

· 综述 ·

聚乳酸-羟基乙酸材料修复骨缺损的研究进展

马坤鹏¹, 刘冬娇², 章莹^{1, 2*}

(1. 南方医科大学第一临床医学院, 广东广州 510515; 2. 中国人民解放军南部战区总医院骨科, 广东广州 510000)

摘要: 随着骨组织工程的发展, 3D 打印高分子材料和生物相容性支架等骨修复材料成为骨缺损修复的研究热点, 其中, 聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA) 因具有良好的可塑性、生物相容性和降解性, 被广泛应用于骨缺损修复材料的研究, 是骨缺损修复的理想材料。但其力学性能较差、缺乏促成骨性能、降解后局部微环境呈弱酸性等缺点限制了其在骨缺损修复方面的应用, 因此, 将其与不同材料相复合进行修饰改性显得尤为重要。本文以 PLGA 的理化性质、降解机制为基础, 综述了其与药物、生物分子、无机材料、有机材料相复合的研究, 为未来在临床中大量应用该材料提供借鉴和理论支撑。

关键词: 聚乳酸-羟基乙酸共聚物, 骨支架, 骨缺损, 骨修复材料, 3D 打印

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 14-1291-06

Research progress of poly (lactic-co-glycolic acid) materials in repairing bone defect // MA Kun-peng¹, LIU Dong-jiao², ZHANG Ying^{1, 2}. 1. First Clinical College, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Department of Orthopedic, General Hospital, Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou 510000, China

Abstract: With the development of bone tissue engineering, bone repair materials such as 3D printed polymer materials and biocompatible scaffolds have become a research hotspot in the restoration of bone defects. Among them, poly (lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA) has good plasticity, biocompatibility and degradability. It is widely used in the research of bone defect repair materials and is an ideal material for bone defect repair. However, its application in repairing bone defects is limited by its poor mechanical properties, lack of osteogenic properties, weak acidity of local microenvironment after degradation, etc. Therefore, it is particularly important to compound it with different materials for modification. Based on the physicochemical properties and degradation mechanism of PLGA, this paper reviews the research on its composite with drugs, biomolecules, inorganic materials and organic materials, providing reference and theoretical support for the future clinical application of this material.

Key words: PLGA, bone scaffold, bone defect, bone repair material, 3D printing

临床上因骨折、骨不连、骨肿瘤的切除导致的骨缺损较常见, 其可引发骨与关节及其周围软组织发生病理性改变, 进而导致机体器质性或功能性障碍。传统的自体骨移植虽然具有较好的组织相容性, 但存在骨供应量不足的问题, 使其临床应用受限^[1]。同种异体骨也有免疫反应和传播疾病的风险。因此, 人工合成的骨缺损修复材料受到越来越多的关注, 如脱钙骨基质、生物陶瓷、金属材料、高分子材料等^[2]。其中, 聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 作为一种极具代表性的可降解生物聚合物, 受到了研究人员的广泛关注, 以其为底物所构建

的组织工程材料已被美国食品药品监督管理局批准用于临床使用^[3]。近年来, 研究者们根据 PLGA 不同于其他传统骨修复材料的特点进行了许多有益的研究工作, 为将其应用于骨组织工程提供基础研究依据。本文将对 PLGA 应用于骨缺损修复材料的研究进展进行综述。

1 PLGA 的理化性质及降解机制

PLGA 是一种线性共聚物, 其由两种单体即乳酸 (lactic acid, LA) 和羟基乙酸 (glycolic acid, GA) 根

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100483

作者简介: 马坤鹏, 执业医师, 硕士研究生, 研究方向: 骨修复材料, (电子信箱) makunpeng99@163.com; 共同第一作者: 刘冬娇, 主管护师, 研究方向: 骨科创伤护理, (电子信箱) 523975225@qq.com

* **通信作者:** 章莹, (电话) 020-88653378, (电子信箱) zhangying_doc@aliyun.com

据不同比例聚合而成^[4]。在生物医学应用中，常用的 PLGA 的 LA : GA 比值分别为 85 : 15、75 : 25、50 : 50^[5]。PLGA 可以被多种常见的溶剂溶解，包括氯化剂、四氢呋喃、丙酮或乙酸乙酯^[6]，其在氯仿中的溶解度随 GA 含量的增加而降低^[7]。LA 侧链上的甲基使其比 GA 的疏水性更强，使得水难以渗透聚合物基体，因此，PLGA 的降解速率随着 LA : GA 比值的增加而降低，而 50 : 50 比例的 PLGA 表现出更快的降解速率^[4]。PLGA 的玻璃化转变温度在 37°C 以上，随着 LA : GA 的比例而变化，当 LA 含量或 PLGA 的分子量降低时，其玻璃化转变温度也随之降低^[8]，PLGA 的黏度与其分子量也密切相关^[9]。PLGA 可以被加工成任意大小和形状，也可以封装任意大小的生物分子，其物理性质取决于其单体的初始分子量、LA 和 GA 的比例、浸水时间和贮存温度等因素^[10]。

PLGA 的降解过程分为 4 个步骤，(1) 水化：水渗透到无定形区，破坏了范德华力和氢键，导致 Tg 降低；(2) 初始降解：共价键断裂，分子量降低；(3) 持续降解：羧基端自我催化降解，主链共价键大量断裂，导致其完整性丧失；(4) 增溶：碎片进一步裂解成分子，可溶于水环境^[4]。PLGA 具有良好的生物相容性，降解产物毒性低，最终降解产物为二氧化碳和水，并可通过机体的新陈代谢排出体外，因此，长期使用体内无蓄积^[11]。此外，PLGA 的酸性降解产物可触发其自我催化作用，加速 PLGA 的降解，使局部微环境呈弱酸性，而这种酸性环境可能会导致局部炎症反应^[12]。PLGA 的降解过程包括水化、初始降解、持续降解和增溶。

2 PLGA 在骨缺损修复材料中的应用

2.1 PLGA 与药物复合的研究

在 PLGA 微球的制备过程中，通常加入不同的药物，从而借助药物的释放来达到促进骨再生以及血管再生的作用。淫羊藿苷 (icariin, ICA) 是中草药淫羊藿的主要有效成分，可促进骨髓间充质干细胞进行成骨性的分化和成骨细胞的钙化，同时还具有良好的抗炎活性及促进血管生成的作用^[13-15]。Chen 等^[16]报道了在 3D 打印 PLGA/磷酸三钙复合支架中加入 ICA，可促进兔子的尺骨再生，结果还表明 ICA 在促进骨生成和血管生成方面具有剂量依赖性。大量饮酒、髋部外伤、大剂量糖皮质激素的应用等是引起股骨头坏死的常见病因，有研究建立了大鼠股骨头坏死模型，以 PLGA 为载体，制备了 PLGA-唑来膦酸药棒，来检验其防止大鼠股骨头坏死塌陷的效果，实验结果表明，该药棒在局部释放唑来膦酸，可使得骨内矿化程度增加、骨小梁结构显著增强，并抑制破骨细胞活性，促进成骨细胞活性，减少股骨头塌陷的发生^[17]。乔永杰等^[18]采用复乳化溶剂挥发法制备了利福平、异烟肼/PLGA 缓释微球，并通过离心震荡法制备负载该缓释微球的多孔 β -磷酸三钙支架，对成年雄性新西兰兔进行股骨下段慢性骨髓炎造模，随后植入该支架，实验结果表明，该复合材料有较好的抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌作用以及良好的成骨作用，可用于治疗感染性骨缺损。负载其他药物的 PLGA 微球，如胰岛素、槲皮素、姜黄素，也被证实可用于促进骨的形成^[19-21]。文章总结了 PLGA 复合药物的研究成果，见表 1。

表 1. PLGA 复合药物的研究

Table 1. Research on PLGA composited with drugs

| 研究作者 | 年份 | 复合药物 | 实验对象 | 制备方法 | 作用 |
|------------------------|------|------------|------|----------|---------------------|
| Chen 等 ^[16] | 2013 | ICA | 兔 | 低温快速成型法 | 促进兔尺骨缺损成骨、成血管 |
| 徐小龙等 ^[17] | 2015 | 唑来膦酸 | 大鼠 | 震荡混匀 | 促进局部骨生成，预防股骨头塌陷 |
| 乔永杰等 ^[18] | 2021 | 利福平 异烟肼 | 兔 | 复乳化溶剂挥发法 | 改善兔股骨下段慢性骨髓炎，抗菌、促成骨 |

2.2 PLGA 与生物分子复合的研究

大量研究显示，在 PLGA 微球上负载不同种类的生物分子，如柚皮苷、丝素蛋白、胰岛素样生长因子、血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 等，以发挥促进成骨、细胞增殖、血管生成等作用。柚皮苷是干姜的主要成分，具有促进间充质干细胞和成骨前体细胞成骨

分化的潜力^[22, 23]。Zhao 等^[24]通过乳化溶剂蒸发法制备了一种装载柚皮苷的 PLGA 微球，并将其粘附在丝素蛋白/羟基磷灰石支架上，细胞实验表明，该支架具有柚皮苷的缓释作用，支持骨髓间充质干细胞的附着、增殖和成骨分化，通过建立兔股骨远端骨缺损模型表明，该支架可促进骨缺损的修复。此外，有研究通过微流控技术制备了负载血管内皮生长因子的

PLGA 微球,然后在微球表面固定 BMP-2,可用于促进血管生成及骨再生^[25]。还有研究采用双乳液溶剂蒸发法制备了装载胰岛素样生长因子的 PLGA 微粒,并通过聚多巴胺将其嵌入 3D 打印的聚己内酯支架中,可用于促进软骨修复及软骨再生^[26]。

2.3 PLGA 与无机材料复合的研究

PLGA 作为一种可降解、生物相容性良好的生物材料,被广泛应用于骨缺损修复支架材料的研究,然而其力学性能和生物学性能的不匹配限制了其在骨组织工程中的应用,因此,通过将 PLGA 与无机材料复合,加强其力学机械性能、骨传导性等,可以获得性能更加优良的骨支架,常用的无机材料包括羟基磷灰石、磷酸三钙、硫酸钙、磷酸钙等。

2.3.1 PLGA 与羟基磷灰石复合的研究

羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA) 是一种无机填充材料,因其无毒、生物活性好、骨传导能力强、与天然骨矿物质相似,因而被广泛应用于骨修复材料中^[27]。且 HA 是一种碱性物质,可以中和 PLGA 在降解过程中产生的酸性物质。

Wei 等^[28]采用喷雾干燥法制备了 HA 微球,然后将不同含量的 HA 微球与 PLGA 混合,通过 3D 打印技术制备骨支架,结果表明,HA 微球掺入 PLGA 后,极大的增加了该支架的抗压强度,可显著改善支架表面培养的骨髓干细胞的黏附、增殖和成骨分化,动物实验表明,HA 含量为 45wt% 的 HA/PLGA 复合支架在体内具有最好的力学和成骨性能。该支架具有精确的三维多孔结构、较强的力学性能和与天然骨相似的成分,因此在骨缺损修复领域具有广阔的应用前景。

2.3.2 PLGA 与磷酸三钙复合的研究

在人体骨骼中,存在着大量的磷酸三钙 (Tricalcium Phosphate, TCP),其具有良好的生物降解性、生物相容性、无毒性、骨诱导性等,其降解产生的钙和磷可用于新骨的形成,是一种理想的骨修复材料。相对于 HA 材料来说,TCP 的生物吸收性更高,在体内的停留时间较短,可随着骨的再生而被逐渐吸收,在刺激骨形成后完全替代天然骨组织,因此,TCP 作为骨再生的支架材料受到了广泛的关注^[29],但其生物脆性大,因此在应用中受到一定限制,往往需要和其他材料共混,从而制备复合支架^[30]。

目前,将 PLGA 与 TCP 复合以改善材料的性能已成为一大热点,有研究制备了以肌醇六磷酸盐、 β -TCP、PLGA 为材料的骨水泥,研究人员使用小鼠胚胎成骨细胞证实了该种骨水泥无细胞毒性,随后制

作了猪的胫骨缺损模型并注入该材料,12 周后,对标本进行组织学评估,结果表明含 PLGA 的骨水泥组,其生物可吸收性增强,并有新生骨形成。该骨水泥具有良好的可注射性、抗压强度、高孔隙率,并且在体外无细胞毒性,在体内具有生物吸收性和成骨能力,因此可作为一种新型的可生物降解的膏状人工骨填充材料^[31]。Tao 等^[32]将阿司匹林与 PLGA/ β -TCP 支架联合应用,植入大鼠股骨干骺端骨缺损处,也被证实能够促进骨愈合。

2.3.3 PLGA 与其他无机材料复合的研究

如今,研究人员还将 PLGA 与其他无机材料进行复合,如硫酸钙 (calcium sulfate, CaSO_4)、磷酸钙骨水泥 (Calcium Phosphate Cement, CPC) 等。 CaSO_4 是一种商用骨移植替代材料,在骨缺损填充、组织再生等多种医学应用中有着悠久的历史,Liu 等^[33]采用 3D 打印技术制备了三维多孔 PLGA/ CaSO_4 支架,体外实验表明,该支架具有良好的生物相容性,且 CaSO_4 的加入改善了 PLGA 支架的力学性能,并可以促进小鼠胚胎成骨细胞的迁移和成骨分化,其中以 PLGA/20% CaSO_4 支架具有最佳的成骨性能,该支架在精确修复不规则骨缺损方面显示了巨大的潜力。

目前有较多研究集中在单独使用 PLGA 或 CPC 作为药物缓释载体,而叶向阳等^[34]通过复乳溶剂挥发法制备了利福平-PLGA 微球,并将该微球与 CPC 相复合,制备出了载有利福平-PLGA 微球的多孔 CPC。该实验表明,利福平-PLGA 微球不仅可显著提高该骨水泥的孔隙率以促进其降解,而且微球降解形成的互相连通的大孔隙也能显著提高骨细胞的长入率,同时,与 CPC 复合后,利福平药物能够更好的缓释,并在结核病灶局部能较长时间的维持有效药物浓度,有望达到有效降低骨结核术后复发率的目的,可用于结核性骨缺损的修复。文章总结了 PLGA 复合无机材料的研究成果,见表 2。

2.4 PLGA 与有机材料复合的研究

PLGA 除了与药物、生物分子、无机材料复合外,还可以与一些有机材料相复合,如:壳聚糖、明胶、透明质酸和水凝胶等。

天然生物有机材料壳聚糖、明胶、透明质酸可以维持细胞的分化和增殖,但其降解速度过快,机械稳定性差,因此,将这些材料与具有良好生物降解性的 PLGA 相复合,制作出一种具有与软骨基质相似物理结构和化学成分的支架,可维持软骨细胞的增殖和分化,使再生软骨具有正常的生理功能和机械强度,Tan 等^[35]制作了一种 PLGA/明胶/壳聚糖/透明质酸材

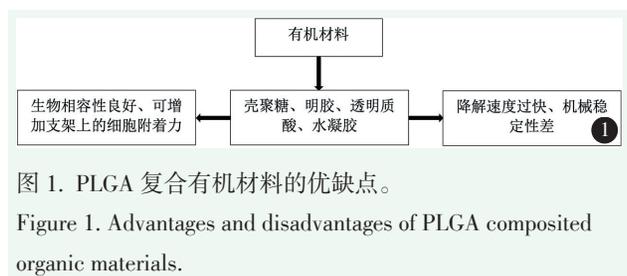
料, 体外软骨细胞培养发现, 含 50%PLGA 微球的材料具备更好的细胞附着力及更好的物理性能和生物相容性, 能够促进软骨细胞生长。

表 2. PLGA 复合无机材料的研究

Table 2. Research on PLGA composited inorganic materials

| 材料 | 作者 | 年份 | 研究结果和意义 |
|-------------------|------------------------|------|--|
| HA | Wei 等 ^[28] | 2022 | 通过 3D 打印制备 HA 含量不同的 HA/PLGA 支架, 当 HA 含量为 45wt%时, 其支架抗压强度最高, 且 HA 微球的加入可显著改善骨髓间充质干细胞的黏附、增殖、成骨分化并促进体内成骨 |
| TCP | Ando 等 ^[31] | 2021 | 研究制备了以肌醇六磷酸盐、β-TCP、PLGA 为材料的骨水泥, 通过小鼠胚胎成骨细胞前体细胞证实了该材料无细胞毒性。在猪胫骨钻孔并注入该材料, 结果表明含 PLGA 颗粒的肌醇六磷酸盐/β-TCP 骨水泥具备良好的生物吸收和成骨能力 |
| CaSO ₄ | Liu 等 ^[33] | 2022 | 通过 3D 打印技术制备了三维多孔 PLGA/CaSO ₄ 支架, CaSO ₄ 的加入不仅增强了支架的力学性能, 而且还能显著促进小鼠胚胎成骨细胞前体细胞在支架中的迁移和成骨。其中以 PLGA/20%CaSO ₄ 支架具备最佳的成骨性能 |
| CPC | 叶向阳等 ^[34] | 2010 | 研究制备了载有利福平-PLGA 微球的多孔 CPC, 该材料使得利福平药物能更好地缓释, 在结核病灶局部能长时间维持有效的抗结核药物浓度, 可用于结核性骨缺损的修复与重建 |

Wang 等^[36] 制备了一种联合骨形态发生蛋白-9 (bone morphogenetic protein-9, BMP-9) 和 P-15 多肽水凝胶的 PLGA 支架, 实验表明, 含 2%多肽水凝胶组支架对骨髓间充质干细胞分化的促进作用最为明显, 也具有更好的骨缺损修复能力。PLGA 联合 BMP-9 和 P-15 多肽水凝胶表现出了良好的生物力学性能, 可修复家兔的骨缺损, 值得进一步临床研究。PLGA 复合有机材料的优缺点如图 1 所示。



3 讨论

PLGA 作为骨缺损修复材料制备的关键化合物, 具有良好的降解性、生物相容性和可塑性, 这使得 PLGA 在骨组织工程中的应用具有各种优势。且其最终降解产物为二氧化碳和水, 通过各种体内外实验证明, 其不会对细胞或机体产生毒害作用, 这种良好的降解性和生物相容性是其作为可植入材料的基础, 其优良的可塑性也能使得研究者制备出契合骨缺损形状和大小支架, 因此, PLGA 被广泛应用于骨缺损修复材料的制备。尽管如此, PLGA 的应用仍然存在一

些问题, 包括 PLGA 降解会导致局部微环境呈弱酸性、生物分子和药物的突释、降解时间与新骨形成不平衡、生产过程复杂、造价昂贵等问题。因此, PLGA 在骨缺损修复材料中的应用还需要进一步研究, 为将来进行临床转化、大量投入临床使用奠定实验基础和理论支撑。

参考文献

- [1] Goto K, Naito K, Sugiyama Y, et al. Corrective osteotomy with autogenous bone graft with callus after malunion of distal radius fracture [J]. *J Hand Surg Asian Pac Vol*, 2018, 23 (4): 571-576. DOI: 10.1142/s2424835518720323.
- [2] 周思佳, 姜文学, 尤佳. 骨缺损修复材料:现状与需求和未来 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22 (14): 2251-2258. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0754.
Zhou SJ, Jiang WX, You J. Repair materials for bone defects: present status, needs and future developments [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2018, 22 (14): 2251-2258. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0754.
- [3] Guimarães PP, Oliveira SR, De Castro Rodrigues G, et al. Development of sulfadiazine-decorated PLGA nanoparticles loaded with 5-fluorouracil and cell viability [J]. *Molecules*, 2015, 20 (1): 879-899. DOI: 10.3390/molecules20010879.
- [4] Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, et al. An overview of poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) -based biomaterials for bone tissue engineering [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (3): 3640-3659. DOI: 10.3390/ijms15033640.
- [5] Jin S, Xia X, Huang J, et al. Recent advances in PLGA-based biomaterials for bone tissue regeneration [J]. *Acta Biomater*, 2021, 127: 56-79. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.03.067.

- [6] Makadia HK, Siegel SJ. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier [J]. *Polymers (Basel)*, 2011, 3 (3) : 1377-1397. DOI: 10.3390/polym3031377.
- [7] Gao Q, Lan P, Shao H, et al. Direct synthesis with melt polycondensation and microstructure analysis of poly (L-lactic acid-co-glycolic acid) [J]. *Polymer J*, 2002, 34 (11) : 786-793. DOI: 10.1295/polymj.34.786.
- [8] Park P, Jonnalagadda S. Predictors of glass transition in the biodegradable poly-lactide and poly-lactide-co-glycolide polymers [J]. *J Appl Polymer Sci*, 2006, 100 (3) : 1983-1987. DOI: 10.1002/app.22135.
- [9] Kapoor DN, Bhatia A, Kaur R, et al. PLGA: a unique polymer for drug delivery [J]. *Ther Deliv*, 2015, 6 (1) : 41-58. DOI: 10.4155/tde.14.91.
- [10] Houchin ML, Topp EM. Physical properties of PLGA films during polymer degradation [J]. *J Appl Polymer Sci*, 2009, 114 (5) : 2848-2854. DOI: 10.1002/app.30813.
- [11] Lee ES, Park KH, Park IS, et al. Glycol chitosan as a stabilizer for protein encapsulated into poly (lactide-co-glycolide) microparticle [J]. *Int J Pharm*, 2007, 338 (1-2) : 310-316. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.02.008.
- [12] Go EJ, Kang EY, Lee SK, et al. An osteoconductive PLGA scaffold with bioactive β -TCP and anti-inflammatory Mg (OH) (2) to improve in vivo bone regeneration [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8 (3) : 937-948. DOI: 10.1039/c9bm01864f.
- [13] Gürbüz K, Yerer MB, Gürbüz P, et al. Icarin promotes early and late stages of fracture healing in rats [J]. *Ekleml Hastalik Cerrahisi*, 2019, 30 (3) : 282-288. DOI: 10.5606/ehc.2019.66796.
- [14] Cao H, Zhang Y, Qian W, et al. Effect of icaritin on fracture healing in an ovariectomized rat model of osteoporosis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13 (5) : 2399-2404. DOI: 10.3892/etm.2017.4233.
- [15] 瞿慧, 范颖, 蒋宁, 等. 淫羊藿次苷 I 及淫羊藿次苷 II 通过 BMP/Runx2/Osx 信号通路促进大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的实验研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25 (5) : 690-695. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2019.05.022.
- Zi H, Fan Y, Jiang N, et al. The study of Icariside I and Icariside II on promoting osteogenic differentiation by BMSCThrough BMP/Runx2/Osx signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2019, 25 (5) : 690-695. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2019.05.022.
- [16] Chen SH, Lei M, Xie XH, et al. PLGA/TCP composite scaffold incorporating bioactive phytomolecule icaritin for enhancement of bone defect repair in rabbits [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9 (5) : 6711-6722. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.01.024.
- [17] 徐小龙, 苟文龙, 王程, 等. 局部应用唑来膦酸预防股骨头坏死塌陷 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23 (9) : 844-849. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2015.09.17.
- Xu XL, Gou WL, Wang C, et al. Prevention of femoral head collapse due to osteonecrosis in rats by local delivery of zoledronate via polylactic-co-glycolic acid [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2015, 23 (9) : 844-849. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2015.09.17.
- [18] 乔永杰, 张吕丹, 李旭升, 等. β -磷酸三钙填充载药微球治疗兔感染性骨缺损 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (11) : 1013-1018. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.11.12.
- Qiao YJ, Zhang LD, Li XS, et al. β -tricalcium phosphate filled with drug-loaded microspheres for the treatment of infectious bone defects in rabbits [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (11) : 1013-1018. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.11.12.
- [19] Wang X, Wang L, Qi F, et al. The effect of a single injection of uniform-sized insulin-loaded PLGA microspheres on peri-implant bone formation [J]. *RSC Adv*, 2018, 8 (70) : 40417-40425. DOI: 10.1039/c8ra08505f.
- [20] Lee H, Nguyen TT, Kim M, et al. The effects of biodegradable poly (lactic-co-glycolic acid)-based microspheres loaded with quercetin on stemness, viability and osteogenic differentiation potential of stem cell spheroids [J]. *J Periodont Res*, 2018, 53 (5) : 801-815. DOI: 10.1111/jre.12569.
- [21] Li Y, Zhang ZZ. Sustained curcumin release from PLGA microspheres improves bone formation under diabetic conditions by inhibiting the reactive oxygen species production [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1453-1466. DOI: 10.2147/dddt.S154334.
- [22] Wang H, Li C, Li J, et al. Naringin enhances osteogenic differentiation through the activation of ERK signaling in human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20 (4) : 408-414. DOI: 10.22038/ijbms.2017.8582.
- [23] Yu GY, Zheng GZ, Chang B, et al. Naringin stimulates osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells via activation of the notch signaling pathway [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 7130653. DOI: 10.1155/2016/7130653.
- [24] Zhao ZH, Ma XL, Ma JX, et al. Sustained release of naringin from silk-fibroin-nanohydroxyapatite scaffold for the enhancement of bone regeneration [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 13: 100206. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100206.
- [25] Dashtimoghdam E, Fahimipour F, Tongas N, et al. Microfluidic fabrication of microcarriers with sequential delivery of VEGF and BMP-2 for bone regeneration [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) : 11764. DOI: 10.1038/s41598-020-68221-w.
- [26] Wei P, Xu Y, Gu Y, et al. IGF-1-releasing PLGA nanoparticles modified 3D printed PCL scaffolds for cartilage tissue engineering [J]. *Drug Deliv*, 2020, 27 (1) : 1106-1114. DOI: 10.1080/10717544.2020.1797239.
- [27] LiJ, Zhang, AND, et al. Nanotechnology and nanomaterials: Promises for improved tissue regeneration [J]. *Nano Today*, 2009, 4 (1) : 66-80. DOI: 10.1016/j.nantod.2008.10.014.
- [28] Wei J, Yan Y, Gao J, et al. 3D-printed hydroxyapatite microspheres reinforced PLGA scaffolds for bone regeneration [J]. *Biomater Adv*, 2022, 133: 112618. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112618.
- [29] Kamitakahara M, Ohtsuki C, Miyazaki T. Review paper: behavior of ceramic biomaterials derived from tricalcium phosphate in physiological condition [J]. *J Biomater Appl*, 2008, 23 (3) : 197-212. DOI: 10.1177/0885328208096798.

- [30] Dorozhkin SV. Bioceramics of calcium orthophosphates [J]. *Biomaterials*, 2010, 31 (7): 1465–1485. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.11.050.
- [31] Ando A, Kamikura M, Takeoka Y, et al. Bioresorbable porous β -tricalcium phosphate chelate-setting cements with poly (lactic-co-glycolic acid) particles as pore-forming agent: fabrication, material properties, cytotoxicity, and in vivo evaluation [J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2021, 22 (1): 511–521. DOI: 10.1080/14686996.2021.1936628.
- [32] Tao ZS, Wu XJ, ZHou WS, et al. Local administration of aspirin with β -tricalcium phosphate/poly-lactic-co-glycolic acid (β -TCP/PLGA) could enhance osteoporotic bone regeneration [J]. *J Bone Miner Metab*, 2019, 37 (6): 1026–1035. DOI: 10.1007/s00774-019-01008-w.
- [33] Liu T, Li Z, Zhao L, et al. Customized design 3D printed PLGA/calcium sulfate scaffold enhances mechanical and biological properties for bone regeneration [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 874931. DOI: 10.3389/fbioe.2022.874931.
- [34] 叶向阳, 甄平, 李晓飞, 等. 新型抗结核多孔磷酸钙骨水泥缓释载体的制备与性能研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2010, 18 (23): 1981–1986.
- Ye XY, Zhen P, Li XF, et al. Study on preparation and properties of novel anti-TB porous calcium phosphate cement [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2010, 18 (23): 1981–1986.
- [35] Tan H, Wu J, Lao L, et al. Gelatin/chitosan/hyaluronan scaffold integrated with PLGA microspheres for cartilage tissue engineering [J]. *Acta Biomater*, 2009, 5 (1): 328–337. DOI: 10.1016/j.actbio.2008.07.030.
- [36] Wang X, Chen W, Chen Z, et al. Preparation of 3D printing PLGA scaffold with BMP-9 and P-15 peptide hydrogel and its application in the treatment of bone defects in rabbits [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 1081957. DOI: 10.1155/2022/1081957.
- (收稿: 2023-07-08 修回: 2024-01-22)
(同行评议专家: 陈滨, 李松建, 吴文)
(本文编辑: 宁桦)

读者·作者·编者

本刊网站新增骨关节健康教育版块

本刊网站作为杂志的重要传播平台，一直致力于促进专业学术进步。同时，我们还承担着社会责任。为更好地将本刊资源服务于新时代社会主义建设事业，服务于全民健康，近期，本刊网站将新增骨关节健康教育版块，以促进全民自我健康管理，养成科学生活习惯，科学健身运动，预防和减少骨关节损伤和疾病，理性就医。

新版块主要由骨关节健康视频和小贴士组成，我们将采用生动、直观的视频和短文形式，通过形象化展示和简洁明快的语言，使得复杂的医学概念和知识易于被公众理解和接受，从而了解如何正确地进行骨关节保健，享受更健康、更舒适的生活。

我们诚挚邀请各位骨科同仁积极参与此版块的建设，贡献您的体验与经历，只有广大同行专家的热心参与，新版块才能持续发展。我们也诚挚期待公众提出宝贵的意见和建议，只有大家的参与和支持，才能引起更多的关注和共鸣，使这个新的版块真正发挥其价值和意义，起到更好的传播效果。

感谢您的关注和支持，让我们一起为健康中国贡献力量。

敬请关注《中国矫形外科杂志》网站，<http://jxwk.ijournal.cn>

《中国矫形外科杂志》编辑部

2024年2月4日