

## · 基础研究 ·

新型复合人工骨的生物相容和成骨性能研究<sup>△</sup>孙佳培<sup>1,2</sup>, 杜建<sup>2</sup>, 彭伟<sup>1\*</sup>

(1. 中国人民解放军总医院第四医学中心骨科医学部, 北京 100142; 2. 河北北方学院, 河北张家口 075132)

**摘要:** [目的] 探讨脱细胞骨基质/磷酸钙/半水硫酸钙 (ACBM/CPC/CSH) 复合人工骨材料的生物相容性及成骨性能。[方法] 物理混合法合成 ACBM/CPC/CSH 复合人工骨材料, 制备材料浸提液, 用于急性、亚急性毒理、热原和表皮刺激实验。材料肌肉埋植实验, 第 7、14 和 21 d 取材组织病理学检查, 观察肌肉炎症反应; 第 14 d 取材行流式细胞检查, 观察血液与组织 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞含量变化, CCK-8 法检测细胞毒性。建立大鼠股骨髁骨缺损模型, 分别植入 ACBM/CPC/CSH 骨材料组 (材料组)、磷酸钙/半水硫酸钙 (CPC/CSH) (对照组) 和不植任何材料 (空白组), 观察成骨情况。[结果] 浸提液未引起小鼠急性与亚急性毒理反应, 体重变化差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。热原实验体温正常。表皮注射实验 72 h 内皮肤未出现红斑。肌肉埋植实验, 第 7 d 肌肉组织有轻微炎症反应, 21 d 炎症消失; 第 14 d 流式细胞学检查, 材料组、对照组和空白组外周血 CD4<sup>+</sup> [(9.6±1.8) vs (10.1±1.2) vs (10.7±1.4),  $P=0.470$ ], CD8<sup>+</sup> [(9.5±1.1) vs (10.3±1.8) vs (10.5±1.7),  $P=0.249$ ]; 脾脏 CD4<sup>+</sup> [(18.1±1.5) vs (17.2±7.3) vs (17.5±1.0),  $P=0.195$ ], CD8<sup>+</sup> [(8.8±7.2) vs (7.7±7.6) vs (7.8±7.2),  $P=0.359$ ] 淋巴细胞含量差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。X 线片与 Micro-CT 结果显示, 各组骨缺损均有不同程度修复, ACBM/CPC/CSH 骨材料修复效果最佳。[结论] ACBM/CPC/CSH 复合人工骨材料具有良好的生物相容性和体内成骨性能, 有利于不规则骨缺损的修补。

**关键词:** 脱细胞骨基质, 复合材料, 骨缺损, 生物相容性, 成骨性

中图分类号: R318

文献标志码: A

文章编号: 1005-8478 (2024) 15-1403-08

**Biocompatibility and osteogenic properties of a novel composited artificial bone // SUN Jia-pei<sup>1,2</sup>, DU Jian<sup>2</sup>, PENG Wei<sup>1</sup>. 1. Senior Department of Orthopaedics, The Fourth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100142, China; 2. Hebei North University, Zhangjiakou 075132, China**

**Abstract: [Objective]** To investigate the biocompatibility and osteogenic properties of acellular bone matrix/calcium phosphate/calcium sulfate hemihydrate (ACBM/CPC/CSH) composite artificial bone. **[Methods]** ACBM/CPC/CSH composite was synthesized by physical mixing method, and the material extract was prepared for acute and subacute toxicity, pyrogen and epidermal irritation tests. The material was implanted in the muscle and histopathological examination was performed on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>d</sup> to observe the inflammatory reaction of the muscle. On the 14<sup>th</sup> day, flow cytometry was taken to observe the changes of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>T lymphocyte content in blood and tissues, and the cytotoxicity was detected by CCK-8 method. Bone defect model was established in the rat femoral condyle, and the bone formation was observed by X-ray and CT after implantation of ACBM/CPC/CSH group (material group), calcium phosphate/calcium sulfate hemihydrate (CPC/CSH) group (control group) and no material implantation (blank group). **[Results]** The extract did not cause acute or subacute toxicity in mice, and there was no significant difference in body weight ( $P>0.05$ ). In the pyrogen test, the body temperature remained normal. Skin erythema did not appear within 72 h after epidermal injection. In the muscle implantation experiment, there was slight inflammation in the muscle tissue on the 7<sup>th</sup> day, and the inflammation disappeared on the 21<sup>st</sup> day. As results of flow cytometry on the 14<sup>th</sup> day, there were no significant differences among the three groups in terms of the peripheral blood lymphocyte content of CD4<sup>+</sup> [(9.6±1.8) vs (10.1±1.2) vs (10.7±1.4),  $P=0.470$ ], CD8<sup>+</sup> [(9.5±1.1) vs (10.3±1.8) vs (10.5±1.7),  $P=0.249$ ], as well as the spleen CD4<sup>+</sup> [(18.1±1.5) vs (17.2±7.3) vs (17.5±1.0),  $P=0.195$ ], and CD8<sup>+</sup> [(8.8±7.2) vs (7.7±7.6) vs (7.8±7.2),  $P=0.359$ ]. The X-ray and Micro-CT images showed that bone defects in all groups were repaired to different degrees, and ACBM/CPC/CSH bone materials had the best repair effect. **[Conclusion]** The ACBM/CPC/CSH composite artificial bone material has good biocompatibility and in vivo osteogenic properties, which is beneficial to the repair of irregular bone defects.

**Key words:** acellular bone matrix, composite material, bone defect, biocompatibility, osteogenesis

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110002

△基金项目:军队医学科技青年培育计划(孵化)项目(编号:21QNYPY117)

作者简介:孙佳培,硕士研究生,研究方向:人工骨材料修补骨缺损,(电子信箱)756871423@qq.com

\*通信作者:彭伟,(电子信箱)pengwei129@126.com

随着骨缺损疾病的不断增多,骨缺损修复材料的制备成为目前研究热点之一。据统计,全球每年约有两千万骨缺损患者需要接受修复治疗<sup>[1]</sup>,其中不同创伤机制导致的各种不规则骨缺损占大多数,虽不影响功能状态,但为追求完美基本会选择矫正整形治疗。目前,国内外的研究通常将自体骨移植和同种异体骨移植视为治疗骨缺损的首选方法<sup>[2-3]</sup>。然而,这种方法仍存在局限性,例如,自体骨移植在取自体骨的同时,必然会对身体造成一定程度的损害;同种异体骨移植可能会诱发机体免疫排斥反应,失败率高达10%~50%,主要表现为移植骨的延迟愈合、不完全愈合和疲劳性骨折等<sup>[4,5]</sup>。

近期人工合成生物材料替代传统骨移植的方法,引起了广泛的关注<sup>[6]</sup>。为了解决既不伤害自身,又能解决不规则缺损修复与移植骨免疫排斥性的难题,笔者开发了一种新型可塑性骨移植复合材料,以脱细胞骨基质(acellular bone matrix, ACBM)为核心,空隙填充可注射性磷酸钙水泥(calcium phosphate cement, CPC)和半水硫酸钙(calcium sulfate hemihydrate, CSH)的脱细胞骨基质/磷酸钙/半水硫酸钙(ACBM/CPC/CSH)复合人工骨材料<sup>[7,8]</sup>。研究表明,ACBM有助于细胞和生长因子的附着,并能有效降低疾病传播的风险,本团队使用牛股骨远端干骺松质骨制备ACBM,其附着率可高达62.4%<sup>[9-12]</sup>。此外,CPC与CSH两种材料具有良好的生物相容性、骨传导性和可注射性等优点,被广泛用于骨缺损修复材料的制备中,并且两者被认为是最有潜力的临床骨修复材料<sup>[13-15]</sup>。

本研究前期已经针对ACBM/CPC/CSH复合人工骨材料的理化性能进行检测,结果表明,材料固化后具备良好的力学性能与缺损填充度,可满足对不规则骨缺损修补的材料要求<sup>[16]</sup>。为进一步明确性质,笔者开展了一系列体外与体内实验,以完善ACBM/CPC/CSH骨材料生物相容性和成骨性检查,为不规则骨缺损的治疗提供新的可能性和选择。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

新西兰大白兔、SD大鼠和C57小鼠由北京斯贝福生物科技有限公司提供,所有动物实验均经中国人民解放军总医院第八医学中心伦理委员会批准。

### 1.2 ACBM/CPC/CSH骨材料制备

研究材料的制备过程本团队前期已经详细论述,具体要求参见参考文献<sup>[16-19]</sup>。

### 1.3 体内实验

#### 1.3.1 毒理实验

依据国标GB15193.3—2014与GB15193.22—2014设计实验。(1)急性毒理实验:选取C57小鼠20只,体重(20±2)g,雌雄参半,均分浸提液组和生理盐水组,灌胃给药,剂量标准10.0g/kg。第24、48和72h观察小鼠饮食状况并记录体重;(2)亚急性毒理实验:分组与给药方式同上,连续灌胃28d,给药期间观察动物生命体征等。第28d取心、肝、脾和肾进行组织病理学检查。

#### 1.3.2 热原实验

新西兰大白兔5只,体重2.0~2.5kg,雌雄不限,雌兔未孕。连续记录体温3d,选取体温变化稳定的3只进行实验。随机编号1、2、3号兔,记录正常体温,浸提液耳缘静脉注射(10ml/kg),测定30min、8、24、48和72h体温数值。衡量标准:72h内,3只兔体温升高均低于0.6℃,且升高总和低于1.3℃,表明该实验材料无热原物质。

#### 1.3.3 表皮注射实验

选取3只无皮肤病新西兰大白兔,剃除脊柱两侧被毛,碘伏消毒。在指定区域注射浸提液、生理盐水和40%酒精,观察即刻、24、48和72h各注射部位的红斑和水肿情况。依据国标GB/T21604—2022标准进行评分,并计算皮肤刺激分级。

#### 1.3.4 炎症和免疫排斥实验

肌肉埋植实验:选取25只C57小鼠,体重(20±2)g。炎症反应实验10只;免疫排斥实验15只,随机均分为3组,ACBM/CPC/CSH骨材料组(材料组)、同种异体骨组(对照组)和空白假手术组(空白组)。1%戊巴比妥钠腹腔麻醉小鼠,俯卧位固定,将材料植入大腿股后群肌袋中逐层缝合。第7、14和21d肌肉组织取材HE染色,进行组织炎症分级。第14d三组小鼠取材外周血和脾脏进行流式细胞学检查,观察CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>含量变化。

#### 1.3.5 成骨实验

选取SPF级SD大鼠36只(6周龄,200~220g),随机均分3组,每组12只,材料组植入ACBM/CPC/CSH和对照组植入CPC/CSH骨材料,空白组不填充材料。2%戊巴比妥钠(0.2ml/100g)腹腔麻醉大鼠,碘伏消毒,充分暴露大鼠股骨远端,利用颅骨钻在大鼠股骨外侧髁制备骨缺损2mm×3mm。分别植入ACBM/CPC/CSH骨材料(材料组)、磷酸钙/半水硫酸钙(CPC/CSH)(对照组)和缺损中不植入任何材料(空白组)。术后第1、2和4周X射线检查



评估缺损部位成骨情况，第 8 周股骨取材进行 Micro-CT 观察分析。

#### 1.4 体外细胞毒性实验

制备脾淋巴细胞悬液，稀释为  $2 \times 10^4$  个/ml 浓度，设立材料组（10%ACBM 浸提液+脾淋巴细胞悬液的 RPMI1640+20%胎牛血清）、对照组（脾淋巴细胞悬液的 RPMI1640+20%胎牛血清）和空白组（脾淋巴细胞悬液的 RPMI1640，不加胎牛血清），每组重复 10 孔。在 37℃、5%CO<sub>2</sub> 细胞培养箱培养 72 h，加入 CCK-8 试剂继续培养 1~4 h，多功能酶标仪上机检测每孔吸光度。

#### 1.5 统计学方法

采用 GraphPad.Prism.9.0 软件进行统计学分析，计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示，多组数据采用独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 为差异存在统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 体内实验

#### 2.1.1 毒理实验

两组小鼠在注射后 24、48 和 72 h 体重变化差异

无统计学意义 (*P*>0.05) (表 1)，且未出现死亡昏迷、呼吸困难和四肢活动受限等现象，结果表明，该材料不会引起小鼠全身急性毒理反应。

亚急性毒理实验，两组实验小鼠生命体征良好，未发生死亡和昏迷。实验结束对小鼠心、肝、脾和肾进行组织病理学检查，生理盐水组箭头所示肾小球囊壁轻微增厚 (图 1)，其余均正常。结果表明该材料不会引起小鼠亚急性毒理实验。

表 1. 两组急性毒理实验小鼠体重 (g,  $\bar{x} \pm s$ ) 与比较  
Table 1. Body weight of mice in acute toxicology experiments (g,  $\bar{x} \pm s$ )

时间 (h)	浸提液组 (n=20)	生理盐水组 (n=20)	<i>P</i> 值
0	20.2±0.3	20.2±0.5	0.695
24	20.9±0.3	21.1±0.5	0.163
48	21.9±0.3	22.1±0.4	0.478
72	22.8±0.4	22.9±0.5	0.603

#### 2.1.2 热原实验

浸提液耳缘静脉注射，兔体温升高均低于 0.6℃，且升高总和低于 1.3℃，见表 2，热原反应阴性。

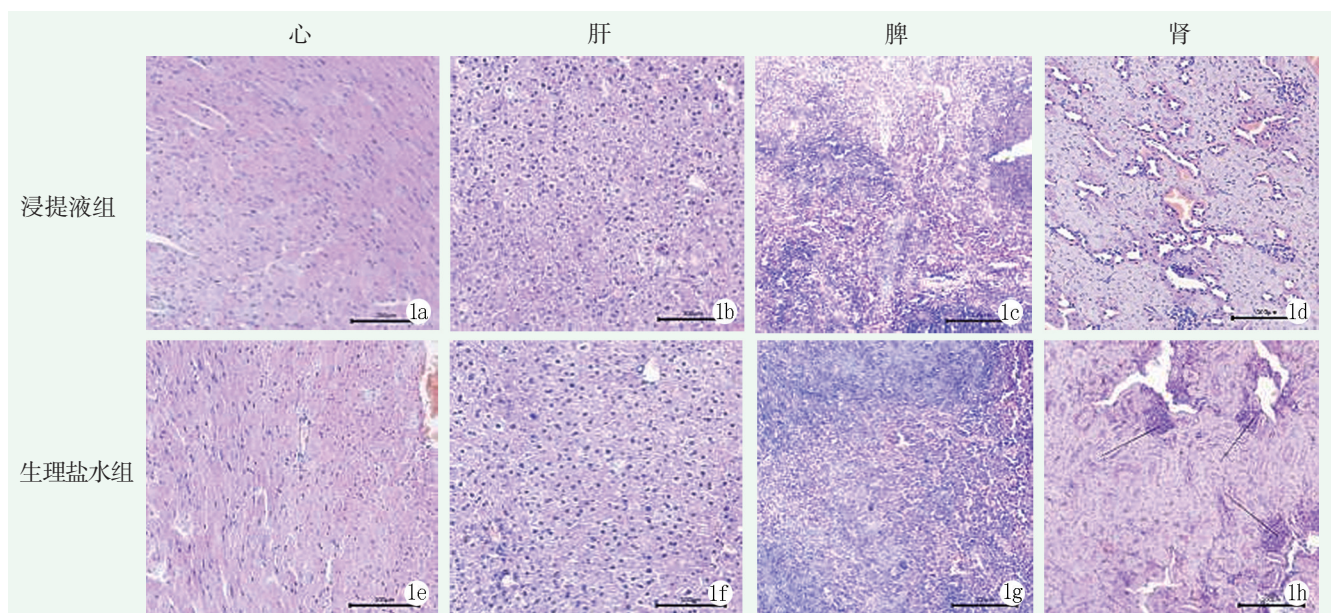


图 1. 亚急性毒理试验组织学观察 (HE,  $\times 200$ , 标尺=100  $\mu\text{m}$ )。1a~1d: 浸提液组; 1e~1h: 生理盐水组; 两组 HE 染色均未见明显病理改变，肾脏肾小球囊壁稍增厚。

Figure 1. Histological observation of subacute toxicological test (HE,  $\times 200$ , scale=100  $\mu\text{m}$ ). 1a~1d: The extract group; 1e~1h: The normal saline group; HE staining showed no significant pathological changes found in both groups, and a slight thickening of the glomerular capsule wall of the kidney was seen.

#### 2.1.3 表皮注射实验

注射浸提液与生理盐水处皮肤均未出现红斑或水肿，原发性刺激指数评分约 0.3，均<0.5，刺

激强度为无刺激性 (表 3)，注射部位表现 (图 2)。

表 2. 热原试验兔体温  
Table 2. Body temperature of pyrogen test rabbits

动物编号	正常体温 (°C)	注射后 (h)					升温 (°C)	升温总和 (°C)
		0.5	8	24	48	72		
1	39.2	39.5	39.6	39.2	39.0	39.3	0.4	0.5
2	39.0	39.0	39.9	39.0	38.7	38.8	0	0.5
3	39.4	39.2	39.5	39.4	38.9	39.1	0.1	0.5

注：浸提液注射后体温下降，升温记为 0°C。升温低于 0.6°C，且升温总和低于 1.3°C，表明该材料检测合格。

Note: The body temperature dropped after injection of the extract solution, and the temperature rise was recorded as 0°C. The temperature rise is lower than 0.6°C, and the total temperature rise is lower than 1.3°C, indicating that the material passes the test.

表 3. 表皮注射实验刺激评分  
Table 3. Stimulation score of epidermal injection experiment

材料	动物数	原发性刺激记分				原发性刺激指数
		即刻	24 h	48 h	72 h	
实验材料浸提液	3	0	0	0	0.3	0.3
生理盐水	3	0	0	0.3	0.3	0.3
40%酒精	3	0	0.3	0.2	2.7	2.7

注：<0.5 无刺激性；0.5~<2.0 轻刺激；2.0~<6.0 中等刺激；6.0~8.0 强刺激。

Note: <0.5 is non-irritating; 0.5~<2.0 is lightly irritating; 2.0~<6.0 is moderately irritating; 6.0~8.0 is strongly irritating.

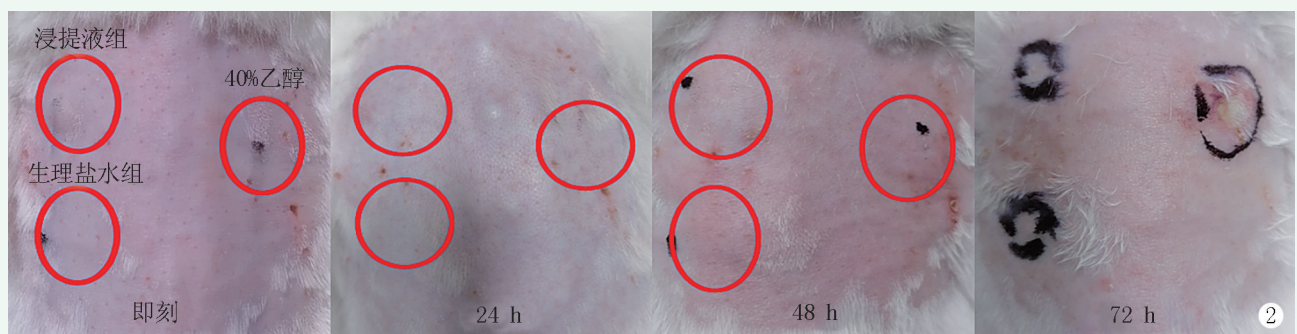


图 2. 表皮注射实验兔皮肤变化。

Figure 2. Skin changes of rabbits in epidermal injection test.

#### 2.1.4 炎症和免疫排斥实验

炎症分级：肉眼观小鼠手术处皮肤无红肿变化，第 7 d 病理学观察有轻微炎性反应，第 21 d 未见炎性细胞浸润，炎性反应彻底消失（图 3）。

免疫排斥实验：第 14 d 取材外周血和脾脏样本，进行流式细胞学检查，结果见表 4，材料组与另外两组外周血和组织的 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞含量差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，该实验材料不会引起免疫排斥反应。

#### 2.1.5 成骨实验

分别植入 ACBM/CPC/CSH 骨材料（材料组）、磷酸钙/半水硫酸钙（CPC/CSH）（对照组）和缺损中不植入任何材料（空白组）。X 射线观察见图 4。材料组第 1 周可见骨缺损和骨移植材料，第 2、4 周材料中心连续骨痂出现，缺损修补面模糊，边缘锐利性下降，第 4

周更加明显，骨髓腔通畅，边缘骨密度升高，骨化程度进一步增强。而对照组的空白组成骨差。

第 8 周进行 Micro-CT 整体、轴位和冠状位检查。结果显示，材料组未见骨缺损轮廓，缺损基本愈合，仅在冠状位可见少量疑似残留材料的密度增高影，骨小梁呈向心性生长排列；对照组和空白组三种观察面缺损区域较明显，影像观察可见缺损凹陷。

#### 2.2 体外细胞毒性实验

浸提液对小鼠淋巴细胞增殖无明显抑制，细胞生长情况良好。材料组和对照组之间吸光度（OD 值） $[(0.170\pm 0.008) vs (0.168\pm 0.008), P=0.646]$  差异无统计学意义，但是，材料组 OD 值显著大于空白组  $[(0.170\pm 0.008) vs (0.134\pm 0.004), P<0.001]$ 。

### 3 讨论



本团队前期的研究以 ACBM 为主体，可注射性 CPC/CSH 复合材料以注射填充的形式，成功制备了一种 ACBM/CPC/CSH 新型复合人工骨材料。这种复合材料具有较高的可塑性，适用于不规则骨缺损的修复，提高缺损填充度，且具备出色的理化性能<sup>[16]</sup>。为进一步探讨 ACBM/CPC/CSH 复合材料的生物相容性和成骨性能，本团队进行了一系列实验。其中 CPC、CSH 复合材料本身的比例复合，形成了具有良

好孔隙率和降解性能的 CPC/CSH 复合材料<sup>[19]</sup>。CPC 是通过酸性和碱性磷酸钙水合反应制得，其本身已经具有出色的生物相容性和较好的成骨诱导性<sup>[20, 21]</sup>，同时利用 CPC/CSH 的可注射特性来填充制备材料本身，固化反应产生的热量相对较低，固化放热性能优于临床传统意义上的聚甲基丙烯酸甲酯（polymethyl methacrylate, PMMA）骨水泥，对周边组织损伤较小<sup>[22]</sup>，这一材料创新为研究的临床应用提供可行性。

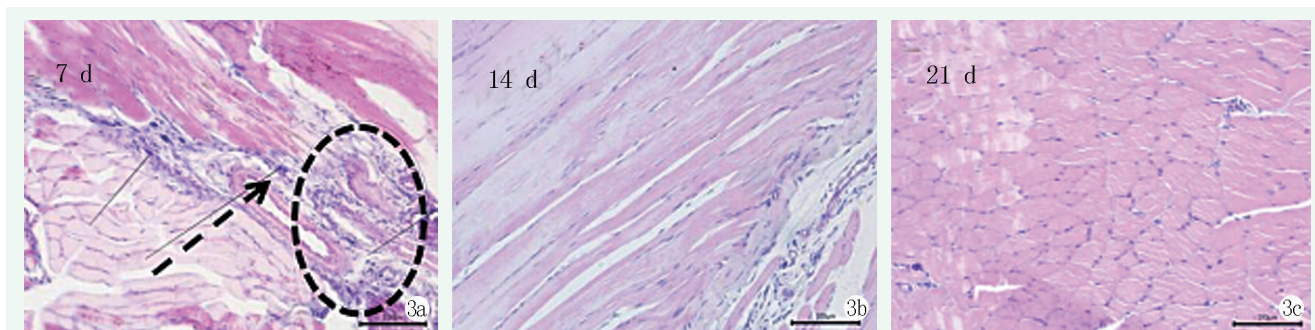


图 3. 炎症分级 (HE, ×200, 标尺 100 μm)。3a: 植入后 7 d, 圆圈内见少量肌纤维断裂, 炎症分级 2 级; 3b, 3c: 植入后第 14、21 d, 肌纤维分布均匀, 炎症分级 0 级。

Figure 3. inflammatory classification (HE, ×200, scale bar=100 μm). 3a: Seven days after implantation small number of broken muscle fibers were seen within the the circles area, and was marked as grade 2 inflammation; 3b, 3c: Fourteen and 21 days, the muscle fibers were evenly distributed, and were marked as grade 0 inflammation.

表 4. 免疫排斥实验 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>含量变化 ( $\bar{x} \pm s$ , n=5, %)

Table 4. Changes in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> contents in immune rejection experiments ( $\bar{x} \pm s$ , n=5, %)

组别	材料组 (n=5)	对照组 (n=5)	空白组 (n=5)	P 值
外周血 CD4 <sup>+</sup>	9.6±1.8	10.1±1.2	10.7±1.4	0.470
外周血 CD8 <sup>+</sup>	9.5±1.1	10.3±1.8	10.5±1.7	0.249
脾脏 CD4 <sup>+</sup>	18.1±1.5	17.2±7.3	17.5±1.0	0.195
脾脏 CD8 <sup>+</sup>	8.8±7.2	7.7±7.6	7.8±7.2	0.359

生物相容性作为生物材料研究制备的核心主题，本团队深入探究了 ACBM/CPC/CSH 复合人工材料的生物安全性、免疫排斥性和细胞毒性<sup>[23]</sup>。体内外实验结果显示，研究材料植入动物体内，与生物组织环境相互影响，最终能够达到平衡状态直到植入材料被降解吸收，这一现象表明 ACBM/CPC/CSH 复合人工骨材料具有优异的生物相容性，与之前的研究相符。Hu 等<sup>[19]</sup>成功引入硫酸钙（calcium sulfate, CS）到 CPC 中，形成硫酸钙/磷酸钙骨水泥（calcium sulphate/phosphate cement, CSPC）骨材料，材料本身在动物实验中同样展现出出色的生物相容性、降解性和成骨诱导能力。为进一步评估材料的成骨性能，本研究制备了大鼠股骨外侧髁骨缺损模型，并在第 1、2、4 周利用 X 射线和第 8 周 Micro-CT 进行骨缺损骨化进展观察，结果显示，第 1、2 周，各组骨缺损骨化进展基本相似，第 4 周材料组骨化程度明显优于其

余两组，第 8 周材料组缺损区域已完全骨化，骨髓腔通畅，股骨外侧髁缺损骨密度增高。结果表明，相较于单一 CPC/CSH 材料，添加了 ACBM 的复合人工骨，成骨性能最佳，其 ACBM 自身的天然结构，如骨小梁等，为成骨细胞的迁移和增殖提供了天然支架，材料的细胞黏附性强<sup>[9-12]</sup>，从而导致了其卓越的成骨性能。与之前研究成果一致，Huang 等<sup>[24]</sup>成功制备的一种基于 ACBM 的癌细胞归巢肿瘤加速器，孙晓雷等<sup>[11]</sup>对牛松质骨 ACBM 进行的一系列研究，结果均表明 ACBM 本身具有较好的生物力学性能、孔隙率及黏附性能，有助于加速成骨细胞的生长增殖。结果表明，ACBM/CPC/CSH 复合人工骨材料不仅具有良好的生物相容性，同时具备优越的成骨性能。

综上所述，基于 ACBM 制备的 ACBM/CPC/CSH 复合人工骨材料具有出色的可塑性和缺损填充度，适用于不规则骨缺损处的修复，此研究材料的可塑性不

仅能够迅速适应各种不规则形状骨缺损，同时其卓越  
的生物相容性和成骨性能进一步完善了研究材料，提  
高其在临床转化的可能性。为进一步缩短材料成骨周  
期，可以考虑在这一基础上引入相关转染细胞，向组

织工程骨研究领域转化。本研究为多种创伤导致的不  
规则小块状骨缺损的治疗提供了更好的选择，并且有  
望在未来的临床实践中发挥重要作用。

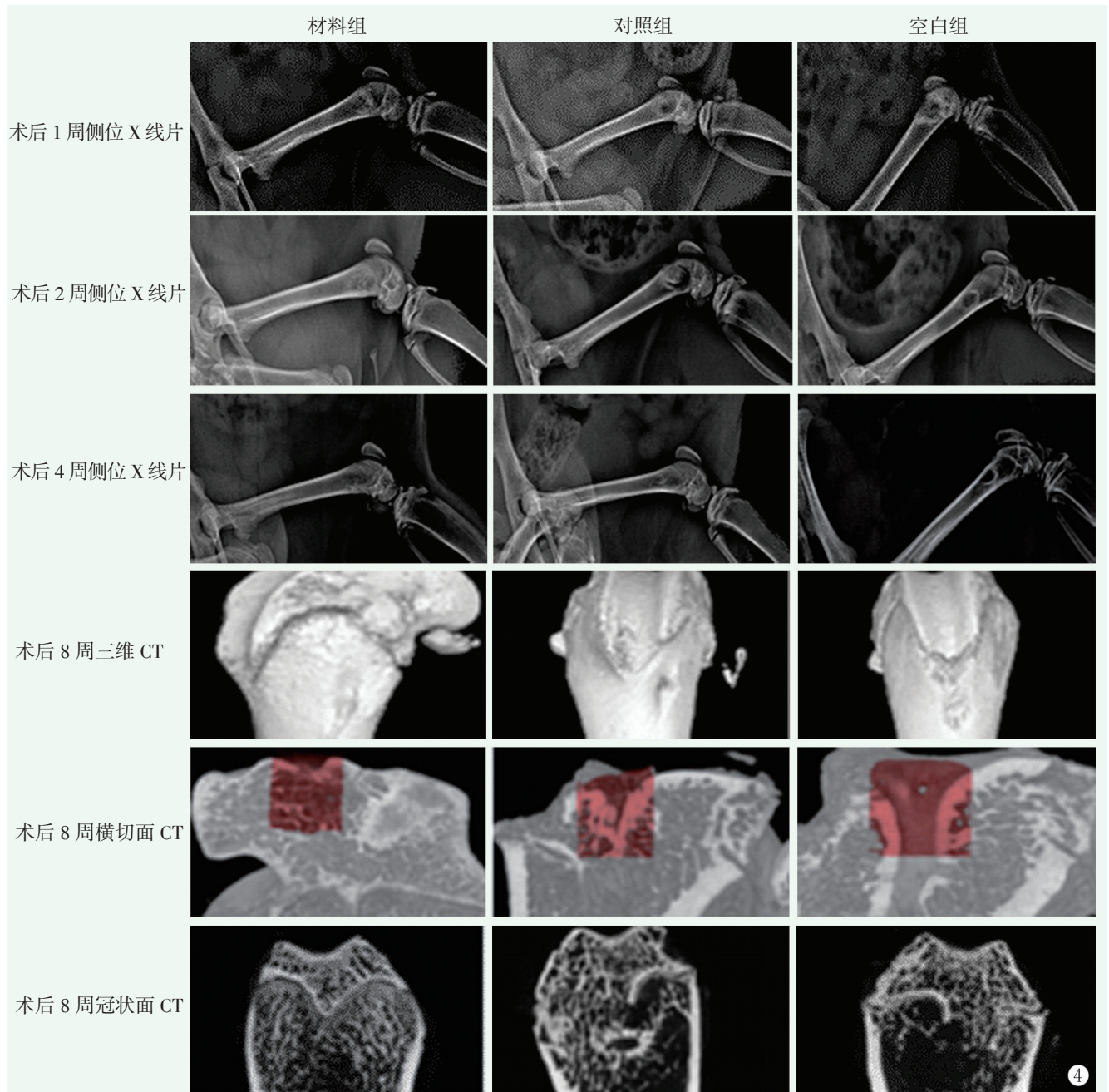


图 4. 股骨髁骨缺损植入试验影像观察。纵向排列从上至下分别是 1、2、4 周大鼠股骨侧位 X 线片，8 周大鼠股骨三维 Micro-CT 重建，以及横切面和冠状面 Micro-CT 片。横向排列从左向右依次为植入 ACBM/CPC/CSH 骨材料（材料组）、CPC/CSH（对照组），和缺损中不植入任何材料（空白组）。可见材料组成骨明显优于对照组和空白组。

Figure 4. Imaging observation of osteogenesis in femoral condylar bone defect for implantation test. The longitudinal arrangement from top to bottom was the lateral X-ray of the rat femur at 1, 2, and 4 weeks, as well as the three-dimensional Micro-CT reconstruction, the transverse and coronal Micro-CT images respectively at 8 weeks. Transverse arrangement from left to right was of implantation of ACBM/CPC/CSH artificial bone (the material group), CPC/CSH (the control group), and no material implanted in the defect (blank group). It can be seen that bone formation in the material group is significantly better than that in the control group and the blank group.

#### 参考文献

[1] Qian H, Lei T, Hua L, et al. Fabrication, bacteriostasis and osteoin-

tegration properties researches of the additively-manufactured porous tantalum scaffolds loading vancomycin [J]. *Bioact Mater*, 2023, 24: 450-462. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.12.013.



- [2] Wang YH, Zhao CZ, Wang RY, et al. The crosstalk between macrophages and bone marrow mesenchymal stem cells in bone healing [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13 (1) : 511. DOI: 10.1186/s13287-022-03199-y.
- [3] Wang Q, Huang Z, Huang X, et al. Reparative effect of super active platelet combined with allogeneic bone for large bone defects [J]. *Artif Organs*, 2021, 45 (10) : 1219-1228. DOI: 10.1111/aor.14002.
- [4] Kang Y, Pei W. Transcriptomic analysis and biological evaluation reveals that LMO3 regulates the osteogenic differentiation of human adipose derived stem cells via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Mol Histol*, 2022, 53 (2) : 379-394. DOI: 10.1007/s10735-021-10047-5.
- [5] Guo K, Wang W, Liu Z, et al. Reliability of acellular decalcified and decalcified teeth as bone graft material: an experimental and pathological study in rats [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13 (5) : 837-845.
- [6] Chang H, Xiang H, Yao Z, et al. Strontium-substituted calcium sulfate hemihydrate/hydroxyapatite scaffold enhances bone regeneration by recruiting bone mesenchymal stromal cells [J]. *J Biomater Appl*, 2020, 35 (1) : 97-107. DOI: 10.1177/0885328220915816.
- [7] Wang W, Yeung K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review [J]. *Bioact Mater*, 2017, 2 (4) : 224-247. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007.
- [8] McGraw JK, Cardella J, Barr JD, et al. Society of Interventional Radiology Quality Improvement Guidelines for percutaneous vertebroplasty [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, 14 (7) : 827-831. DOI: 10.1016/s1051-0443(07)60242-5.
- [9] 孙佳培, 彭伟, 西娜, 等. 脱细胞骨基质复合材料的研究进展 [J]. *创伤外科杂志*, 2023, 25 (1) : 61-68. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2023.01.011.  
Sun JP, Peng W, Xi N, et al. Research progress on acellular bone matrix composite materials [J]. *Journal of Trauma Surgery*, 2023, 25 (1) : 61-68. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2023.01.011.
- [10] Tang K, Wu J, Xiong Z, et al. Human acellular amniotic membrane: a potential osteoinductive biomaterial for bone regeneration [J]. *J Biomater Appl*, 2018, 32 (6) : 754-764. DOI: 10.1177/0885328217739753.
- [11] 孙晓雷, 马信龙, 马剑雄, 等. 牛脱细胞骨基质的生物力学特性及其黏附性 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12 (49) : 9659-9663.  
Sun XL, Ma XL, Ma JX, et al. Biomechanical characteristics and adhesion of bovine decellularized bone matrix [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research and Clinical Rehabilitation*, 2008, 12 (49) : 9659-9663.
- [12] 田晓东, 屠冠军, 张腾云, 等. 掺锶硫酸钙及 DBM 复合材料骨修复能力评价 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24 (4) : 338-344. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2016.04.11.  
Tian XD, Tu GJ, Zhang TY, et al. Evaluation of the bone repair ability of strontium-sulfate-calcium and DBM composite material [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2016, 24 (4) : 338-344. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2016.04.11.
- [13] Cai P, Lu S, Yu J, et al. Injectable nanofiber-reinforced bone cement with controlled biodegradability for minimally-invasive bone regeneration [J]. *Bioact Mater*, 2023, 21: 267-283. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.08.009.
- [14] Lu T, Wang J, Yuan X, et al. Zinc-doped calcium silicate additive accelerates early angiogenesis and bone regeneration of calcium phosphate cement by double bioactive ions stimulation and immunoregulation [J]. *Biomater Adv*, 2022, 141: 213120. DOI: 10.1016/j.bioadv.2022.213120.
- [15] 刘金龙, 孙晓彤, 张玉娟, 等.  $\alpha$ -硫酸钙/纳米纤维素修复兔股骨缺损的实验研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (10) : 920-924. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.10.12.  
Liu JL, Sun XT, Zhang YJ, et al. Experimental study on repairing femoral defects in rabbits with  $\alpha$ -calcium sulfate/nanocellulose [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (10) : 920-924. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.10.12.
- [16] 孙佳培, 杜建, 黄迅悟, 等. 基于脱细胞骨基质复合材料的制备方法及其理化性能研究 [J]. *军事医学*, 2023, 47 (8) : 615-620. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2023.08.010.  
Sun JP, Du J, Huang XW, et al. Preparation method and physicochemical properties study of decellularized bone matrix composite material [J]. *Military Medicine*, 2023, 47 (8) : 615-620. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2023.08.010.
- [17] 邵擎东, 汪铮, 李宇飞, 等. 血管基质成分联合脱细胞骨基质-壳聚糖支架修复桡骨缺损 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21 (6) : 843-847. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.06.004.  
Shao QD, Wang Z, Li YF, et al. Repair of radius defects using vascular matrix components combined with decellularized bone matrix-chitosan scaffold [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2017, 21 (6) : 843-847. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.06.004.
- [18] 刘昊, 张永刚, 郭全义, 等. 新型脱细胞骨基质-壳聚糖复合支架的生物相容性研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2012, 20 (23) : 2174-2178. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2012.23.16.  
Liu H, Zhang YG, Guo QY, et al. Biocompatibility study of a novel decellularized bone matrix-chitosan composite scaffold [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2012, 20 (23) : 2174-2178. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2012.23.16.
- [19] Hu G, Xiao L, Fu H, et al. Study on injectable and degradable cement of calcium sulphate and calcium phosphate for bone repair [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2010, 21 (2) : 627-634. DOI: 10.1007/s10856-009-3885-z.
- [20] Ginebra MP, Canal C, Espanol M, et al. Calcium phosphate cements as drug delivery materials [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64 (12) : 1090-1110. DOI: 10.1016/j.addr.2012.01.008.
- [21] 佟雁翔, 杨又玮, 贾燕飞, 等. 三种材料修复大鼠骨质疏松性骨缺损的比较 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (22) : 2081-2086. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.22.13.

(下转 1414 页)

- [11] 郭征, 王臻, 王哲, 等. 异体锁骨移植重建锁骨肿瘤切除后骨缺损 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22 (1): 102-105.  
Guo Z, Wang Z, Wang Z, et al. Allograft of clavicle for reconstruction of bone defect after tumor resection [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2008, 22 (1): 102-105.
- [12] 黄先盈, 韦昌武, 刘云, 等. 重建板骨水泥填充治疗锁骨嗜酸性肉芽肿 1 例及文献复习 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (9): 821-823. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.09.11.  
Huang XY, Wei CW, Liu Y, et al. Clavicular acidophilic granuloma treated by reconstruction plate and bone cement filling: a case report with literature review [J]. Orthopedic Journal of China, 2020, 28 (9): 821-823. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.09.11.
- [13] 王春龙, 李鹏, 肖砚斌, 等. 3D 打印 PEEK 材料假体置入 CT 表现: 骨肿瘤患者 10 例 [J]. 生物骨科材料与临床研究, 2022, 19 (2): 73-76. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5972.2022.02.015.  
Wang CL, Li K, Xiao YB, et al. CT features of 3D printed PEEK prosthesis implantation: 10 cases of bone tumor patients [J]. Orthopaedic Biomechanics Materials and Clinical Study, 2022, 19 (2): 73-76. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5972.2022.02.015.

(收稿:2022-11-27 修回:2023-09-01)

(同行评议专家: 于秀淳, 杜绍良, 陆景华)

(本文编辑: 郭秀婷)

(上接 1409 页)

- Tong YX, Yang YW, Jia YF, et al. Comparison of three materials for repairing osteoporotic bone defects in rats [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (22): 2081-2086. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.22.13.
- [22] 方旭, 董军峰, 赵红卫, 等. 结核性骨缺损重建材料应用现状 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23 (2): 298-303. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1517.  
Fang X, Dong JH, Zhao HW, et al. Current application status of materials for the reconstruction of tuberculous bone defects [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2019, 23 (2): 298-303. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1517.
- [23] 成杰, 丁银亮, 赵海燕, 等. 锂生物材料在骨缺损修复的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (20): 1865-1869, 1874. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.20.08.  
Cheng J, Ding YL, Zhao HY, et al. Research progress of lithium biomaterials in bone defect repair [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (20): 1865-1869, 1874. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.20.08.
- [24] Huang CJ, Chou PK, Sher ZY, et al. A Tumor accelerator based on multicomponent bone scaffolds and cancer cell homing [J]. Polymers (Basel), 2022, 14 (16): 3340. DOI: 10.3390/polym14163340.  
(收稿:2024-01-02 修回:2024-03-20)
- (同行评议专家: 陶海荣, 余方圆, 薛海滨, 关长勇)
- (本文编辑: 宁桦)