

## 骨生物材料通过细胞途径降解的研究进展

焦鑫<sup>1</sup>, 王栋梁<sup>2</sup>, 干耀恺<sup>1</sup>

1 上海交通大学医学院附属第九人民医院骨科 上海市骨科内植物重点实验室, 上海 200011

2 上海交通大学医学院附属新华医院骨科, 上海 200092

焦鑫, 王栋梁, 干耀恺. 骨生物材料通过细胞途径降解的研究进展. 生物工程学报, 2020, 36(2): 201-209.

Jiao X, Wang DL, Gan YK. Progress on cell-mediated degradation of bone materials. Chin J Biotech, 2020, 36(2): 201-209.

**摘要:** 生物材料作为移植物已广泛应用于骨组织修复, 在应用生物材料时需要考虑材料各个方面的性能, 如生物相容性、力学强度、可塑性等。材料的可降解性也是骨修复材料不得不考虑的方面。既往研究表明, 生物材料可以通过物理、化学和生物三种方式进行降解。在材料的生物降解过程中, 经细胞途径降解是其中重要的一环。这种降解途径主要是通过巨噬细胞、破骨细胞的生物学行为及其所分泌的生物活性氧、酶、酸性代谢物等作用机制进行。认识细胞作用对生物材料的降解有助于更好地理解细胞的生物学行为, 精准设计、制造更合理的骨修复材料, 既利于材料植入时的初始稳定, 也可以符合材料降解与新骨形成的匹配, 促进骨再生和骨修复。

**关键词:** 生物材料, 细胞途径, 降解, 巨噬细胞, 骨修复

## Progress on cell-mediated degradation of bone materials

Xin Jiao<sup>1</sup>, Dongliang Wang<sup>2</sup>, and Yaokai Gan<sup>1</sup>

1 Shanghai Key Laboratory of Orthopaedic Implants, Department of Orthopaedic Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

2 Department of Orthopaedic Surgery, Shanghai Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**Abstract:** Biomaterials have been widely used as bone grafts for bone tissue repair. The application of biomaterials needs to consider various aspects of material properties such as biocompatibility, mechanical strength and plasticity. It is also necessary for bone repair to consider the degradability of materials. Previous studies have shown that biomaterials can be degraded by physical, chemical and biological ways. Cell-mediated degradation is an important part of the biodegradation process of materials, mainly carried out by the biological behavior of macrophages and osteoclasts and reactive oxygen species, enzymes and acidic metabolites secreted by them. Illustration of cell-mediated degradation of biological materials helps us understand the biological behavior of cells better, to accurately design and manufacture more effective bone repair materials, which is

**Received:** May 6, 2019; **Accepted:** June 24, 2019

**Supported by:** The Clinical Research Plan of SHDC (No. 16CR3099B), The Clinical Research Program of 9th People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (No. JYLJ015), The Class IV Peak Subject Program of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (No. GXQ03).

**Corresponding authors:** Yaokai Gan. Tel: +86-21-53315730; Fax: +86-21-63139920; E-mail: ganyk2004@126.com

上海申康医院发展中心临床创新三年行动计划 (No. 16CR3099B), 上海交通大学医学院附属第九人民医院临床研究助推计划 (No. JYLJ015), 上海交通大学医学院IV类高峰学科项目 (No. GXQ03) 资助。

conducive to initial stability during material implantation, in line with the consistence of material degradation and new bone formation, promoting bone regeneration and bone repair.

**Keywords:** biomaterial, cell-mediated pathway, degradation, macrophage, bone repair

随着骨修复技术的快速发展,对可植入生物材料的要求也不断提高。理想的生物材料应具备<sup>[1-3]</sup>以下几个特点:良好的生物相容性;良好的生物降解性(图1);具有三维立体多孔结构、可塑性和一定的生物强度;良好的细胞-材料界面;支架材料易于消毒、保存,且消毒后材料内部结构完整。目前,生物材料主要分为天然材料、人工合成材料及复合材料3类。天然材料包括天然骨、天然高分子聚合物、珊瑚骨<sup>[4]</sup>。人工合成材料包括生物陶瓷、高分子聚合物及金属材料<sup>[5]</sup>。复合材料是指两种或两种以上材料复合形成的材料或材料与其他物质(生长因子、无机物等)复合形成的材料<sup>[6]</sup>。

其中,生物材料的降解性成为骨再生医学领域评价生物材料一项极其重要的指标。生物材料在体内的降解机制主要包括物理降解、化学降解及生物降解。物理降解通常包括磨损、断裂、碎裂<sup>[7]</sup>、溶

解等过程。化学降解包括水解<sup>[8-9]</sup>和腐蚀<sup>[10]</sup>。生物降解主要包括各种细胞、细胞产物等参与的材料降解过程。生物材料降解受多种因素影响,主要分为材料因素及微环境因素两大类。材料因素包括材料的成分、体积、形状、孔隙率等。微环境因素包括pH、离子、细胞、血管、神经等。除此之外,生物材料作为非自体移植体,在移植入体内后可能会产生排异反应,Klopfleisch等在关于生物材料在体内引起的排异反应病理的综述<sup>[11]</sup>中将排异反应分为5个阶段:①蛋白吸附期,②急性炎症期,③慢性炎症期,④异物巨细胞形成期,⑤纤维化或纤维包膜形成期,并提到在异物巨细胞形成期,异物巨细胞形成后会产生许多生物活性物质,如生物活性氧(ROS)、降解酶及酸等,这些都会导致生物材料的降解,甚至移植失败。本文对骨科可降解生物材料通过细胞途径降解的最新研究进展作一综述。

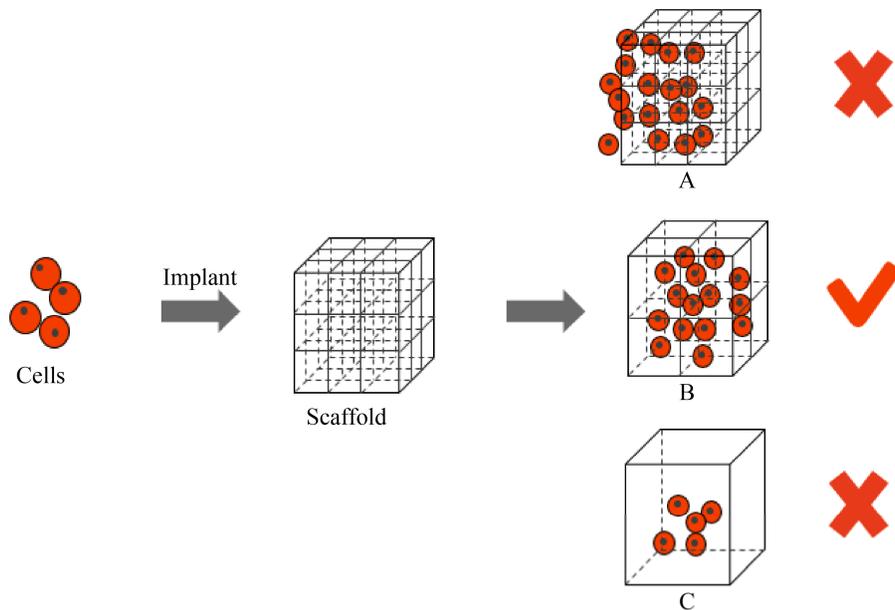


图1 材料降解速率与组织再生速率的关系 (A: 材料降解慢于组织再生; B: 材料降解与组织再生匹配; C: 材料降解快于组织再生)

Fig. 1 Degradation rate of scaffold versus regeneration rate of tissues. (A) Degradation rate is slower than regeneration rate. (B) Degradation rate matches regeneration rate. (C) Degradation rate is faster than regeneration rate.

## 1 经细胞途径生物陶瓷的体内降解

生物陶瓷按生物学性能分类为生物惰性陶瓷及生物活性陶瓷,生物惰性陶瓷化学性能稳定,几乎不与周围组织液发生反应,在体内不易降解<sup>[12]</sup>,如氧化锆、氧化铝等,生物活性陶瓷在体内可部分降解或全部降解,有良好的骨诱导性<sup>[12]</sup>,如生物活性玻璃、羟基磷灰石(HA)陶瓷、磷酸三钙(TCP)等<sup>[13]</sup>。生物陶瓷具有良好的生物相容性、力学相容性、稳定的理化性质等优点<sup>[14]</sup>,但同时也有脆性高、骨诱导性差等缺点<sup>[15]</sup>。目前广泛使用的生物陶瓷是羟基磷灰石、磷酸三钙等钙磷生物陶瓷(Ca-P生物陶瓷)。

Ca-P生物陶瓷降解与细胞的生物学行为(细胞接触行为的生物降解)及细胞分泌的生物活性物质(细胞旁分泌作用的化学降解)有关。一方面与巨噬细胞的生物学行为——胞吞作用及胞吐作用有关。Lu等<sup>[7]</sup>提出,在Ca-P生物陶瓷的细胞途径降解过程中,巨噬细胞或多核巨细胞在遇到材料颗粒后被活化,通过胞吞作用吞噬材料颗粒。而对于体积较大的材料颗粒,巨噬细胞或多核巨细胞可以黏附颗粒,胞吐出溶酶体内容物至微环境中,引起细胞外降解。另一方面与细胞分泌的生物活性物质如生物活性氧、酸性酶及其他酸性代谢物有关,Ma等在对添加Li的磷酸钙的研究<sup>[16]</sup>中发现添加低剂量Li磷酸钙在与MG63人成骨肉瘤细胞培养时降解更高效,这可能是由于细胞释放的酸性代谢产物或酸性酶加速了支架的降解,而Li离子的释放促进了MG63细胞增殖,从而引起更多的酸性物质的产生。

Ca-P支架的降解主要与下列两方面因素有关<sup>[17]</sup>:1)材料的理化性质,如多孔性、孔隙形状、比表面积、断裂、离子交换等。Barba等在关于材料的纳米结构及微孔结构对材料骨诱导性影响的研究<sup>[18]</sup>中,将CDHA-Foam(钙缺乏羟基磷灰石泡沫支架)、CDHA-Rob-250(利用robocasting技

术打印的钙缺乏羟基磷灰石支架,制作喷嘴内径为250 μm)、CDHA-Rob-450(利用robocasting技术打印的钙缺乏羟基磷灰石支架,制作喷嘴内径为450 μm)、BCP-Foam(磷酸二钙泡沫支架)及β-TCP-Foam(β-磷酸三钙泡沫支架)5种材料肌内降解情况进行比较发现,6周时CDHA-Foam降解率超过20%,其他4种材料的降解率均小于10%,而12周时,CDHA-Foam及β-TCP-Foam的降解率相似,约为40%,但其他3种材料的降解率均小于20%。在对5种材料的微观结构、孔隙率及比表面积等方面进行研究后发现,CDHA-Foam的高降解率是由于其晶体颗粒直径为纳米级,导致其比表面积(38.49 m<sup>2</sup>/g)大;BCP-Foam的降解率低,是由于烧结HA的低溶解度及其微观结构导致的比表面积(0.42 m<sup>2</sup>/g)小,这说明钙磷生物陶瓷的降解速率与材料的比表面积呈正相关。而CDHA-Foam与CDHA-Rob之间的对比表明,尽管二者的化学成分相同,纳米结构(总孔隙度:CDHA-Foam 76.5%,CDHA-Rob-250 65.4%,CDHA-Rob-450 64.8%;孔隙率:CDHA-Foam 49.5%;CDHA-Rob-250 48.7%,CDHA-Rob-450 46.5%)及比表面积(CDHA-Foam 38.49 m<sup>2</sup>/g,CDHA-Rob-250 32.35 m<sup>2</sup>/g,CDHA-Rob-450 32.02 m<sup>2</sup>/g)相似,但由于CDHA-Foam的孔隙为凹状孔隙,而Robocast支架的孔隙为凸状棱柱形孔隙,导致CDHA-Foam孔隙中的多核破骨细胞样细胞的数量比Robocast支架多,故推测CDHA-Foam的降解速度比CDHA-Rob快,这说明钙磷生物陶瓷的降解速率与材料的孔隙形状有关。2)细胞活性,例如,由巨噬细胞及多核巨细胞产生的生物活性氧及酸性环境。Barba等在对CDHA-Foam及CDHA-Rob的骨内降解研究<sup>[19]</sup>中发现,6周时二者降解率基本一致,12周时CDHA-Foam的降解率约为CDHA-Rob的4倍。同时可以观察到CDHA-Foam中的所含破骨细胞

样细胞的数量比 CDHA-Rob 多, 尤其是 12 周时。还可以观察到多核破骨细胞样细胞对材料的腐蚀, 且 12 周时 CDHA-Foam 的凹形孔隙中的破骨细胞样细胞的数量比 CDHA-Rob 的凸形孔隙多得多, 这表明 CDHA 的降解是一个由细胞介导的过程, 而非被动过程, 且孔隙的结构对破骨细胞样细胞的活性及材料的降解有重要影响——CDHA-Foam 的凹形孔隙为巨噬细胞提供了充足的空间, 并利于破骨细胞生成。反过来, 活化破骨细胞分泌的成骨生长因子 (BMPS、Wnts、S1P、OSM、PDGF-BB、CTHRC1) 及破骨细胞吸收 CaP 材料释放的钙离子及磷酸根离子, 不仅可以引起成骨细胞活化, 也可以引起间充质干细胞分化成骨形成细胞, 最终导致新骨生成。结合之前的研究不难发现, 6 周时 CDHA-Foam 肌内降解速率比 CDHA-Rob 快很多, 而骨内降解速率无明显区别, 这可能是因为肌内与骨内的炎症瀑布反应及其所导致的细胞微环境不同, 同时还受不同组织的机械刺激影响。

## 2 经细胞途径高分子生物材料的体内降解

高分子生物材料分为天然高分子生物材料及合成高分子生物材料。天然高分子材料是自然界中的高分子材料, 如纤维素、明胶、几丁质等; 合成高分子材料是人工合成的高分子材料, 常见的有聚乳酸 (Polylactic acid, PLA)、聚乙烯 (Polyethylene, PE)、聚己内酯 (Polycaprolactone, PCL) 等。高分子生物材料具有可降解性、良好的细胞相容性、容易塑形等优点<sup>[4]</sup>, 但同样也具有其降解产物对微环境有一定影响、机械强度不足, 易引起免疫反应及炎症反应<sup>[4]</sup>、降解速率过快<sup>[20]</sup>等缺点。由于高分子材料降解速率较快, 对骨修复缺乏足够的支撑作用, 因此直接应用高分子材料的效果较差, 往往需要加入其他材料进行优化<sup>[20]</sup>。

高分子生物材料由于其结构的特殊性, 其降解往往由细胞分泌的生物活性物质介导。在对高分子生物材料的细胞降解研究中发现, 周围细胞可分泌多种生物活性物质, 促进高分子生物材料的降解。因高分子生物材料主要为有机高分子生物材料, 故其降解多由各种酶参与, 如溶菌酶, 溶菌酶可作用于肽聚糖并水解连接 N-乙酰胞壁酸和 N-乙酰葡糖胺 4 号碳原子的糖苷键, 使底物分子呈应变构象, 在这种状态下, 糖苷键断裂<sup>[9]</sup>。上述机制往往发生于天然高分子生物材料, 如在几丁质材料降解过程中, 细胞分泌的溶菌酶可作用于几丁质的  $\beta$ -1,4-糖苷键, 引起几丁质的降解<sup>[9]</sup>。如 MMP (Matrix metalloproteinase, 基质金属蛋白酶), 在对明胶支架的降解研究中, Daviran 等<sup>[21]</sup>观察到人间充质干细胞 (Human mesenchymal stem cell, hMSC) 分泌的 MMP 在明胶支架降解中起关键作用, 而细胞骨架张力的牵拉对降解的作用较小。支架的降解并不是从细胞周围开始, 并且随着距离增加, 肽键交联密度逐渐降低。MMP 家族中, 起主要降解作用的是 MMP-13<sup>[22]</sup>。

高分子生物材料的分子结构往往为链状, 其降解机制分为随机断链和链端切断<sup>[23]</sup>。丝素蛋白是从蚕丝中提取的天然高分子纤维蛋白, 丝素蛋白可以与羟基磷灰石形成复合材料用作骨组织支架材料。丝素蛋白中有较多的羟基和羧基, 可以与钙离子紧密结合, 加速羟基磷灰石的矿化结晶, 加速诱导骨的生成<sup>[24]</sup>。以往的研究认为, 丝素蛋白的降解主要依赖于酶渗透入蛋白的非结晶部分, 导致其断裂产生小的结晶碎片<sup>[25]</sup>。Panda 等<sup>[25]</sup>证实, 丝素蛋白的  $\beta$  折叠结构可以增加丝素蛋白对酶的抵抗, 降低降解速率, 并对丝素蛋白的降解进行了深入的阐释: 蛋白酶 XI V 作用于非晶态部分的亲水位点, 使丝素蛋白非晶体部分断裂, 形成含晶体疏水的小片段, 水分子扩散入丝素蛋白小片段与蛋白的负电荷相互作用产生离子-偶极子, 从而减少了分子间及分子内的摩擦, 从而

使其降解。

高分子材料的降解受多方面因素影响。Panda 等的研究<sup>[25]</sup>表明丝素蛋白的降解受亲水氨基酸数量(亲水氨基酸数量与降解速率正相关)、晶体与非晶体部分的比例(非晶体比例与降解速率正相关)、材料多孔性、材料表面积影响。聚亚安酯在组织工程中有广泛应用,如软组织工程方面可以用作心肌<sup>[26]</sup>、血管壁<sup>[27]</sup>、肌腱<sup>[28]</sup>、软骨<sup>[29]</sup>等,而在硬组织工程方面,可用于骨复合材料<sup>[30]</sup>。Xu 等<sup>[8]</sup>报道了还原型谷胱甘肽(GSH)可以加快含二硫键聚亚安酯(Polyurethane-SS, PU-SS)的降解,这与二硫键增加了材料对还原剂的敏感性有关,且二硫键含量与降解速率正相关。

在对高分子生物材料降解研究的同时,研究技术也在不断进步。Schöne 等利用 Langmuir 单层分子技术对高分子材料降解的研究<sup>[23]</sup>后发现,将高分子单层分子材料(聚酯纤维)的降解机制分为随机断链及链端切断,通过将表面积的变化量作为降解的标准进行研究后发现,随机断链的表面积变化量呈指数型增长,而末端切断的表面积变化量呈线性增长。该技术主要对聚酯纤维降解进行了研究,发现其降解受材料成分、降解基质及其 pH 影响。在对聚乳酸(PLA)降解的研究中发现,碱性 pH(10.7)可以加速 PLA 的降解,而在酸性环境(pH 为 1.9 和 3.5)中 100 min 内 PLA 未降解。非晶体态、低分子量、亲水基团多均会加快材料的降解。在对高分子材料体内降解的检测上,Wang 等<sup>[31]</sup>发现高效液相色谱-串联质谱法(High performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry/mass spectrometry, HPLC-MS/MS)是一种监测玉米醇溶蛋白生物材料降解的有效方法。玉米醇溶蛋白多孔支架植入后会引起来浆及不同器官内的氨基酸浓度改变,HPLC-MS/MS 可有效检测出浓度的变化。玉米醇溶蛋白支架植入鼠体内后,不同器官内的某些氨基酸可维持在较高水平,称为特异氨基酸,如心

脏内的丝氨酸,肝脏内的组氨酸及精氨酸,脾脏内的脯氨酸,肺内的谷氨酸、脯氨酸、天冬酰胺、丝氨酸、丙氨酸,以及肾脏内的谷氨酰胺,因此,可以利用 HPLC-MS/MS 技术检测器官内氨基酸的浓度变化,以反映支架的降解程度。

### 3 经细胞途径复合材料的体内降解

复合材料包括不同生物材料的复合、生物材料与生长因子的复合、生物材料与无机物的复合<sup>[6]</sup> 3 大类。复合材料是两种或两种以上材料或材料与其他物质的复合,故力学性质、生物相容性、生物降解性等与单一材料有较大不同,其降解也不是单一材料降解的简单相加,因为材料与材料之间对降解作用也有相互影响。对复合材料通过细胞途径的降解研究,因材料的复杂性限制目前多局限于细胞与材料共培养的实验。

在有生物陶瓷参与的复合材料中,巨噬细胞、破骨细胞参与其降解。Zhong 在  $\text{CaCO}_3$ /羟基磷灰石(HA)复合材料的降解研究<sup>[17]</sup>中,观察到在碳酸钙/藻酸钠及羟基磷灰石/藻酸钠材料周围有巨噬细胞及组织纤维,这对材料的降解起了重要作用。巨噬细胞的吞噬作用及其释放的细胞因子可以加速材料降解的速率。Zhang 等在对介孔镁硅酸钙生物玻璃纤维/醇溶蛋白/聚己酸内酯复合材料的研究<sup>[32]</sup>中,发现该材料在体内的降解速度快于其在体外降解速度,故认为材料在体内的降解受溶解及细胞降解两方面控制。对纳米多孔透辉石生物玻璃/醇溶蛋白复合材料的研究<sup>[33]</sup>中,也发现其在体内的降解、溶解与破骨细胞介导的降解有关。

而在高分子生物材料参与的复合材料中,细胞分泌的生物活性物质如酶介导其降解。Li 等在对微米羟基磷灰石/几丁质(microHA/CS)及纳米羟基磷灰石/几丁质(nanoHA/CS)多孔支架的酶解研究<sup>[34]</sup>中,将 microHA/CS、nanoHA/CS 与溶解酵素共培养,1周、2周、4周、6周后计算

支架重量的减少率。结果提示,二者降解率在4周前较低,4周时约为10%,4周后降解速率均明显加快,8周时降解率约为30%。除此之外,5周前 microHA/CS 的降解率高于 nanoHA/CS,5周之后相反。支架置入溶菌酶的溶液中后,在降解之前,水分子首先扩散入CS,使CS膨胀。之后溶菌酶与CS的活性位点结合,切断CS的 $\beta$ -1,4-N-乙酰葡萄糖胺基及葡萄糖胺基,更多的CS大分子暴露出来,降解速率加快。最后,HA颗粒暴露出来,支架变薄,多孔结构被破坏,支架坍塌并破坏。

复合材料与单纯材料相比,材料成分的添加可引起材料降解速率的改变。Mutch 等在对表面修饰的可降解聚合物材料研究进行总结<sup>[35]</sup>时,提到氨解及聚乙二醇化聚己内酯(PCL)、富马酸聚丙烯酯涂层的PCL的酶解速率,及陶瓷涂层的聚乳酸-羟基乙酸共聚物、明胶修饰的聚乳酸(PLA)、水解化的聚己内酯的降解速率,比单纯聚酯纤维材料的降解速率快。Yu 等在对胶原/二氧化硅混合水凝胶进行研究<sup>[36]</sup>时发现,以四甲氧基硅烷(TMOS)和胶原(Collagen)为原材料制作水凝胶,当Collagen与TMOS的质量比为90:10记作Col-10S,质量比为80:20时记作Col-20S,进行降解实验时,将Collagen、Col-10S、Col-20S分别加入含I型胶原酶的缓冲液中,120 min后,Collagen质量减少率为100%,Col-10S为89%,Col-20S为65%。该实验结果表明,硅比例增高会加强胶原对胶原酶的抵抗作用。复合材料的形式多样,目前对于复合材料对降解速率的影响尚无统一定论,因此,控制复合材料的降解速率仍有较大的困难。

#### 4 总结与展望

随着对生物材料降解的深入研究,目前细胞在骨生物材料降解中的作用机制可归纳为两个方面:细胞接触行为的生物降解和细胞旁分泌作用

的化学降解。一方面细胞可以通过与材料颗粒接触,胞吞材料颗粒,在细胞内的溶酶体中降解;或通过与大材料颗粒形成细胞-颗粒接触区,释放酸性物质进行降解。另一方面,细胞可以分泌生物活性氧、酶、酸性代谢物等生物活性物质,直接与生物材料进行一系列反应(如与生物陶瓷可直接发生化学反应或者切断高分子生物材料的键进行降解等)。

总之,依靠骨生物材料的降解与替代的骨组织工程再生应该满足以下几点。1)合适的力学强度维持初始结构稳定。与复合材料相比,单纯的生物陶瓷脆性较高,而高分子生物材料又硬度不足。精细设计的复合材料则可以既具有良好的力学强度,又有较好的韧性便于操作,但与此同时,复合材料成分的复杂性也可能使降解速率的调控变得困难。2)植入材料的降解与自体新骨形成的完美匹配,即两个过程相偶联。自体骨组织的最终替代修复是骨组织工程再生的终极目标。这需要更精准地把控骨生物材料在体内的降解速率与新骨形成速率的平衡。是从植骨区的周边逐步向中心进行降解替代还是在维持一定初始稳定的框架结构下形成“星星之火”即多点多部位的同时进行降解替代,这对于缩短骨修复的时间有重大意义。干细胞技术<sup>[37]</sup>的引入可能为设计、制备更合理的骨生物修复材料、促进骨组织的再生带来更有价值的临床意义。3)良好的生物相容性。骨生物材料无毒、安全,更利于经细胞途径降解。单核-巨噬细胞系及其所分化的细胞(如破骨细胞等)是生物材料体内降解的主力军,在植入材料后,可以通过加入相关物质活化或抑制单核-巨噬细胞系,从而实现材料降解速率的加快或减慢的调控;也可以加入细胞因子等物质活化或抑制破骨和成骨细胞,使得材料降解与新骨形成平衡。可见,理清细胞对材料降解的作用机制,可以为调控骨修复材料的降解提供更丰富的选择和指导。

目前,对于细胞在材料降解中的作用研究仍存在如下不足:对于生物材料的细胞途径降解较多局限在细胞学实验及动物实验,而相关机制研究,尤其是分子层面的研究还比较缺乏。今后对于生物材料通过细胞途径的降解研究可以更加深入到机制(如分子、信号通路)层面。这有助于更好理解细胞的生物学行为,设计、制造更合理的组织修复的生物材料,不但利于材料植入时的初始稳定,也符合材料降解与新骨形成相匹配的时间和能力,促进骨再生和骨修复。

## REFERENCES

- [1] Zhu LJ. Progress of scaffolds in bone tissue engineering. *J Clin Res*, 2015, (5): 993–995 (in Chinese).  
朱立家. 骨组织工程中支架材料的研究进展. *医学临床研究*, 2015, (5): 993–995.
- [2] Xu GF. Application of biodegradable material in orthopaedics. *For Med Sci: Biomed Eng Fascicle*, 2003, 26(3): 137–141 (in Chinese).  
徐高峰. 生物降解材料在临床骨科中的应用. *国外医学: 生物医学工程分册*, 2003, 26(3): 137–141.
- [3] Ma JX, Gao F, Bai HH, et al. Research and application advances of degradable biomaterials in orthopaedics internal fixation. *BME Clin Med*, 2016, 20(3): 323–327 (in Chinese).  
马剑雄, 高峰, 柏豪豪, 等. 可降解生物材料在骨科内固定中的研究及应用进展. *生物医学工程与临床*, 2016, 20(3): 323–327.
- [4] Chen LW, Wang DP. Research status and applied difference of bone tissue engineering scaffolds. *Chin J Tissue Eng Res*, 2009, 13(25): 4901–4904 (in Chinese).  
陈利武, 王大平. 骨组织工程支架材料的研究现状与应用差距. *中国组织工程研究*, 2009, 13(25): 4901–4904.
- [5] Bohner M. Resorbable biomaterials as bone graft substitutes. *Mater Today*, 2010, 13(1/2): 24–30.
- [6] Wang SD. Clinical application of orthopedic biomedical materials. *Chin J Tissue Eng Res*, 2012, 16(38): 7193–7202 (in Chinese).  
王慎东. 骨科生物医学材料的临床应用. *中国组织工程研究*, 2012, 16(38): 7193–7202.
- [7] Lu JX, Descamps M, Dejou J, et al. The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone. *J Biomed Mater Res*, 2010, 63(4): 408–412.
- [8] Xu CC, Huang YH, Wu JL, et al. Triggerable degradation of polyurethanes for tissue engineering applications. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(36): 20377–20388.
- [9] Zhang HB, Zhou L, Zhang WJ. Control of scaffold degradation in tissue engineering: a review. *Tissue Eng*, 2014, 20(5): 492–502.
- [10] Sevim K, Pan JZ. A model for hydrolytic degradation and erosion of biodegradable polymers. *Acta Biomater*, 2017, 66: 192–199.
- [11] Klopffleisch R, Jung F. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105(3): 927–940.
- [12] Qin X. Bioceramics application and its progress. *Inner Mong Petrochem Ind*, 2009, 35(1): 13–15 (in Chinese).  
秦祥. 生物陶瓷的应用和发展. *内蒙古石油化工*, 2009, 35(1): 13–15.
- [13] Xu HF, Leng L, Zhao WY. Application and market analysis of bioceramics. *Adv Mater Ind*, 2016, (1): 13–16 (in Chinese).  
徐慧芳, 冷冷, 赵婉雨. 生物陶瓷应用与市场分析. *新材料产业*, 2016, (1): 13–16.
- [14] Zhang YL. Bio-ceramic materials and general tendency. *China Ceram*, 2007, 43(3): 14–17 (in Chinese).  
张艳丽. 生物陶瓷材料及其发展动态. *中国陶瓷*, 2007, 43(3): 14–17.

- [15] Li YH, Wang J, Wang YL, et al. Transplantation of copper-doped calcium polyphosphate scaffolds combined with copper (II) preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells for bone defect repair. *J Biomater Appl*, 2018, 32(6): 738–753.
- [16] Ma YC, Li YH, Hao JL, et al. Evaluation of the degradation, biocompatibility and osteogenesis behavior of lithium-doped calcium polyphosphate for bone tissue engineering. *Biomed Mater Eng*, 2018, 30(1): 1–14.
- [17] Zhong QW, Li WH, Su XP, et al. Degradation pattern of porous CaCO<sub>3</sub> and hydroxyapatite microspheres *in vitro* and *in vivo* for potential application in bone tissue engineering. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2016, 143: 56–63.
- [18] Barba A, Diez-Escudero A, Maazouz Y, et al. Osteoinduction by foamed and 3D-printed calcium phosphate scaffolds: effect of nanostructure and pore architecture. *ACS Appl Mater Interface*, 2017, 9(48): 41722–41736.
- [19] Barba A, Maazouz Y, Diez-Escudero A, et al. Osteogenesis by foamed and 3D-printed nanostructured calcium phosphate scaffolds: effect of pore architecture. *Acta Biomater*, 2018, 79: 135–147.
- [20] He W, Fan YB, Li XM. Recent research progress of bioactivity mechanism and application of bone repair materials. *Chin J Reparat Reconstr Surgery*, 2018, 32(9): 1107–1115 (in Chinese).  
贺唯, 樊瑜波, 李晓明. 骨修复材料活性机制和应用的最新研究进展. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32(9): 1107–1115.
- [21] Daviran M, Caram HS, Schultz KM. Role of cell-mediated enzymatic degradation and cytoskeletal tension on dynamic changes in the rheology of the pericellular region prior to human mesenchymal stem cell motility. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4(2): 2468–2472.
- [22] Jha AK, Tharp KM, Browne S, et al. Matrix metalloproteinase-13 mediated degradation of hyaluronic acid-based matrices orchestrates stem cell engraftment through vascular integration. *Biomaterials*, 2016, 89: 136–147.
- [23] Schöne AC, Roch T, Schulz B, et al. Evaluating polymeric biomaterial-environment interfaces by Langmuir monolayer techniques. *J Roy Soc Interface*, 2017, 14(130): 20161028.
- [24] Wang LT, Zhu LJ, Min SJ, et al. Study on the application of silk fibroin in biomedical field. *North Sericult*, 2009, 30(3): 1–3, 7 (in Chinese).  
王琳婷, 朱良均, 闵思佳, 等. 丝素蛋白在生物医学领域的应用研究. *北方蚕业*, 2009, 30(3): 1–3, 7.
- [25] Panda N, Biswas A, Sukla LB, et al. Degradation mechanism and control of blended eri and tasar silk nanofiber. *Appl Biochem Biotechnol*, 2014, 174(7): 2403–2412.
- [26] Fromstein JD, Zandstra PW, Alperin C, et al. Seeding bioreactor-produced embryonic stem cell-derived cardiomyocytes on different porous, degradable, polyurethane scaffolds reveals the effect of scaffold architecture on cell morphology. *Tissue Eng Part A*, 2008, 14(3): 369–378.
- [27] Kuang HZ, Yang SF, Wang Y, et al. Electrospun bilayer composite vascular graft with an inner layer modified by polyethylene glycol and heparin to regenerate the blood vessel. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(1): 77–84.
- [28] Ruzzini L, Longo UG, Campi S, et al. Adhesion and collagen production of human tenocytes seeded on degradable poly(urethane urea). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21(8): 1834–1840.
- [29] Reyes R, Delgado A, Solis R, et al. Cartilage repair by local delivery of transforming growth factor- $\beta$ 1 or bone morphogenetic protein-2 from a novel, segmented polyurethane/poly(lactic-co-glycolic) bilayered scaffold. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102(4): 1110–1120.

- [30] Mi HY, Palumbo S, Jing X, et al. Thermoplastic polyurethane/hydroxyapatite electrospun scaffolds for bone tissue engineering: effects of polymer properties and particle size. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2015, 102(7): 1434–1444.
- [31] Wang HJ, Zhang Y, Kato SJ, et al. HPLC-MS/MS: a potential method to track the *in vivo* degradation of zein-based biomaterial. *J Biomed Mater Res A*, 2018, 106(2): 606–613.
- [32] Zhang YQ, Yu W, Ba ZY, et al. 3D-printed scaffolds of mesoporous bioglass/gliadin/polycaprolactone ternary composite for enhancement of compressive strength, degradability, cell responses and new bone tissue ingrowth. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 5433–5447.
- [33] Ba ZY, Chen ZX, Huang YF, et al. Nanoporous diopside modulates biocompatibility, degradability and osteogenesis of bioactive scaffolds of gliadin-based composites for new bone formation. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 3883–3896.
- [34] Li RX, Cheng X, Liu YJ, et al. Degradation behavior and compatibility of micro, nanoHA/chitosan scaffolds with interconnected spherical macropores. *Int J Biol Macromol*, 2017, 103: 385–394.
- [35] Mutch AL, Grøndahl L. Challenges for the development of surface modified biodegradable polyester biomaterials: A chemistry perspective. *Biointerphases*, 2018, 13(6): 06D501.
- [36] Yu HS, Lee EJ, Seo SJ, et al. Feasibility of silica-hybridized collagen hydrogels as three-dimensional cell matrices for hard tissue engineering. *J Biomater Appl*, 2015, 30(3): 338–350.
- [37] Chu WX, Wang X, Gan YK, et al. Screen-enrich-combine circulating system to prepare MSC/ $\beta$ -TCP for bone repair in fractures with depressed tibial plateau. *Regen Med*, 2019, 14(6): 555–569.

(本文责编 郝丽芳)