

· 综 述 ·

羟基磷灰石聚合物载生长因子的研究现状[△]

齐军强¹, 王浩田¹, 叶晓健², 许国华^{1*}

(1. 海军军医大学第二附属医院, 上海 200001; 2. 上海交通大学医学院附属同仁医院, 上海 200336)

摘要: 羟基磷灰石/聚合物复合材料因为仿生细胞外基质, 具有优良的生物活性、机械性能、可控降解性能、缓释功能, 被广泛应用于骨修复领域。由于生长因子参与骨修复过程, 因此羟基磷灰石/聚合物复合材料负载生长因子逐渐成为骨修复领域的研究热点之一。本文综述了近几年国内外羟基磷灰石/聚合物复合材料载生长因子在骨损伤或骨缺损治疗中的研究应用情况, 并对其发展前景进行了展望。

关键词: 羟基磷灰石, 聚合物, 生长因子, 骨修复

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 17-1589-05

Current researches on hydroxyapatite polymer-loaded growth factor // QI Jun-qiang¹, WANG Hao-tian¹, YE Xiao-jian², XU Guo-hua¹. 1.The Second Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200001, China; 2.Tongren Hospital, Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200336, China

Abstract: Hydroxyapatite/polymer composites are widely used in the field of bone defect repair and bone regeneration due to their excellent bioactivity, mechanical properties, controllable degradation performance and slow-release property. Due to the involvement of growth factors in bone repair, hydroxyapatite/polymer composite loaded growth factors have gradually become one of the research hotspots in the field of bone repair. In this paper, the research and application of hydroxyapatite/polymer composite growth factors in the treatment of bone injury or bone defect in recent years were reviewed, and the development prospect of hydroxyapatite/polymer composite growth factors was discussed.

Key words: hydroxyapatite, polymer, growth factor, bone repair

随着骨损伤或骨缺损增加, 骨组织工程受到了极大的关注。理想的骨修复方案是开发一种具有良好生物活性和机械性能的生物材料, 以保持组织功能^[1]。目前, 骨修复材料主要依赖于生物陶瓷和聚合物^[2]。羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA) 具有良好生物活性和相容性, 常被用于骨修复^[3, 4]。然而, HA 具有高脆性、无法控制的降解速度等缺点。聚合物具有良好的相容性、韧性和降解性, 与细胞外基质的结构和特性类似, 和 HA 复合后的材料具有与天然骨相匹配的机械性能、可控的降解速度及优异的生物活性, 因此, HA/聚合物复合材料得到了广泛研究^[3, 5, 6]。

在骨重塑和愈合过程中, 许多生长因子参与成骨细胞和破骨细胞的分化、成熟。骨是一种高度矿化和血管化的组织, 成骨和成血管对于骨修复是不可避免的, 因此, 负载生长因子的骨修复材料得到了广泛的

研究^[7, 8]。本文对各种 HA/聚合物复合材料作为生长因子载体用于骨修复的最新研究进行综述。

1 载单因子 HA/聚合物复合材料

1.1 骨形态发生蛋白-2

骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic proteins-2, BMP-2) 是一种在骨发生、骨诱导、骨修复方面发挥重要作用的生长因子, 可通过 Smad1/5/8 信号通路上调碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、骨钙蛋白 (osteocalcin, OCN) 和骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 的表达, 促进骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 和成骨细胞的分化。美国食品和药物管理局已于 2002 年 11 月批准其临床使用^[9, 10]。

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.17.10

[△]基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号:81972076, 82102605); 国家重点研发计划资助项目 (编号:2020YFC2008404)

作者简介: 齐军强, 硕士生, 研究方向: 脊柱外科、生物材料与骨组织工程, (电话)15026722570, (电子信箱)qijq100@163.com

* 通信作者: 许国华, (电话)13386279098, (电子信箱)xuguohuamail@163.com

由于 BMP-2 半衰期短、消失快,靶向缓释可以减少骨诱导所需的 BMP-2 剂量,同时避免大剂量 BMP-2 带来的副作用。Mohammadi 等^[11]制备了负载 BMP-2 的 HA-可降解聚左乳酸复合材料,可实现 BMP-2 体外缓释 21 d,皮下异位成骨实验证实载 BMP-2 的材料比未负载 BMP-2 的材料更能增强间充质干细胞(marrow mesenchymal stem cells, MSCs)的聚集和初级骨化中心形成。Linh 等^[12]通过胶原涂层和 BMP-2 偶联对 HA 支架表面进行改性,支架可实现 BMP-2 持续缓释,同时显著提高了脂肪干细胞成骨分化能力,具有良好的促分化能力。Zhao 等^[13]通过聚多巴胺涂层将 BMP-2 负载于聚乳酸-羟基乙酸/HA 支架上,可实现 BMP-2 的缓释。支架可模拟天然细胞外基质显著促进 MC3T3-E1 细胞的黏附和增殖,使 MC3T3-E1 细胞的 ALP 活性、成骨相关基因 mRNA 表达和钙沉积均显著增加。刘勇等^[14]将 BMP-2 负载于聚多巴胺涂层的丝素蛋白/HA,与 BMSCs 共培养发现,与丝素蛋白/HA、丝素蛋白/HA/聚多巴胺支架相比,丝素蛋白/HA/聚多巴胺/BMP-2 支架上细胞数量最多,增殖能力最强,ALP 活性最高,成骨诱导能力显著高于其他两组支架。Bal 等^[15, 16]发现 BMP-2 在聚乳酸-聚乙二醇/HA 复合材料中可缓释 25 d。载不同剂量 BMP-2 [0 μg (对照)、3 μg (低剂量)、10 μg (高剂量)]的聚乳酸-聚乙二醇/HA 复合材料促进大鼠脊柱融合实验发现,术后 8 周 μCT 、手动触诊试验和组织学均显示低、高剂量组 91.6% (11/12) 的标本呈骨性融合,证实低剂量 BMP-2 负载于聚乳酸-聚乙二醇/HA 复合材料可实现 BMP-2 缓释,提高骨修复效果。Lee 等^[17]开发了一种载 BMP-2 和阿伦磷酸钠的序贯给药复合支架,BMP-2 通过激活成骨细胞促进成骨,而阿伦磷酸钠抑制破骨细胞介导的骨吸收,两者可协同促进骨再生。Chao 等^[18]研究低剂量 BMP-2 联合 HA/ β -磷酸三钙/胶原复合物修复种植体周围临界尺寸缺陷发现,含 0.2 mg/ml BMP-2 的 HA/ β -磷酸三钙/胶原复合物具有较强的成骨能力,可修复比格犬牙槽骨置入物周围的缺损,稳定置入物。

BMP-2 的使用剂量过低不能诱导骨缺损愈合,剂量过高则会导致囊肿样骨形成和明显的软组织肿胀^[19],同时各种复合材料对 BMP-2 的缓释效果存在差异,所以应根据具体的复合材料选择合适的 BMP-2 负载剂量,使得材料能诱导骨形成修复缺损而无不良并发症出现。

1.2 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最重要的血管生长因子之一,主要作用是诱导新生血管形成。此外,VEGF 具有间接促进 MSCs 分化为成骨细胞的能力^[20]。血管新生是早期骨修复的重要环节,支架复合 VEGF 可有效地提高成骨效能^[21]。因此 VEGF 在骨组织工程中越来越受到重视。

Knaack 等^[22]发现肝素修饰的胶原蛋白/HA 多孔支架可仿生骨基质,能可控释放 VEGF,刺激血管形成,促进骨再生。Quinlan 等^[23]将包裹 VEGF 的海藻酸盐微粒整合到胶原-HA 支架,可持续释放 VEGF 长达 35 d。当复合支架置入大鼠颅骨缺损处,与空白组和无 VEGF 的支架相比,缺损区新生血管增多,骨组织也明显增加,说明增强的骨生成与血管生成相关。Liu 等^[24]采用选择性激光烧结技术和共沉淀法制备的多孔聚己内酯/HA/VEGF 支架具有良好的细胞相容性和生物活性,可显著促进大鼠皮下新生血管的形成,增强大鼠颅骨缺损处的骨再生。Chen 等^[25]发现 VEGF 涂层的 HA/磷酸钙/聚己内酯支架可显著增强人 MSCs 和人脐静脉内皮细胞的增殖、血管生成因子(血管性血友病因子和血管生成素-1)和成骨相关蛋白(BMP-2、OPN 和 OCN)表达。对照 HA/磷酸钙/聚己内酯支架,VEGF 负载支架可显著改善兔股骨缺损的骨再生,置入 8 周后见明显的血管生成、骨组织再生和矿化。Jin 等^[26]发现与 HA/VEGF/MSCs 支架和 HA/MSCs 支架相比,涂有 5 层胶原蛋白/肝素多层薄膜的 HA/VEGF/MSCs 支架可显著促进内皮分化标志物 CD31、胎肝激酶-1 和血管性血友病因子的表达,支持更多细胞的生长,且植入大鼠背部肌肉 28 d 后可见更多数量的血管。刘定坤^[27]制得内部载 VEGF、外层载万古霉素的 HA/海藻酸钠/壳聚糖复合支架,HA 质量占比为 40%、海藻酸钠/壳聚糖含量为 60%的复合支架具有最佳的力学性能、孔隙率、降解率等理化性能。HA 质量占比为 60%、海藻酸钠/壳聚糖含量为 40%的复合支架具有最佳的 VEGF 缓释效果,且对金黄色葡萄球菌表现出显著的抑菌活性,是一种性能优异的多功能支架。

血管生成对骨组织修复具有重要意义,增强血管化的骨再生支架具有可行性和广阔的应用前景。过量的 VEGF 可诱导大量血管生成,使血管通透性增加,继而引起全身性低血压和水肿^[28],因此,在构建骨修复材料时适宜剂量的 VEGF 具有重要意义。

2 载双因子 HA/聚合物复合材料

自然骨愈合是受多种生长因子调控的复杂过程，血管生成起着至关重要的作用。VEGF 虽然具有成血管-成骨作用，但单独使用不足以高效促进骨再生^[29, 30]。基于 VEGF 的成血管特性和 BMP-2 的成骨性能，VEGF 和 BMP-2 的双重递送得到广泛研究，以构建生长因子的控制释放与骨自然愈合过程相协调的释放系统^[23, 24]。

Li 等^[33]在兔桡骨缺损修复实验中发现，与单纯纳米 HA/丝素蛋白/聚己内酯支架、单纯 BMP-2/VEGF 和空白对照组相比，载 BMP-2/VEGF 双因子支架组术后 12 周可见明显的板层新骨形成，骨小梁排列规则，新生骨组织内无明显间隙，骨缺损修复完成，BMP-2 和 OCN 表达水平最高。Chen 等^[34]利用壳聚糖和透明质酸钠逐层涂层改性 HA 支架，支架的抗压强度从 3.5 MPa 提高到了 6.0 MPa。BMP-2 和 VEGF 负载于复合支架可实现持续释放，在体外 14 d 可累积释放 80%，促进 MC3T3-E1 细胞生长和成骨分化。显微 CT、I 型胶原和凝集素的免疫化学染色结果表明，载 BMP-2/VEGF 的复合支架具有良好的成骨和成血管能力，能很好地促进新骨形成，修复兔临界尺寸颅骨缺损。同样有研究表明，负载 BMP-2 和 VEGF 的多孔丝素蛋白/HA 复合支架在大鼠颅骨缺损模型中对血管化和骨再生具有协同效应^[35]。生物材料控制生长因子有序释放的特性在骨修复与再生领域也受到广泛关注。Godoy-Gallardo 等^[36, 37]通过聚多巴胺涂层将 BMP2 和 VEGF 分层负载于聚己内酯/HA 支架的内外层，VEGF 体外释放快速，而 BMP-2 的释放更缓慢、更持久，符合骨愈合过程和骨组织工程应用的需要。载双因子的复合支架与 BMSCs 和人内皮祖细胞共培养可明显上调成骨（OCN、ALP）和血管生成（内皮衍生超极化因子-1、VEGF-A 和 VEGF-R2）基因的表达，成骨活性显著优于只负载 BMP2 的支架，是一种高效的骨修复材料。Dou 等^[38]将 VEGF 和载 BMP-2 的 O-羧甲基壳聚糖微球负载于 HA/胶原蛋白支架，成功制得载双因子复合支架，BMP-2 体外缓释可达 21 d，而 VEGF 在 14 d 内达到释放的峰值。即 VEGF 在 BMP-2 之前达到了一个释放高峰，实现了生长因子的顺序释放，并与人骨生长的模式一致。在正常骨愈合过程中，VEGF 表达在早期达到峰值，而 BMP-2 表达在后期达到峰值。根据生长因子之间的协同和叠加效应，VEGF 首先有

效诱导血管生成，然后 BMP-2 促进骨形成，双因子的顺序释放可显著促进骨再生。体内实验显示，载双因子支架中血管的数量和大小显著优于单纯支架和 BMP-2 负载支架。综上所述，载 VEGF 和 BMP-2 的复合缓释支架可以实现双因子的顺序释放，更有效地促进新生血管的形成和生长，增强支架的成骨效果，最终加速骨组织修复。纳米 HA/聚酰胺 66 是一种具有良好生物相容性、力学性能的骨替代材料，已广泛应用于骨再生领域^[39, 40]。然而，有限的生物活性阻碍了其在组织工程中的进一步应用。Li 等^[41]将 BMP-2 衍生肽和 VEGF 模拟肽双重接枝到聚酰胺 66 聚合物链上，制得多肽修饰的 HA/聚酰胺 66 支架，BMP-2 衍生肽和 VEGF 模拟肽均可持续释放并保持生物活性，促进 BMSCs 的黏附、增殖和成骨分化及人脐静脉内皮细胞的增殖和成血管分化。支架置入 SD 大鼠股骨严重骨折处 8 周，骨折线消失，小梁骨穿过骨折间隙连接，皮质骨连续。载双因子的纳米 HA/聚酰胺 66 支架可同时促进血管生成和成骨，为骨不连治疗中促进骨再生提供了一种有前景的方法。

载 BMP-2/VEGF 的新型复合支架兼具成骨和促血管生成能力，能够高效增强新骨形成，为临床应用中的骨修复和再生提供了潜在的解决方案。

3 小结与展望

迄今为止，HA/聚合物复合材料作为骨再生支架和生物活性分子可控缓释载体调节骨愈合、促进骨缺损修复取得了一定的进展。但应用于临床骨修复治疗还有一定的距离。如何优化材料、制备仿生结构、提高材料性能，如何将生长因子与载体材料高效负载，如何精准控制释放生长分子、调节信号通路，如何减少或避免不良反应等仍然是今后需要继续深入研究和解决的问题。骨愈合是涉及多种细胞、生物分子、调节机制的复杂过程，临床中骨损伤或骨缺损的原因存在多样性，因此，未来骨修复材料应具有高度仿生结构、优异的理化性能和生物活性，可模拟自然骨再生过程实现生物分子的时空递送，同时兼备调节破骨细胞、免疫细胞活性的功能。相信随着材料学、再生医学、骨组织工程学的发展及临床治疗的需求，HA/聚合物多功能复合材料将具有广阔的前景。

参考文献

- [1] Oladapo BI, Zahedi SA, Ismail SO, et al. Recent advances in biopolymeric composite materials: Future sustainability of bone-im-

- plant [J]. *Renew Sustain Energy Rev*, 2021, 150 : 111505.
- [2] Radulescu DE, Neacsu IA, Grumezescu AM, et al. Novel trends in the development of natural hydroxyapatite-based polymeric composites for bone tissue engineering [J]. *Polymer (Basel)*, 2022, 14 (5) : 899.
- [3] Singh G, Singh RP, Jolly SS. Customized hydroxyapatites for bone-tissue engineering and drug delivery applications: a review [J]. *J Solgel Sci Technol*, 2020, 94 : 505-530.
- [4] Palierse E, H  lary C, Krafft JM, et al. Baicalein-modified hydroxyapatite nanoparticles and coatings with antibacterial and antioxidant properties [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 118 : 111537.
- [5] 张聪, 刘洪美, 李庆伟, 等. hBMP2 与 hVEGF165 双基因腺病毒载体转染 BMSCs 复合 n-HA/PA66 组织工程骨构建及检测 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23 (3) : 270-275.
- [6] 侯洋, 史建刚, 袁文. 纳米羟基磷灰石/甲基丙烯酸 2-羟基乙酯人工骨支架的制备及其功能评价 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (5) : 441-447.
- [7] Colorado C, Escobar LM, Lafaurie GI, et al. Human recombinant cementum protein 1, dental pulp stem cells, and PLGA/hydroxyapatite scaffold as substitute biomaterial in critical size osseous defect repair in vivo [J]. *Arch Oral Biol*, 2022, 137 : 105392.
- [8] Bangun K, Sukasah CL, Dilogio IH, et al. Bone growth capacity of human umbilical cord mesenchymal stem cells and BMP-2 seeded into hydroxyapatite/chitosan/gelatin scaffold in alveolar cleft defects: an experimental study in goat [J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2021, 58 (6) : 707-717.
- [9] Sun X, Zhang X, Jiao X, et al. Injectable bioactive polymethyl methacrylate-hydrogel hybrid bone cement loaded with BMP-2 to improve osteogenesis for percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty [J]. *Biodes Manuf*, 2022, 5 (2) : 318-332.
- [10] Govender S, Csimma C, Genant HK, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2002, 84 (12) : 2123-2134.
- [11] Mohammadi M, Alibolandi M, Abnous K, et al. Fabrication of hybrid scaffold based on hydroxyapatite-biodegradable nanofibers incorporated with liposomal formulation of BMP-2 peptide for bone tissue engineering [J]. *Nanomedicine*, 2018, 14 (7) : 1987-1997.
- [12] Linh NTB, Abueva CDG, Jang DW, et al. Collagen and bone morphogenetic protein-2 functionalized hydroxyapatite scaffolds induce osteogenic differentiation in human adipose-derived stem cells [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2020, 108 (4) : 1363-1371.
- [13] Zhao XY, Han Y, Li JW, et al. BMP-2 immobilized PLGA/hydroxyapatite fibrous scaffold via polydopamine stimulates osteoblast growth [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78 : 658-666.
- [14] 刘勇, 张云庆, 邬丹莲. 丝素蛋白/羟基磷灰石/聚多巴胺/BMP-2 多孔支架的构建及促进 BMSCs 成骨分化的研究 [J]. *中国骨科临床与基础研究杂志*, 2019, 11 (4) : 235-242.
- [15] Bal Z, Kaito T, Ishiguro H, et al. A new composite biomaterial of osteoinductive nanohydroxyapatite, synthetic polymer and bone morphogenetic protein-2 for bone regeneration [J]. *Orthop Proceed*, 2018, 100-B (S15) : 139860862.
- [16] Bal Z, Korkusuz F, Ishiguro H, et al. A novel nano-hydroxyapatite/synthetic polymer/bone morphogenetic protein-2 composite for efficient bone regeneration [J]. *Spine J*, 2021, 21 (5) : 865-873.
- [17] Lee D, Wufuer M, Kim I, et al. Sequential dual-drug delivery of BMP-2 and alendronate from hydroxyapatite-collagen scaffolds for enhanced bone regeneration [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 746.
- [18] Chao YL, Wang TM, Chang HH, et al. Effects of low-dose rhBMP-2 on peri-implant ridge augmentation in a canine model [J]. *J Clin Periodontol*, 2021, 48 (5) : 734-744.
- [19] Zara JN, Siu RK, Zhang XL, et al. High doses of bone morphogenetic protein 2 induce structurally abnormal bone and inflammation in vivo [J]. *Tissue EngPart A*, 2011, 17 (9-10) : 1389-1399.
- [20] Lee JH, Woo DK, Kim TH, et al. In vitro and long-term (2-year follow-up) in vivo osteogenic activities of human periosteum-derived osteoblasts seeded into growth factor-releasing polycaprolactone/pluronic F127 beads scaffolds [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105 (2) : 363-376.
- [21] Dreyer CH, Kjaergaard K, Ding M, et al. Vascular endothelial growth factor for in vivo bone formation: a systematic review [J]. *J OrthopTranslat*, 2020, 24 : 46-57.
- [22] Knaack S, Lode A, Hoyer B, et al. Heparin modification of a biomimetic bone matrix for controlled release of VEGF [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102 (10) : 3500-3511.
- [23] Quinlan E, López-Noriega A, Thompson EM, et al. Controlled release of vascular endothelial growth factor from spray-dried alginate microparticles in collagen-hydroxyapatite scaffolds for promoting vascularization and bone repair [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11 (4) : 1097-1109.
- [24] Liu HM, Du YY, Yang GJ, et al. Delivering proangiogenic factors from 3D-printed polycaprolactone scaffolds for vascularized bone regeneration [J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9 (23) : 2000727.
- [25] Chen CY, Chen CC, Wang CY, et al. Assessment of the release of vascular endothelial growth factor from 3D-printed poly-L-caprolactone/hydroxyapatite/calcium sulfate scaffold with enhanced osteogenic capacity [J]. *Polymers (Basel)*, 2020, 12 (7) : 1455.
- [26] Jin K, Li B, Lou L, et al. In vivo vascularization of MSC-loaded porous hydroxyapatite constructs coated with VEGF-functionalized collagen/heparin multilayers [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 19871.
- [27] 刘定坤. 负载 VEGF 及 VAN 的海藻酸钠-壳聚糖-羟基磷灰石复合骨支架的制备及表征 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [28] Martino MM, Briquez PS, Maruyama K, et al. Extracellular matrix-inspired growth factor delivery systems for bone regeneration [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 94 : 41-52.
- [29] Sharma S, Sapkota D, Xue Y, et al. Delivery of VEGFA in bone marrow stromal cells seeded in copolymer scaffold enhances angio-

- genesis, but is inadequate for osteogenesis as compared with the dual delivery of VEGFA and BMP2 in a subcutaneous mouse model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9 (1): 23.
- [30] Peng H, Wright V, Usas A, et al. Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4 [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110 (6): 751-759.
- [31] Ren Q, Cai M, Zhang K, et al. Effects of bone morphogenetic protein-2(BMP-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) release from polylactide-poly (ethylene glycol)-polylactide (PELA) microcapsule-based scaffolds on bone [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 51 (2): 6520.
- [32] Bao XG, Zhu LJ, Huang XD, et al. 3D biomimetic artificial bone scaffolds with dual- cytokines spatiotemporal delivery for large weight-bearing bone defect repair [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 7814.
- [33] Li X, Ye F, Li GL, et al. 3D printed hydroxyapatite/silk fibroin/polycaprolactone artificial bone scaffold and bone tissue engineering materials constructed with double-transfected bone morphogenetic protein-2 and vascular endothelial growth factor mesenchymal stem cells to repair rabbit radial bone defects [J]. *Nanosci Nanotechnol Lett*, 2020, 12 (3): 368-375.
- [34] Chen S, Shi Y, Zhang X, et al. Evaluation of BMP-2 and VEGF loaded 3D printed hydroxyapatite composite scaffolds with enhanced osteogenic capacity in vitro and in vivo [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 112: 110893.
- [35] Wang Q, Zhang Y, Li B, et al. Controlled dual delivery of low doses of BMP-2 and VEGF in a silk fibroin-nanohydroxyapatite scaffold for vascularized bone regeneration [J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5 (33): 6963-6972.
- [36] Godoy-Gallardo M, Portolés-Gil N, López-Periago AM, et al. Multi-layered polydopamine coatings for the immobilization of growth factors onto highly-interconnected and bimodal PCL/HA-based scaffolds [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 117: 111245.
- [37] Godoy-Gallardo M, Portolés-Gil N, López-Periago AM, al. Immobilization of BMP-2 and VEGF within multilayered polydopamine-coated scaffolds and the resulting osteogenic and angiogenic synergy of co-cultured human mesenchymal stem cells and human endothelial progenitor cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (17): 6418.
- [38] Dou DD, Zhou G, Liu HW, et al. Sequential releasing of VEGF and BMP-2 in hydroxyapatite collagen scaffolds for bone tissue engineering: Design and characterization [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 123: 622-628.
- [39] 彭祥, 王文军. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 复合材料在脊柱修复重建中的研究与应用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24 (10): 911-914.
- [40] 宋海涛, 张伟, 李民, 等. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 椎体支撑体在颈椎前路手术重建中的应用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (17): 1560-1564.
- [41] Li A, Li J, Zhang Z, et al. Nanohydroxyapatite/polyamide 66 cross-linked with QK and BMP-2-derived peptide prevented femur non-union in rats [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9 (9): 2249-2265.
- (收稿:2022-06-09 修回:2022-12-27)
(同行评议专家: 崔勇, 马俊杰)
(本文编辑: 宁桦)

(上接 1588 页)

- [38] 王孝宾, 王冰, 李晶, 等. 经骶 2 髂骨螺钉内固定在腰骶段结核稳定性重建中的应用 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2017, 27 (5): 392-398.
- [39] Nanda A, Manghwani J, Kluger PJ. Sacropelvic fixation techniques - Current update [J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2020, 11 (5): 853-862.
- [40] Cirrincione P, Widmann RF, Heyer JH. Advances in robotics and pediatric spine surgery [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2023, 35 (1): 102-109.
- (收稿:2022-11-23 修回:2023-04-11)
(同行评议专家: 陈锋, 朱如森)
(本文编辑: 宁桦)