

骨质疏松症诊治中应用纳米技术现状

张智海 刘忠厚

中图分类号：R318 文献标识码：A 文章编号：1006-7108(2008)06-0425-04

摘要：笔者对纳米技术在骨质疏松症方面的应用进行了初步探讨。目前对骨质疏松症的纳米水平观察一般使用原子力显微镜、微小角度 X 线散射技术和扫描电镜。这种纳米水平的研究为骨质疏松药物效果提供了微观水平的测试手段。在治疗方面,主要体现在纳米药物、纳米骨等研究上。国内使用纳米钙已经得到比较肯定的临床效果。在使用碳纳米管制备纳米骨的研究中发现,其可促进成骨细胞在其表面的生长。另外,纳米材料本身的理化性质变化,更易穿透皮肤、细胞膜,进入组织器官内部,因此要注意其使用的安全性。

关键词：纳米；骨质疏松症

Use of nanometer technologies in osteoporosis diagnosis and treatment ZHANG Zhihai, LIU Zhonghou .
Department of Orthopaedics, Central Hospital of Aviation Industry, Beijing 100012, China

Abstract : Here we discussed how to use nanometer technologies in osteoporosis diagnosis and treatment. In general, someone used atomic power microscope, Small-angle X-ray scattering and scanning electron microscope to search the osteoporosis bone structure. These technologies can find the effect of osteoporotic drugs on nanometer level. The research in nanometer drugs and nanometer bone materials were used in osteoporosis treatment. The nanometer calcium drugs have been used in China clinics and have had some good effect in osteoporosis treatment. Some people found it could promote osteoblast cells growing on the surface of nanometer bone materials made by carbonnanotubes. By the way, because of the physico-chemical property changes of nanometer materials, we must pay enough attention to the safety of these materials. After all, these materials are easier to breakthrough human skins, cellular membranes and to go into tissue inner parts.

Key words : Nanometer ; Osteoporosis

纳米(nanometer)如同厘米一样,是度量长度单位,1 纳米等于十亿分之一米,纳米的度量参见表 1。其大小可谓相当于‘沧海一粟’。纳米技术研究范围在 0.1 至 100 nm 之间。当微粒小于 100 nm 时,物质的很多性能将发生质变,呈现不同于宏观物质的奇异现象:低熔点、高比热容、高膨胀系数、高反应活性等。纳米技术是否能在骨质疏松症方面帮上忙,有何优势?需要实事求是的分析。例如,碳纳米材料^[1]能促进骨组织修复生长,促进神经再生,减少神经组织瘢痕产生。再如,病毒尺寸为 80~100 nm,细菌几百 nm,细胞尺寸更大(参见图 1),相应的采用纳米级工具,如纳米磁性小珠等进行诊断、治疗,自然灵敏度更高。但是,如果不论是否必要,为了所谓热

门学科而‘言必称纳米’,显然违背了科学精神,势必造成大量的人力、物力浪费。笔者检索相关文献,尝试分析骨质疏松症诊治中应用纳米技术的现状和未来。

表 1 单位换算进制^[28]

倍乘因子	词头名称	符号
1000000000000 = 10 ¹²	太	T
1000000000 = 10 ⁹	吉	G
1000000 = 10 ⁶	兆	M
1000 = 10 ³	千	k
100 = 10 ²	百	h
10 = 10 ¹	十	da
1 = 10 ⁰		
0.1 = 10 ⁻¹	分	d
0.01 = 10 ⁻²	厘	c
0.001 = 10 ⁻³	毫	m
0.000001 = 10 ⁻⁶	微	μ
0.000000001 = 10 ⁻⁹	纳	n
0.000000000001 = 10 ⁻¹²	皮	p

作者单位：100012 北京,航空工业中心医院骨科(张智海) 中国老年学学会骨质疏松委员会(刘忠厚)
通讯作者：张智海,Email: zzh@sina.com

1 诊断方面

观察骨质疏松纳米水平的结构形态可以使用原子力显微镜、微小角度 X 线散射技术 (Small-angle X-ray scattering) 和扫描电镜^[2]。在 2005 年 9 月份的《Micron》杂志中, Hassenkam T 等^[3]使用原子力显微镜观察一位老年股骨颈骨折患者术中取出的股骨头, 骨小梁中的主要胶原纤维在 67 nm 的周期结构基础上编织在一起。除了多层次的平行编织方式, 一些单股胶原纤维也在交叉编织于其内, 但这些纤维的直径只有一半左右, 即 32 nm 左右。这是使用纳米级测量仪器直接对骨质疏松的最直接微观观测, 也就是说, 可以在纳米水平上检查骨质疏松的变化。Roschger P 等^[4]在 1997 年《Bone》杂志上发表了一篇使用微小角度 X 线散射技术在纳米水平定量测量松质骨骨密度变化的文章。这篇文章中的实验揭示了使用双膦酸盐药物治疗能够使松质骨在纳米水平上更好的进行矿化和结构排列, 从而提高骨密度, 而氟化物(氟化钠)却没有从纳米水平的结构上对骨质疏松进行改变。Gupta HS 等^[5]在 2006 年用这样技术也研究了矿物质和胶原在纳米水平上如何形成再生骨。这些研究为骨质疏松药物效果提供了微观水平的测试手段。因为相关药物服用很长时间, 宏观上的骨质疏松改变才会被流行的骨密度仪检测出来, 但很短时间内, 药物作用如何就可以在微观上表达出来, 采用这样的研究方式, 可以对有效药物筛查节约大量时间。这是纳米技术的优点之一。

国内在这方面也有亮点之处。盛志峰等^[6]2006 年探讨了雌激素缺乏对骨组织结构和纳米力学材料特性的影响。其使用纳米压痕技术用于直接测量骨组织纳米力学特性, 发现去卵巢雌性大鼠雌激素缺乏虽引起骨质疏松, 但对骨小梁的纳米力学性能无明显影响。这似乎可以解释大体解剖上的松质骨结构上广泛疏松, 骨小梁广泛变细, 而单个骨小梁成分、强度基本不变的情况。需要注意的是, 虽然微观上相关药物作用使骨质疏松得到变化, 微观世界与宏观世界规律如此不同, 是否能用微观变化解释相应的宏观变化, 需要注意骨质疏松演变过程中的各种影响因素及逻辑的合理性。骨质疏松症研究最终追求的是什么? 应该不仅仅是骨质疏松在微观上的表现, 更倾向于宏观上的变化。

2 治疗

纳米技术在骨质疏松症治疗上应用, 主要体现

在纳米药物、纳米骨等纳米材料研究上, 国内甚至把一些中成药都进行了纳米化, 来进行实验研究^[7-12]。

药物纳米载体是纳米生物技术的重要发展方向之一。Jiang W 等^[13]认为, 基于纳米水平的药物传递系统能够极大的帮助准确定位、检测和治疗相关疾病, 这种方式要比传统的全身用药、非特定分布和快速代谢要有效的多。Goldberg M 等^[14]认为, 这些纳米级的药物传递系统可以使用不同的工艺来制成不同结构、尺寸和形态的药物, 就可以得到不同靶向定位和不同效果的临床药物。甚至可以轻易的透过血脑屏障^[15]。这种研究的潜力如此巨大, 前景如此光明, 因而吸引世界上很多科学家深入研究之。国内也同时进行了大量研究, 目前比较成熟的产品是纳米钙。

钙剂的吸收度常常受吸收部位的溶解度所支配, 而钙剂经纳米粒径化后, 小粒径就可以增大暴露在介质中表面积, 促进溶解, 进而提高钙剂的吸收度。而钙剂被粒化成纳米级小分子后, 就能穿透组织间隙, 也可以通过人体最小的毛细血管, 而且分布面极广, 这样就大大地提高了钙剂的生物利用度。

在 2000 ~ 2003 年, 国内一些医生将纳米钙应用到临床上进行疗效观察。滕舰等^[16]使用纳米钙应用在临床上, 发现联合法能(α -骨化醇)加纳米钙口服可改善钙磷代谢、PTH 代谢, 有效治疗血透患者皮肤瘙痒。翁仲鼎等^[17]应用纳米钙治疗婴幼儿佝偻病 78 例, 赵曙光等^[18]使用纳米钙加伊可新对佝偻病早期症状预防, 姚颖等^[19]纳米钙治疗 100 例慢性肾功能不全非透析患者继发性甲旁亢, 这些临床研究表明, 纳米钙在临床使用效果基本肯定。但遗憾的是这些论文中没有提到纳米钙是否有明确的副作用。至于有人^[20]提出纳米级的乳酸钙, 98% 的有效成分将被人体吸收, 而现有的钙制剂只能被人体吸收约 30%, 可使服药后的康复速度加快 50% 以上, 且减少治疗费用。目前还没有确切的严格的双盲研究见诸报道, 尚需进一步确认。

碳纳米管(carbon nanotubes)是纳米材料另一重要的研究方向(参见图 2), 其应用在骨质疏松方面主要集中于碳纳米管如何辅助制备纳米骨的研究上。孙康宁等^[21]在碳纳米管增强的磷酸钙骨水泥复合材料微观结构观察中发现: 碳纳米管在骨水泥固化体中以一种新颖的形式存在, 即骨水泥水化产物羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)在其表面生长包覆, 最终形成复合增强体, 提高磷酸钙骨水泥的力学性能。应用在兔胫骨上有良好的生物相容性^[22]。

有研究已经证明碳纳米管对生物组织的组织相容性比较好^[1],毒性很小,大约一级^[23,24]。材料纳米化能促进骨组织修复生长。Khang D等^[25]在纳米水平观察,血管和骨细胞可以在骨科钛材料表面上正常生长。Yao C和Nelson M等^[26,27]发现在植入材料表面纳米化喷涂能够促进成骨细胞在其表面的生长。虽然上述实验都取得了一定进展,但目前尚未在临床中看到相应的成熟产品,估计不久的将来会出现,毕竟这是一种比较好的研究方向,很多研究机构正在努力产品化。

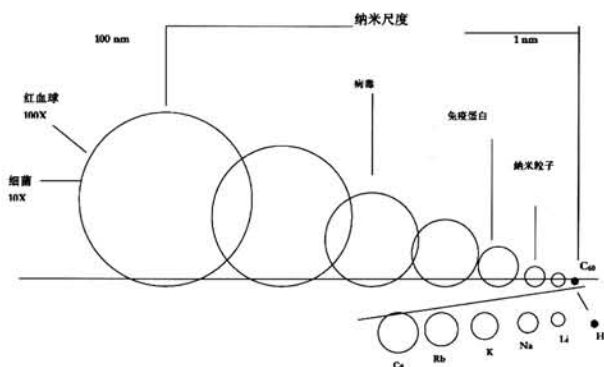


图1 纳米尺度的大小与常见球形物质的比较^[28]

3 安全性

大力发展纳米技术同时,其安全性不可忽视。因为纳米级材料的理化性质变化,比常规物质更易穿透皮肤、细胞膜,进入组织器官内部。在自然环境中,例如沙尘暴的某些颗粒、汽车尾气的金属颗粒以及电焊产生的金属蒸汽,都属于尺寸极其微小的纳米物质,对人类健康都会造成不良影响。如果要在人体上做纳米产品的试验,必须作生物安全性的评估。总之,发展纳米技术时要注意保证人体安全。

【参考文献】

- [1] 赵文,张志愿.碳纳米管在生物医学领域的应用现状及展望.中国组织工程研究与临床康复,2007,11(9):1758-1760.
- [2] Hauge Bunger M, Foss M, Erlacher K, et al. Nanostructure of the neurocentral growth plate: Insight from scanning small angle X-ray scattering, atomic force microscopy and scanning electron microscopy. Bone, 2006, 39 (3): 530-541.
- [3] Hassenkam T, Jrgensen HL, Pedersen MB, et al. Atomic force microscopy on human trabecular bone from an old woman with osteoporotic fractures. Micron, 2005, 36(7-8): 681-687.
- [4] Roschger P, Fratzl P, Klaushofer K, et al. Mineralization of cancellous bone after alendronate and sodium fluoride treatment: a quantitative backscattered electron imaging study on minipig ribs. Bone, 1997, 20(5): 393-397.
- [5] Gupta HS, Seto J, Wagermaier W, et al. Cooperative deformation of mineral and collagen in bone at the nanoscale. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(47): 17741-17746.
- [6] 盛志峰,戴如春.去卵巢大鼠骨小梁的纳米力学性能.中华医学杂志,2006,8:17-21.
- [7] 任路,郑洪新.纳米钙补肾中药对骨质疏松症大鼠肠黏膜中1,25(OH)₂D₃受体的mRNA和蛋白表达影响.中国骨质疏松杂志,2007,13(9):663-666.
- [8] 任路,郑洪新.纳米钙补肾中药对骨质疏松症大鼠肠黏膜中CaBP-D₉(9K)的mRNA和蛋白表达的影响.中国中医药信息杂志,2006,13(8):30-32.
- [9] 李丽静,王喜军.纳米三鹿方对骨质疏松大鼠骨密度及钙磷含量的影响.现代中医药,2006,26(3):54-56.
- [10] 任路,郑洪新.纳米钙补肾中药对骨质疏松症大鼠肠钙作用机制的研究.中医研究,2006,3:28-31.
- [11] 涂平生,曾颖.纳米级HA涂层人工关节治疗犬骨质疏松症的实验研究.热带医学杂志,2003,3(3):330-332.
- [12] 王大平,韩云,朱伟民,等.不同孔径纳米羟基磷灰石人工骨修复兔桡骨缺损效果比较.中国组织工程研究与临床康复,2007,11(48):9641-9645.
- [13] Jiang W, Kim BY, Rutka JT, et al. Advances and challenges of nanotechnology-based drug delivery systems. Expert Opin Drug Deliv, 2007, 4(6): 621-633.
- [14] Goldberg M, Langer R, Jia X. Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. J Biomater Sci Polym Ed, 2007, 18(3): 241-268.
- [15] Silva GA. Nanotechnology approaches for drug and small molecule delivery across the blood brain barrier. Surg Neurol, 2007, 67(2): 113-116.
- [16] 滕舰,宋美燕.法能联合纳米钙治疗长期血液透析患者皮肤搔痒.透析与人工器官,2003,14(2):32-34.
- [17] 翁仲鼎,卢芳萍.999纳米钙治疗婴幼儿佝偻病78例临床疗效观察.福建医药杂志,2000,22(5):71-72.
- [18] 赵曙光.纳米钙加伊可新对佝偻病早期症状预防效果观察.江苏预防医学,2000,11(3):62-63.
- [19] 姚颖,刘晓城,吕永曼,等.纳米钙治疗慢性肾功能不全继发性甲旁亢的疗效.中华肾脏病杂志,2000,16(3):142.
- [20] 石二霞.纳米技术在药物研究中的应用与发展.内蒙古医学院学报,2006,28:51-53.
- [21] 孙康宁,赵萍,任学华,等.磷酸钙骨水泥中羟基磷灰石在碳纳米管上的吸附生长.硅酸盐学报,2006,34(4):507-510.
- [22] 赵冬梅,刘中浩,武士清,等.碳纳米管/羟基磷灰石复合材料兔胫骨生物相容性研究.中国生物医学工程学报,2006,25(3):342-345.
- [23] 胡兴,庞小峰.纳米管的生物效应和毒性.生命科学仪器,2007,10(5):45-47.
- [24] 金大地,张海兵.碳纳米管/羟基磷灰石/聚乳酸椎间融合器的细胞相容性.中国组织工程研究与临床康复,2007,11(44):8857-8860.

(下转第401页)

(上接第 427 页)

- [25] Khang D, Lu J, Yao C, et al. The role of nanometer and sub-micron surface features on vascular and bone cell adhesion on titanium. *Biomaterials*, 2008, 29 (8) 970-983.
- [26] Yao C, Storey D, Webster TJ. Nanostructured metal coatings on polymers increase osteoblast attachment. *Int J Nanomedicine*, 2007, 2 (3) 487-492.

- [27] Nelson M, Balasundaram G, Webster TJ. Increased osteoblast adhesion on nanoparticulate crystalline hydroxyapatite functionalized with KRSR. *Int J Nanomedicine*, 2006, 1 (3) 339-349.
- [28] **徐国财, 主编. 纳米科技导论. 北京 : 高等教育出版社, 2005 : 1-3.**

(收稿日期 : 2008-02-14)