

· 综述 ·

锂生物材料在骨缺损修复的研究进展[△]

成杰¹, 丁银亮¹, 赵海燕², 王文己^{2*}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院骨科, 甘肃兰州 730000)

摘要: 骨缺损的修复一直是临床上亟待解决的问题, 目前临床应用较多的骨修复材料有异体骨、自体骨、人工骨等。异体骨植入人体后可产生免疫排斥反应和移植物抗宿主反应; 人工骨价格昂贵、成骨作用弱; 自体骨来源比较局限, 取骨也会给患者造成额外损伤; 上述材料的缺点均影响了骨修复材料在临床上的应用。近年来, 锂及相关生物材料因良好的生物相容性和成骨作用而在骨修复领域受到广泛关注, 现就锂元素及其相关生物医学材料如水凝胶、生物支架、纳米涂层等在骨缺损修复中的作用和作用机制进行综述, 以期研究修复骨缺损提供新的视野。

关键词: 锂, 锂材料, 骨缺损, 修复

中图分类号: R683 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 20-1865-06

Advances in the study of lithium biomaterials for bone defect repair // CHENG Jie¹, DING Yin-liang¹, ZHAO Hai-yan², WANG Wen-ji². 1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Orthopaedics, The First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000 China

Abstract: The repair of bone defects has always been an important problem to be solved in clinic. At present, the bone repair materials used in clinical practice include allogeneic bone, autogenous bone, artificial bone and so on. The bone allograft has risk of immunological rejection and graft-versus-host reaction, while the artificial bone is expensive and has weak osteogenic effect, the bone autograft is limited in source with morbidity of the donor site. All the shortcomings of the abovementioned materials impacted their application for bone repair in clinical setting. In recent years, lithium and related biomaterials have attracted wide attention in the field of bone repair due to their good biocompatibility and osteogenic potential. This article reviews the role and mechanism of lithium and related biomedical materials such as hydrogels, biological scaffolds and nano-coatings used in repairing bone defects, in order to provide a new vision for the study of bone repair.

Key words: lithium, lithium material, bone defect, repair

损伤、炎症、肿瘤、创伤、感染和外科手术是引起骨缺损的主要原因^[1, 2], 全球每年因上述原因造成需手术修复的骨缺损患者数量高达上百万例, 当前针对骨缺损尚未有令人满意的修复材料, 为了克服这一难题, 迫切需要寻找一种无毒、环保、价格低廉的替代材料以重建骨骼连续性及其稳定性。锂(Lithium, Li)是一种常见的金属元素, 既往研究表明, 含Li化合物与甲状腺激素释放密切相关^[3-5]。另外, Li还可引起钙磷代谢紊乱, 进而导致高钙血症及肾脏疾病的发生^[6-8]。而甲状腺激素和血清钙浓度与骨代谢高度相关, 二者共同参与成骨。因此, 利用Li及其相关生物医学材料来实现骨组织再生修复成为了一种新思路和新方法。

1 Li与Li生物材料

既往研究表明, 碳酸锂与甲状腺激素释放密切相关, 其机制可能是: (1) 抑制甲状腺滤泡细胞胶质的形成, 改变甲状腺球蛋白的结构, 阻断甲状腺球蛋白分子中的酪氨酸残基与活性碘结合受阻; (2) 减少血清中游离甲状腺素的清除, 从而间接降低I型和II型5-脱碘酶的活性, 减少T4在肝脏的脱碘作用, T4清除率下降^[3, 9]。Li离子(Li⁺)作为细胞内的主要阳离子, 是生命必需的微量元素之一, 其具有抗自杀、抗病毒、免疫调节和神经保护作用^[10, 11]。许多研究表明, 含Li化合物的应用可降低骨折和骨质疏松的

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.20.08

△基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:82060394); 甘肃省自然科学基金项目(编号:20JR10RA637)

作者简介: 成杰, 研究生在读, 研究方向: 脊柱与关节外科, (电话)17864391497, (电子信箱)m17864391497@163.com

***通信作者:** 王文己, (电话)13893221698, (电子信箱)ldyyjzwwj@163.com

风险,在人类骨骼健康中起着重要作用^[12-14]。因此, Li 及其相关生物材料作为一种潜在的骨修复材料受到了广泛关注。

在生物医学领域, Li 生物医用材料主要包括含 Li 元素的骨基质材料、含 Li 生物支架材料、含 Li 水凝胶等。含 Li 生物医学材料具有以下优势: (1) 通过改变 Li⁺浓度来达到可控性^[15]; (2) Li⁺释放的缓释性,可在特殊条件下适应缺损形状的可塑性^[16]; (3) 孔隙率高,负载药物能力强,与成骨相关药物具有协同作用^[17]; (4) Li 生物材料机械强度高。以上优势使得含 Li 生物材料在骨缺损修复中的应用前景广泛,可适应各种复杂的骨缺损。

2 Li 在骨缺损修复中的作用机制

2.1 促进成骨细胞增殖

Li 与骨代谢的相关性可能是由于其对糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 β) 的抑制调节破骨细胞数量和对 Wnt/ β -catenin 信号调节骨组织对机械负荷的反应^[18]。Li 等^[19]发现,在小鼠 MC3T3-E1 细胞中, Li 通过骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP-2) 信号介导促进骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 的晚期成骨分化,而在 C2C12 细胞中, Li 通过骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) -核因子受体激活剂- κ B 配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 通路促进成骨细胞增殖,增加骨量。Li 盐能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,通过促进 BMSCs 增殖,刺激前成骨细胞的复制,诱导成骨细胞的生成,以及抑制成骨细胞凋亡等多种机制增加骨量^[20]。

2.2 促进 BMSCs 成骨分化和调节自噬

利用 BMSCs 的增殖及成骨潜能为骨组织修复提供了新的方向^[21]。Yang 等^[22]研究表明, LiCl 通过 MAPK 途径增加抗炎 (下调 CD86 表达和上调 CD163 表达) 和骨相关细胞因子 BMP-2 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的释放,促进 BMSCs 的成骨分化能力,并且在 LiCl 存在的情况下,白细胞介素 (interleukin, IL) 的分泌发生改变,促炎型分泌 IL-6 减少,抗炎型 IL-4 和 IL-10 分泌增加。Huang 等^[23]将 LiCl 应用于骨质疏松模型, LiCl 可通过调控 Wnt 信号通路诱导 BMSCs 成骨分化,并通过调节自噬促进成骨。Tan 等^[24]将 Li 和铜做成支架材料,当 Cu²⁺和 Li⁺缓慢释放时可以在

Wnt 和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 信号通路之间进行串扰,从而耦合 BMSCs 中的成骨和血管生成。Li 等^[17]证明含 Li 水凝胶 (Li-nHA) 通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路在 BMSCs 分化为成骨细胞,诱导骨缺损修复。

2.3 上调成骨分化因子的表达及促进新生血管形成

Wu 等^[16]发现在体外,含有 5% 浓度 Li⁺生物水凝胶促进成骨分化因子骨钙素 (osteocalcin, OCN)、Runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx-2)、成骨细胞特异性转录因子 Osterix 的表达,并在高血糖微环境下调节巨噬细胞 (Macrophages, M) 从促炎型 (M1) 转变为抗炎型 (M2),同时分泌 BMP-2 和 VEGF,促进成骨和新生血管的形成,在体内,含有的 Li⁺复合水凝胶释放 Li⁺缓解炎症,为成骨和血管生成提供抗炎的微环境。Peng 等^[25]发现,适当添加 Li 通过激活 PI3K/AKT 信号通路调控骨免疫,诱导新生血管形成,刺激成骨。Li 等^[26]相关研究表明,在类固醇相关性骨坏死 (Steroid associated osteonecrosis, SAON) 小鼠模型中,微小 RNA (microRNAs, miR) 335-5p 四面体 DNA/肝素 Li 水凝胶可以递送 Li 和 MiR335-5p,二者协同上调 Wnt 信号通路,促进骨生成和血管生成以及增强 SAON 中的骨再生。Liu 等^[14]通过研究证明,含有 Li 生物材料刺激 BMSCs 来源的外泌体 miR-130a 的分泌和张力蛋白同源磷酸酶基因 (phosphodiesterase and tensin homologs, PTEN) /AKT 信号通路,促进血管生成基因的上调表达,从而促进血管化骨再生。有研究发现^[27],局部使用 GSK-3 β 抑制剂 (LiCl) 有两种途径促进成骨,一种是激活 Wnt/ β -catenin 信号和增加 Runx-2 的表达促进成骨作用,另外通过抑制破骨细胞生成的一个关键转录因子活化 T 细胞 c1 核因子 (nuclear factor of activated T- cells, cytoplasmic 1, NFATc1) 的表达来抑制破骨细胞的生成,下调酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate resistant acid phosphatase, TRAP) 干扰破骨细胞的骨吸收能力。因此, Li 既可通过调节上述通路影响成骨相关基因的表达及调控骨免疫,又能单独刺激成骨,从而在骨缺损修复中发挥作用。

综上所述 Li 的成骨调节主要是通过激活 Wnt、PI3K/Akt 和 BMP-2 信号轴调节,对破骨细胞生成的抑制是通过 RANKL/OPG 系统调节,通过巨噬细胞和 VEGF 信号调节炎症反应和血管生成。GSK-3 β 可能是骨缺损修复过程的许多信号通路的关键因子,因此

通过添加含元素 Li 的成分抑制 GSK-3 β 可能是治疗骨缺损的潜在靶点。Li 是一种有前途的骨再生元素, Li 可以通过促进成骨细胞增殖、BMSCs 成骨分

化、新生血管生成及上调成骨分化因子的表达等多种途径在骨缺损修复中发挥作用(表 1)。

表 1 Li 通过调节相关因子发挥作用结果

含 Li 的形式	相关因子的表达	作用结果	参考文献
Li 生物材料	外泌体 miR-130a \uparrow ; PTEN \downarrow ; VEGF \uparrow	促血管生成 \uparrow	[14]
Li ⁺	ALP \uparrow ; OCN \uparrow ; VEGF \uparrow	血管生成 \uparrow	[15]
Li ⁺	OCN \uparrow ; Runx-2 \uparrow ; Osterix \uparrow	M1 \rightarrow M2; 抗炎; 新生血管的形成	[16]
Li-nHA	GSK-3 β \downarrow ; ALP \uparrow ; Akt \uparrow ; OPG \uparrow	BMSCs 成骨分化 \uparrow ; 骨密度 \uparrow	[17]
LiCl	GSK-3 β \downarrow	成骨细胞增殖 \uparrow	[18]
LiCl	BMP-2 \uparrow ; VEGF \uparrow ; TNF- α \downarrow ; IL-6 \downarrow ; IL-4 \uparrow ; IL-10 \uparrow ; p-ERK \downarrow ; P-P38 \downarrow	BMSCs 成骨分化 \uparrow	[22]
LiCl	ALP \uparrow ; 自噬 \uparrow	BMSCs 成骨分化 \uparrow ; 成骨作用 \uparrow	[23]
Li ₂ CO ₃	ALP \uparrow ; β -catenin \downarrow ; Runx-2 \uparrow ; TRAP \downarrow ; NFATC1 \downarrow	破骨细胞数 \downarrow ; BMSCs 成骨分化 \uparrow ; 破骨细胞前体细胞生成 \downarrow	[27]

3 Li 生物材料在骨缺损修复中的应用

通过掺入功能性元素到生物材料中,以改变生物材料的理化性质,而 Li⁺已证明具有成骨潜力,因此通过新型医用生物材料和 Li 的组合表现出优异的机械性能和良好的成骨能力。普遍认为理想的修复材料应该具有以下特点^[28]:(1)能够以理想的速率释放,甚至可以持续释放,为组织的生长提供足够的时间;(2)细胞毒性小;(3)积极引导组织再生同时防止植入后并发症;(4)递送系统具有可调控性。

3.1 含 Li 骨基质材料

骨基质的分子组成主要由无机成分羟基磷灰石、磷酸钙和有机成分 I 型胶原(Collagen type I alpha 1, COL-1)组成。骨基质合成的相关材料因其良好的骨传导性而被广泛用作骨替代品^[29]。Hurle 等^[15]制备掺杂 Li⁺磷酸钙的新型骨水泥,通过检测碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性和 COL-1 表达证明其在调节成骨细胞的增殖和分化方面具有重要作用,并且可以通过上调脂肪干细胞中晚期成骨标志物的表达来促进骨缺损修复,且该骨水泥可以通过控制掺入 Li⁺浓度控制水泥的凝固时间。Tao 等^[30]制备一种 Li 和阿司匹林改性磷酸钙骨水泥(Asp-Li/CPC),细胞试验证明 Asp-Li/CPC 比单纯 CPC 或 Li 改性 CPC 具有更好的促进 MC3T3-E1 细胞分化为成骨细胞、表达成骨基因(ALP、OP、Runx-2、OCN 和 COL-1)的能力,该材料在修复卵巢切除术(ovariectomy, OVX)大鼠的股骨干端骨缺损方面可以加速骨缺

损中的骨再生,从而增强骨愈合。

3.2 含 Li 水凝胶材料

可注射水凝胶能够以微创的方式进行局部注射,然后进行自我修复,恢复其机械性能,通常作为递送药物、离子、生长因子、干细胞或非编码 RNA 的载体,进一步刺激骨再生。可注射水凝胶具有以下特点^[31]:(1)可以微创的方式给药,填补患者原有组织缺损;(2)促进较大骨缺损的骨愈合;(3)不需要手术去除。Wu 等^[16]开发出的 Li 改性生物玻璃水凝胶是专门用于糖尿病患者的骨缺损修复材料,这种水凝胶具有抗炎和成骨的双重作用,以协同调控糖尿病微环境中的骨再生。Li 等^[26]发现通过注射型肝素 Li 水凝胶递送 MiR335-5p-四面体 DNA 纳米结构置入 SAON 模型后,骨坏死的内部骨缺损得到修复。

3.3 含 Li 生物支架材料

支架材料在大面积骨缺损具有优势,目前已开发出多种材料作为骨再生的支架替代品,包括金属、无机、有机和复合材料。研究表明^[32],掺杂离子(Mg²⁺、Sr²⁺、Ce³⁺、Co²⁺、Zn²⁺等)的方法可以赋予生物支架材料新的生物学功能,提供促成骨和抗破骨细胞生成的双重治疗作用。Li 等^[17]在 SAON 兔的股骨头钻出缺损通道(3 mm \times 5 mm,相当于人股骨颈直径的 70%~80%),将多孔纳米 Li-羟基磷灰石/凝胶微球/促红细胞生成素(Li-nHA/GMs/rhEPO)复合支架置入,结果显示, Li-nHA/GMs/rhEPO 支架能够持续释放 Li 和 rhEPO,修复大面积的缺损。Li 等^[33]用掺有 Li 的组织工程异种脱蛋白骨(heterogeneous deproteinized bone, HDPB)支架修复节段性骨缺损,发现

HDPB+LiCl+BMSCs 生物支架较单纯的 BMSCs 支架可显著增强骨缺损段胫骨的机械强度、骨量和骨密度。Deng 等^[34]利用 3D 打印技术合成了含 Li 和硅 (Si) 的生物材料 (LCS) 支架, 他们发现 Li⁺和 Si²⁺协同激活 HIF 途径促进刺激软骨细胞的增殖、成熟并激活自噬和抑制 Hh 通路保护骨关节炎中的软骨细胞, 动物模型进一步证明 LCS 支架具有软骨修复和缺损部位骨再生的双重生物活性。Zhao 等^[35]通过在 β -磷酸三钙 (β -TCP) 中掺入 Li 而获得 Ca₁₀Li (PO₄)₇ (CLP), 通过 3D 打印技术制造的 CLP 和 β -TCP 的支架, 与 β -TCP 的支架相比, CLP 支架具有更高的机械强度和良好的生物相容性。He 等^[36]合成的 Li₂Mg₂(PO₄)₂ 生物陶瓷支架比不含 Li 的生物陶瓷支架更具有高强度和刺激成骨和血管生成的特点。

3.4 含 Li 纳米涂层材料

纳米技术可以帮助药物在纳米尺度上充分释放, 以达到治疗目的。纳米结构还可以装载多种药物, 如抗骨质疏松症药物、抗癌药物和抗生素, 并用作局部药物递送系统^[37]。Liu 等^[38]利用微弧氧化 (micro-arc oxidation, MAO) 技术在 AZ91 镁合金上镀上一层 Li 化物的纳米多孔涂层 (Li-MAO), 通过体内与体外试验证实, 与单纯 AZ91 或 MAO 组相比, Li-MAO 组具有更好的耐腐蚀性、生物相容性、血管生成和成骨能力。Liu 等^[39]发现, 缠绕型多孔钛 (entangled titanium wire porous, ETP) 具有良好的机械性能和可供相互连接的多孔结构, 通过 MAO 技术在 ETP 上添加了一个含 Li 的纳米孔涂层 (Li-MAO-ETP), 含 Li 浓度较高的 L2-MAO 涂层为成骨细胞粘附和生长提供了有利的环境, L2-MAO 涂层上培养的 MG63 细胞的成骨基因表达 (ALP、OPN、OCN、Col1a1 和 Runx-2) 的表达水平高于单独 MAO 和含 Li 浓度低的 L1-MAO 涂层, Li-MAO-ETP 可能是一种合适的骨缺损修复材料。

3.5 含 Li 生物高分子材料

生物高分子材料通过加入金属离子、抗菌肽, 在解决置入物相关感染和置入物-骨界面之间的骨结合问题。耿磊等^[40]利用通过静电纺丝制备的纤维膜在载药缓释修复创面方面取得很好的疗效。研究表明, 利用聚乙烯醇 (poly vinyl alcohol, PVA) 作为封端剂合成的纳米级 Li₂CO₃ 颗粒 PVA/nLi 能够刺激牙髓干细胞 (dental pulp stem cells, DPSCs) 的成骨分化^[41]。聚醚醚酮 (polyether ether ketone, PEEK) 的弹性模量、物理性能与骨骼相接近, Li 等^[42]制备出一种负载 Li⁺和抗菌肽的多功能 PEEK 生物材料 (SPEEK-

Li-AMP), 赋予 PEEK 表面抗菌 (大肠杆菌和金黄色葡萄球菌) 和骨整合的双重生物活性, 这使得这种材料在关节置换术后感染造成的骨缺损修复中具有一定应用价值。

4 小结和展望

Li 是一种具有治疗价值和刺激骨再生的元素, 除了局部直接给药发挥作用外, 还可以通过各种生物材料来达到缓慢释放、精准释放的目的。现有的含 Li 生物材料大多具有良好的生物相容性以及刺激成骨和血管生成的能力, 可期望应用于骨缺损修复的骨组织工程。但目前 Li 生物修复材料尚处于细胞及动物试验阶段, 在骨再生治疗领域缺乏足够的临床研究来证实现有的研究结果, 未来应积极研究最佳的 Li 修复材料进而实现有效的骨缺损修复, 进一步促进临床转化。

参考文献

- [1] Kosinski M, Figiel-Dabrowska A, Lech W, et al. Bone defect repair using a bone substitute supported by mesenchymal stem cells derived from the umbilical cord [J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 1-15.
- [2] 时培晟, 张瑜, 樊晓海, 等. 分期手术治疗胫骨慢性感染性骨缺损 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (21): 2001-2004.
- [3] Czarnywojtek A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Czarnocka B, et al. Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: mechanism of action and clinical implications [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2020, 71 (2): 191-199.
- [4] Melamed SB, Farfel A, Gur S, et al. Thyroid function assessment before and after diagnosis of schizophrenia: A community-based study [J]. *Psychiatry Res*, 2020, 293: 113356.
- [5] Shine B, Mcknight RF, Leaver L, et al. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9992): 461-468.
- [6] De Groot T, Ebert LK, Christensen BM, et al. Identification of *Acer2* as a first susceptibility gene for lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in mice [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30 (12): 2322-2336.
- [7] Houle J, Schweitzer L, Greenway KT. Complex interaction of lithium with kidney and bone health [J]. *JAMA Psychiatr*, 2022, 79 (9): 936.
- [8] Pawar AS, Kattah AG. Lithium-induced nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (11): 1042.
- [9] Melamed SB, Farfel A, Gur S, et al. Thyroid function assessment before and after diagnosis of schizophrenia: A community-based study [J]. *Psychiatry Res*, 2020, 293: 113356.
- [10] Rybakowski JK. Antiviral, immunomodulatory, and neuroprotec-

- tive effect of lithium [J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21 (2) : 68.
- [11] Shahzad B, Tanveer M, Hassan W, et al. Lithium toxicity in plants: Reasons, mechanisms and remediation possibilities – A review [J]. *Plant Physiol Biochem*, 2016, 107: 104–115.
- [12] Köhler–Forsberg O, Rohde C, Nierenberg AA, et al. Association of lithium treatment with the risk of osteoporosis in patients with bipolar disorder [J]. *JAMA Psychiatr*, 2022, 79 (5) : 454–463.
- [13] Liu B, Wu Q, Zhang S, et al. Lithium use and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30 (2) : 257–266.
- [14] Liu L, Liu Y, Feng C, et al. Lithium-containing biomaterials stimulate bone marrow stromal cell-derived exosomal miR-130a secretion to promote angiogenesis [J]. *Biomaterials*, 2019, 192: 523–536.
- [15] Hurler K, Maia FR, Ribeiro VP, et al. Osteogenic lithium-doped brushite cements for bone regeneration [J]. *Bioact Mater*, 2022, 16: 403–417.
- [16] Wu Z, Bai J, Ge G, et al. Regulating macrophage polarization in high glucose microenvironment using lithium-modified bioglass-hydrogel for diabetic bone regeneration [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11 (13) : e2200298.
- [17] Li D, Xie X, Yang Z, et al. Enhanced bone defect repairing effects in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head using a porous nano-lithium-hydroxyapatite/gelatin microsphere/erythropoietin composite scaffold [J]. *Biomater Sci*, 2018, 6 (3) : 519–537.
- [18] Amirhosseini M, Madsen RV, Escott KJ, et al. GSK-3 β inhibition suppresses instability-induced osteolysis by a dual action on osteoblast and osteoclast differentiation [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (3) : 2398–2408.
- [19] Li J, Khavandgar Z, Lin S-H, et al. Lithium chloride attenuates BMP-2 signaling and inhibits osteogenic differentiation through a novel WNT/GSK3-independent mechanism [J]. *Bone*, 2011, 48 (2) : 321–331.
- [20] Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116 (5) : 1202–1209.
- [21] 王向阳, 刘永辉, 石洋, 等. 间充质干细胞在椎间盘退变中作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (10) : 906–910.
- [22] Yang C, Wang W, Zhu K, et al. Lithium chloride with immunomodulatory function for regulating titanium nanoparticle-stimulated inflammatory response and accelerating osteogenesis through suppression of MAPK signaling pathway [J]. *Int J Nanomed*, 2019, 14: 7475–7488.
- [23] Huang L, Yin X, Chen J, et al. Lithium chloride promotes osteogenesis and suppresses apoptosis during orthodontic tooth movement in osteoporotic model via regulating autophagy [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6 (10) : 3074–3084.
- [24] Tan Z, Zhou B, Zheng J, et al. Lithium and copper induce the osteogenesis-angiogenesis coupling of bone marrow mesenchymal stem cells via crosstalk between canonical Wnt and HIF-1 signaling pathways [J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 6662164.
- [25] Peng F, Qiu L, Yao M, et al. A lithium-doped surface inspires immunomodulatory functions for enhanced osteointegration through PI3K/AKT signaling axis regulation [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9 (24) : 8202–8220.
- [26] Li D, Yang Z, Luo Y, et al. Delivery of MiR335-5p-pendant tetrahedron DNA nanostructures using an injectable heparin lithium hydrogel for challenging bone defects in steroid-associated osteonecrosis [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11 (1) : e2101412.
- [27] Arioka M, Takahashi-Yanaga F, Sasaki M, et al. Acceleration of bone regeneration by local application of lithium: Wnt signal-mediated osteoblastogenesis and Wnt signal-independent suppression of osteoclastogenesis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 90 (4) : 397–405.
- [28] Bose S, Sarkar N, Banerjee D. Natural medicine delivery from biomedical devices to treat bone disorders: A review [J]. *Acta Biomater*, 2021, 126 (1) : 63–91.
- [29] Du Y, Guo JL, Wang J, et al. Hierarchically designed bone scaffolds: From internal cues to external stimuli [J]. *Biomaterials*, 2019, 218: 119334.
- [30] Tao ZS, Zhou WS, Zhang RT, et al. Co-modification of calcium phosphate cement to achieve rapid bone regeneration in osteoporotic femoral condyle defect with lithium and aspirin [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (3) : 952–966.
- [31] Bertsch P, Diba M, Mooney DJ, et al. Self-healing injectable hydrogels for tissue regeneration [J]. *Chem Rev*, 2023, 123 (2) : 834–873.
- [32] Mingming W, Jiaxin Y, Shihong S, et al. A scaffold with zinc-whitlockite nanoparticles accelerates bone reconstruction by promoting bone differentiation and angiogenesis [J]. *Nano Res*, 2023, 16 (1) : 757–770.
- [33] Li J, Wang W, Li M, et al. Repair of segmental bone defect using tissue engineered heterogeneous deproteinized bone doped with lithium [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 4819.
- [34] Deng C, Yang Q, Sun X, et al. Bioactive scaffolds with Li and Si ions-synergistic effects for osteochondral defects regeneration [J]. *Appl Mater Today*, 2018, 10: 203–216.
- [35] Zhao CQ, Xu XC, Lu YJ, et al. Doping lithium element to enhance compressive strength of β -TCP scaffolds manufactured by 3D printing for bone tissue engineering [J]. *J Alloy Compounds*, 2020, 814: 152327.
- [36] He F, Yuan X, Lu T, et al. Preparation and characterization of novel lithium magnesium phosphate bioceramic scaffolds facilitating bone generation [J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10 (21) : 4040–4047.
- [37] Jafari S, Mahyad B, Hashemzadeh H, et al. Biomedical applications of TiO nanostructures: recent advances [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 3447–3470.
- [38] Liu W, Li T, Yang C, et al. Lithium-incorporated nanoporous coating formed by micro arc oxidation (MAO) on magnesium alloy with improved corrosion resistance, angiogenesis and osseointegration [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15 (6) : 1172–1184.

- [27] Smith JS, Ogden AT, Shafizadeh S, et al. Clinical outcomes after microendoscopic discectomy for recurrent lumbar disc herniation [J]. *J Spinal Disord Tech*, 2010, 23 (1): 30-34.
- [28] 朱召银, 黎庆初, 杨洋, 等. 显微内窥镜下髓核摘除纤维环缝合治疗腰椎间盘突出症的疗效分析 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2017, 27 (3): 213-219.
- [29] 宋通渠, 李杰, 李益明, 等. 显微内窥镜纤维环缝合术与椎间孔镜术治疗青少年腰椎间盘突出症 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (23): 2135-2140.
- [30] 赵晓明, 刘亮, 袁启令, 等. 椎间孔镜与椎间盘镜治疗腰椎间盘突出症后复发率及翻修率比较的 Meta 分析 [J]. *中国内镜杂志*, 2019, 25 (12): 1-8.
- [31] Garg B, Nagraja UB, Jayaswal A. Microendoscopic versus open discectomy for lumbar disc herniation: a prospective randomised study [J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2011, 19 (1): 30-34.
- [32] Perez-Cruet MJ, Foley KT, Isaacs RE, et al. Microendoscopic lumbar discectomy: technical note [J]. *Neurosurgery*, 2002, 51 (5 Suppl): S129-S136.
- [33] 朱灏, 刘波, 张华溢, 等. 经皮椎间孔镜与椎间盘髓核摘除术治疗腰椎间盘突出症的疗效及复发影响因素分析 [J]. *河北医学*, 2021, 27 (3): 429-436.
- [34] Forst R, Hausmann B. Nucleoscopy—a new examination technique [J]. *Arch Orthop Trauma Surg* (1978), 1983, 101 (3): 219-221.
- [35] Hwa EJ, Hwa HD, Son SK, et al. Percutaneous biportal endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis: a technical note and preliminary clinical results [J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 24 (4): 602-607.
- [36] Heo DH, Son SK, Eum JH, et al. Fully endoscopic lumbar interbody fusion using a percutaneous unilateral biportal endoscopic technique: technical note and preliminary clinical results [J]. *Neurosurg Focus*, 2017, 43 (2): E8.
- [37] 王佳鑫, 许卫兵, 杨东方, 等. 单侧双通道脊柱内窥镜技术研究进展 [J]. *脊柱外科杂志*, 2020, 18 (6): 425-429.
- [38] 韩康, 谭树森, 张政, 等. 单侧双通道内窥镜腰椎间盘切除纤维环修复 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (23): 2193-2196.
- (收稿: 2022-12-06 修回: 2023-04-07)
(同行评议专家: 武京国, 王丹)
(本文编辑: 宁桦)

(上接 1869 页)

- [39] Liu W, Chen D, Jiang G, et al. A lithium-containing nanoporous coating on entangled titanium scaffold can enhance osseointegration through Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Nanomedicine*, 2018, 14 (1): 153-164.
- [40] 耿磊, 张国强, 倪明, 等. 载药缓释敷料对兔开放创面愈合的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (24): 2257-2260.
- [41] Covarrubias C, Durán JP, Maureira M. Facile synthesis of lithium carbonate nanoparticles with potential properties for bone repair applications [J]. *Mater Lett*, 2018, 219: 205-208.
- [42] Li N, Bai J, Wang W, et al. Facile and versatile surface functional polyetheretherketone with enhanced bacteriostasis and osseointegrative capability for implant application [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13 (50): 59731-59746.
- (收稿: 2022-09-15 修回: 2023-02-20)
(同行评议专家: 张开亮, 张海军, 赵志鹏)
(本文编辑: 宁桦)