUNE V C, NUNES J S, *et al.* Synthesis of sol-gel derived calcium silicate particles and development of a bioactive endodontic cement[J]. *Dental Materials*, 2020, 36(1): 135-144.
- [37] WANG F, XU Z Z, ZHANG Y, *et al.* Green synthesis and bioactivity of vaterite-doped beta-dicalcium silicate bone cement[J]. *Ceramics International B*, 2016, 42(1): 1856-1861.
- [38] PANITHI W, PITIPAK B, WANWISA K, *et al.* Synthesis of low crystalline thermally insulating calcium silicate hydrate *via* a simple template-assisted sol-gel method[J]. *Construction and Building Materials*, 2022, 353: 129081.
- [39] CHIANG T Y, DING S J. Comparative physicochemical and biocompatible properties of radiopaque dicalcium silicate cement and mineral trioxide aggregate[J]. *Journal of Endodontics*, 2010, 36(10): 1683-1687.
- [40] BELLUCCI D, SOLA A, SALVATORI R, *et al.* Sol-gel derived bioactive glasses with low tendency to crystallize: Synthesis, post-sintering bioactivity and possible application for the production of porous scaffolds[J]. *Materials Science and Engineering*, 2014, 43(C): 573-586.
- [41] BEATRIZ S M, CELSO F M, CABRAL D C A C, *et al.* Enhanced bone tissue regeneration with hydrogel-based scaffolds by embedding parathyroid hormone in mesoporous bioactive glass[J]. *Clinical Oral Investigations*, 2022, DOI:10.1007/S00784-022-04696-3.
- [42] WU C T (吴成铁), CHANG J (常江). Silicate bioceramics for bone tissue regeneration[J]. *Journal of Inorganic Materials (无机材料学报)*, 2013, 28(1): 29-39.
- [43] AHMED E F. Sol-gel synthesis, properties and protein loading/delivery capacity of hollow bioactive glass nanospheres with large hollow cavity and mesoporous shell[J]. *Frontiers of Materials Science*, 2022, 16(3): 220608.
- [44] ZHAO W Y, CHANG J. Two-step precipitation preparation and self-setting properties of tricalcium silicate[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2008, 28(2): 289-293.
- [45] MORSY R, ABUELKHAIR R, ELNIMR T. A facile route to the synthesis of hydroxyapatite/wollastonite composite powders by a two-step coprecipitation method[J]. *Silicon*, 2017, 9(4): 637-641.
- [46] SOLOMONENKO A P, BLESMA A I, POLONYANKIN D A. Poorly crystallized hydroxyapatite and calcium silicate hydrate composites: Synthesis, characterization and soaking in simulated body fluid[J]. *Materials Characterization*, 2020, 161: 110158.
- [47] SINGH N, RAI S, SINGH N. Highly reactive beta-dicalcium bicarbonate[J]. *Journal of the American Ceramic Society*, 2004, 85: 2171-2176.
- [48] SINGH N B. Hydrothermal synthesis of  $\beta$ -dicalcium silicate ( $\beta$ - $Ca_2SiO_4$ )[J]. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, 2006, 52(1): 77-83.
- [49] HO C C, WEI C K, LIN S Y, *et al.* Calcium silicate cements prepared by hydrothermal synthesis for bone repair[J]. *Ceramics International*,

- 2016, 42(7): 9183-9189.
- [50] DING S J, WEI C K, LAI M H. Bio-inspired calcium silicate-gelatin bone grafts for load-bearing applications[J]. Journal of Materials Chemistry, 2011, 21(34): 12793-12802.
- [51] PERUMAL G, RAMASAMY B, NANDKUMAR A M, *et al.* Influence of magnesium particles and pluronic F127 on compressive strength and cytocompatibility of nanocomposite injectable and moldable beads for bone regeneration[J]. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2018, 88: 453-462.
- [52] CUI X, ZHANG Y, WANG H, *et al.* An injectable borate bioactive glass cement for bone repair: Preparation, bioactivity and setting mechanism[J]. Journal of Non-Crystalline Solids, 2016, 432: 150-157.
- [53] GIBSON L J. The mechanical behaviour of cancellous bone[J]. Journal of Biomechanics, 1985, 18(5): 317-328.
- [54] DONG D, SU H J, LI X, *et al.* Microstructures and mechanical properties of biphasic calcium phosphate bioceramics fabricated by SLA 3D printing[J]. Journal of Manufacturing Processes, 2022, 81: 433-443.
- [55] WEN J, ZHANG Y R, MA T T, *et al.* Degradation properties of magnesium oxychloride bone cement composite modified by hydroxypropyl methylcellulose and  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ [J]. Journal of Materials Research and Technology, 2021, 15: 6659-6669.
- [56] KONG D Y, LIN G M, SHI Y B, *et al.* Performance of heterotopic bone elicited with bone morphogenic protein-2 microspheres as a bone repair material[J]. Materials & Design, 2020, 191: 108657.
- [57] TANG Y F, CHEN L, WU Z X, *et al.* Fabrication of injectable and expandable PMMA/PAASf bone cements[J]. Composites Science and Technology, 2017, 146: 203-209.
- [58] ELTOHAMY M, KUNDU B, MOON J, *et al.* Anti-bacterial zinc-doped calcium silicate cements: Bone filler[J]. Ceramics International, 2018, 44(11): 13031-13038.
- [59] LIU W C, HU C C, TSENG Y Y, *et al.* Study on strontium doped tricalcium silicate synthesized through sol-gel process[J]. Materials Science and Engineering, 2020, 108(C): 110431.
- [60] ZHANG R G, HU J B, CHEN H, *et al.* A novel degradable tricalcium silicate/calcium polyphosphate/polyvinyl alcohol organic-inorganic composite cement for bone filling[J]. Journal of Biomaterials Applications, 2021, 36(5): 772-788.
- [61] SHIE M Y, CHIANG W H, CHEN I W P, *et al.* Synergistic acceleration in the osteogenic and angiogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by calcium silicate-graphene composites[J]. Materials Science and Engineering, 2017, 73(C): 726-735.
- [62] TANG J, CAO W J, ZHANG Y, *et al.* Properties of vaterite-containing tricalcium silicate composited graphene oxide for biomaterials[J]. Biomedical Materials, 2019, 14(4): 045004.
- [63] SHA S, QIU F, LIU J X, *et al.* Physico-chemical and biological properties of novel Eu-doped carbonization modified tricalcium silicate composite bone cement[J]. Ceramics International, 2022, 48(10): 13484-13493.
- [64] LIU W J, ZHAI D, HUAN Z G, *et al.* Novel tricalcium silicate/magnesium phosphate composite bone cement having high compressive strength, *in vitro* bioactivity and cytocompatibility[J]. Acta Biomaterialia, 2015, 21: 217-227.
- [65] LEWIS G. Injectable bone cements for use in vertebroplasty and kyphoplasty: State-of-the-art review[J]. Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials, 2006, 76(2): 456-468.
- [66] HUAN Z G, CHANG J. Study on physicochemical properties and *in vitro* bioactivity of tricalcium silicate-calcium carbonate composite bone cement[J]. Journal of Materials Science-Materials in Medicine, 2008, 19(8): 2913-2918.
- [67] WANG D G, ZHANG Y, HONG Z R. Novel fast-setting chitosan/ $\beta$ -dicalcium silicate bone cements with high compressive strength and bioactivity[J]. Ceramics International A, 2014, 40(7): 9799-9808.
- [68] LIU W N, CHANG J, YUE Z. Physicochemical properties and biocompatibility of tricalcium and dicalcium silicate composite cements after hydration[J]. International Journal of Applied Ceramic Technology, 2011, 8(3): 560-565.
- [69] LIU W C, WANG H Y, CHEN L C, *et al.* Hydroxyapatite/tricalcium silicate composites cement derived from novel two-step sol-gel process with good biocompatibility and applications as bone cement and potential coating materials[J]. Ceramics International, 2019, 45(5): 5668-5679.
- [70] DING Z W, XI W J, JI M Z, *et al.* The improvement of the self-setting property of the tricalcium silicate bone cement with acid and its mechanism[J]. Journal of Physics and Chemistry of Solids, 2021, 150: 109825.
- [71] WU I T, CHU Y H, HUANG Y R, *et al.* Antibacterial ability and osteogenic activity of polyphenol-tailored calcium silicate bone cement[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2022, 10(24): 4640-4649.
- [72] GOU Z G, CHANG J, ZHAI W Y, *et al.* Study on the self-setting property and the *in vitro* bioactivity of beta- $\text{Ca}_2\text{SiO}_4$ [J]. Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials, 2005, 73(2): 244-251.
- [73] MARCELO T S, RICARDO D M P, JOSÉ D S A N, *et al.* Single-burn clinkering of endodontic calcium silicate-based cements: Effects of ZnO in the  $\text{C}_3\text{S}$  phase formation and hydration rate[J]. Materials Letters, 2022, 311: 131556.
- [74] LI G X, WANG W Z, ZHANG G. Effects of slag on the degradation mechanism of ordinary portland cement-calcium aluminate cement-gypsum ternary binder under the multiple erosive ions[J]. Construction and Building Materials, 2022, 324: 126661.
- [75] CHEN C C, LAI M H, WANG W C, *et al.* Properties of anti-washout-type calcium silicate bone cements containing gelatin[J]. Journal of Materials Science-Materials in Medicine, 2010, 21(4): 1057-1068.
- [76] KUMAR D V, SUBRAMANIAM S K T, MUKESH D, *et al.* Fabrication of macroporous apatite bone cements for non-load bearing orthopedic applications[J]. Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials, 2023, 111(2): 416-428.
- [77] HUANG T H, KAO C T, SHEN Y F, *et al.* Substitutions of strontium in bioactive calcium silicate bone cements stimulate osteogenic differentiation in human mesenchymal stem cells[J]. Journal of Materials Science-Materials in Medicine, 2019, 30(6): 68.
- [78] CHEN C C, WANG W C, DING S J. *In vitro* physicochemical properties of a biomimetic gelatin/chitosan oligosaccharide/calcium silicate cement[J]. Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials, 2010, 95(2): 456-465.
- [79] LIN M C, CHEN C C, WU I T, *et al.* Enhanced antibacterial activity of calcium silicate-based hybrid cements for bone repair[J]. Materials Science and Engineering, 2020, 110(C): 110727.
- [80] KIM S, PARK C B. Mussel-inspired transformation of  $\text{CaCO}_3$  to bone minerals[J]. Biomaterials, 2010, 31(25): 6628-6634.
- [81] WANG C, XUE Y, LIN K L, *et al.* The enhancement of bone regeneration by a combination of osteoconductivity and osteostimulation using beta- $\text{CaSiO}_3$ /beta- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  composite bioceramics[J]. Acta Biomaterialia, 2012, 8(1): 350-360.
- [82] CHAI F, NICOLAS B, ANNIE L, *et al.* *In vitro* studies on the influence of precultural conditioning method on osteoblast reactions of a new type of injectable calcium cement material[J]. Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials, 2006, 77(1): 104-113.
- [83] HUAN Z, CHANG J. Self-setting properties and *in vitro* bioactivity of calcium sulfate hemihydrate-tricalcium silicate composite bone cements[J]. Acta Biomaterialia, 2007, 3(6): 952-960.
- [84] ZHAO W, CHANG J, ZHAI W. Self-setting properties and *in vitro* bioactivity of  $\text{Ca}_3\text{SiO}_5/\text{CaSO}_4$  center dot  $1/2\text{H}_2\text{O}$  composite cement[J]. Journal of Biomedical Materials Research, Part A, 2008, 85(2): 336-344.
- [85] ZHAO W Y, WANG J W, ZHAI W Y, *et al.* The self-setting properties and *in vitro* bioactivity of tricalcium silicate[J]. Biomaterials, 2005, 26(31): 6113-6121.