

· 综述 ·

多功能复合支架诱导成骨的研究现状[△]

崔晋铨^{1,2}, 满振涛^{1,2}, 陈海峰³, 李伟^{1,2*}

(1. 山东大学, 山东济南 250000; 2. 山东省立医院, 山东济南 250000; 3. 北京大学未来技术学院生物医学工程系, 北京 100871)

摘要: 骨缺损是由多种因素引起的严重骨科问题, 因其治疗难度大、术后恢复效果差, 已成为骨折、骨肿瘤及关节置换术后面临的重大挑战。多功能复合支架因其优良的生物相容性、可降解性及成骨诱导特性, 已广泛应用于骨缺损的治疗。不同的支架材料可以通过不同的机制促进骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stromal cells, BMSCs) 向成骨细胞分化。然而由于单一功能的支架促进骨修复能力较为局限, 难以达到预想的治疗效果, 因此, 制备具有多种功能的复合支架有望成为治疗骨缺损的新方法。本文总结了近几年国内外不同支架的特点及成骨方式, 就多功能复合支架在骨缺损中的研究现状进行了综述。

关键词: 多功能支架, 骨缺损, 骨诱导, 成骨

中图分类号: R318

文献标志码: A

文章编号: 1005-8478 (2025) 09-0796-06

Research status of multifunctional composite scaffold induced osteogenesis // CUI Jin-quan^{1,2}, MAN Zhen-tao^{1,2}, CHEN Hai-feng³, LI Wei^{1,2}. 1. Shandong University, Jinan 250000, Shandong, China; 2. Shandong Provincial Hospital, Jinan 250000, Shandong, China; 3. Department of Biomedical Engineering, College of Future Technology, Peking University, Beijing 100871, China

Abstract: Bone defect is a serious orthopaedic problem caused by multiple factors. Due to obstinacy and poor prognosis, it has become a major challenge after failed managements for fracture, bone tumor and joint replacement. Multifunctional composite scaffolds have been widely used in the treatment of bone defects due to their excellent biocompatibility, degradability and osteoinduction properties. Different scaffold materials can promote the differentiation of bone marrow mesenchymal stromal cells (BMSCs) into osteoblasts through different mechanisms. However, due to the limited capacity of single-function scaffolds to promote bone repair, it is difficult to achieve the expected therapeutic effect. Therefore, the preparation of composite scaffolds with multiple functions is expected to become a new method for the treatment of bone defects. This paper summarizes the characteristics and osteogenic manner of different scaffolds at home and abroad in recent years, and reviews the research status of multifunctional composite scaffolds for bone defects.

Key words: multifunctional scaffold, bone defect, osteoinduction, osteogenesis

骨缺损是临床常见的疾病之一, 由感染、肿瘤、创伤、翻修手术、先天性骨骼畸形以及退行性变等多种因素引起。较大的骨缺损会导致病理性骨折、骨折不愈合或愈合不良, 严重影响患者的预后, 并给患者带来巨大的生活和精神压力^[1, 2]。

目前, 临床上常用于治疗骨缺损的方法是移植物填充, 其中自体骨移植和异体骨移植最为常见。然而, 由于自体骨供体有限, 并且容易在供区出现感染并导致愈合效果不佳, 因此越来越多的生物材料被研发并应用于骨缺损的治疗。这些材料包括水凝胶支架、金属支架、生物高分子支架等, 均具有良好的生物相容性、可降解性, 并能够诱导 BMSCs 向成骨细胞

分化^[3-5]。上述生物材料可以通过在支架表面进行改性, 从而赋予其多种不同功能, 进一步增强其成骨效果。

1 免疫成骨

随着骨免疫学的发展, 越来越多的研究表明, 成骨过程是一个复杂的生物学过程, 而巨噬细胞在这一过程中发挥着不可或缺的作用^[6, 7]。巨噬细胞可分为促炎型 (M1) 和抗炎型 (M2) 两种亚型, 在骨修复的早期阶段, 巨噬细胞首先分化为 M1 型, 介导早期的炎症反应, 随着修复过程的推进, M2 型巨噬细胞

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110816

[△]基金项目: 山东省自然科学基金面上项目 (编号: ZR2022MH222); 国家重点研发计划项目 (编号: 2023YFB4606700)

作者简介: 崔晋铨, 硕士研究生, 研究方向: 骨科学, (电子信箱) 770936388@qq.com

* 通信作者: 李伟, (电子信箱) greatli2000@163.com

逐渐发挥主导作用,分泌促进组织修复的信号分子,如白介素-10 (interleukin 10, IL-10)、1转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、骨形态蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 以及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等。这些分子有助于募集 BMSCs、促进血管生成,并诱导 BMSCs 向成骨方向分化,从而加速骨修复过程^[8, 9]。许多研究证明,可以通过生物材料调控 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化。Huang 等^[10]利用 3D 打印技术制备了表面修饰 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{Tx}$ 的 MXene 纳米片陶瓷支架,该支架具备优异的活性氧清除能力。在植入后,通过 808 nm 近红外激光 (NIR) 照射支架,能够在其周围产生温和的局部光热效应 (温度约 $42^\circ\text{C}\pm 1^\circ\text{C}$)。这一过程实现了巨噬细胞从 M1 型向 M2 型的转化,进而促进了骨组织的再生。在骨修复过程中, M1 型巨噬细胞的持续激活可能导致其无法完全转化为 M2 型,从而影响伤口愈合。为此, Luo 等^[11]采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物作为基质材料,构建了铈掺杂的生物玻璃复合支架。该支架实现了干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 和铈离子的顺序释放,进而调控巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转化。通过在特定时间点实现 M1 型巨噬细胞到 M2 型巨噬细胞的转化,有助于促进伤口愈合和组织再生。研究发现,许多去细胞化材料也能显著影响巨噬细胞的极化。Tan 等^[12]将小肠黏膜下层 (small intestinal submucosa, SIS) 掺入含 BMP-2 的水凝胶中, SIS 中的高含量 RGD 序列能够招募巨噬细胞,并通过上调 CD206、Arg-1 (arginase-1)、IL-10、TGF- β 和 IGF-1 (insulin-like growth factor 1) 等基因的表达,促使巨噬细胞在微环境中向 M2 型转化。进一步研究表明,这种转化显著增强了与骨源性分化相关基因的表达,如 Osx (osterix)、骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 和 RUNX2 (runt-related transcription factor 2) 等,从而促进骨缺损的修复。Li 等^[13]在钛板表面构建了核壳结构的纳米棒阵列,以羟基磷灰石为核,自组装聚多巴胺 (polydopamine, PDA) 为外壳。PDA 外壳因其优异的活性氧清除与良好的光热转化能力,两者发挥协同作用,促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化。通过转录组分析发现,周期性 808 nm 近红外光激光辐射下激活了 PI3K-AKT1 信号通路,加速了 M1 向 M2 的转变,进而促进了 BMSC 的成骨分化和细胞外基质的矿化。

2 光热成骨

研究表明,光热成骨 (photothermal therapy, PTT) (42.0 ± 1.0) $^\circ\text{C}$ 能够有效促进骨组织再生^[14]。该疗法通过上调热休克蛋白 (heat shock proteins, HSPs)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 及其他成骨相关基因的表达,促进 BMSCs 向成骨细胞分化,从而加速骨修复。Wei 等^[15]受 PTT 启发,将 PDA 包裹的 ZIF-8 与掺杂 PhT 的复合物负载进由透明质酸和羧甲基壳聚糖聚合而成的水凝胶中,并在 808 nm 近红外光激光周期性照射下实现了 PhT 和 Zn^{2+} 的智能按需释放与高效运输,同时发挥了光热杀菌能力。研究发现,在近红外光照射下, BMP-2、SMAD1/5/8、p-SMAD1/5/8 和 RUNX2 基因的表达显著增加,并激活了 BMP/SMAD 信号通路,从而促进了小梁骨与皮质骨的再生,最终实现了骨重建。Yao 等^[16]发现手术治疗过程中骨肿瘤切除不完全的问题,构建了一个双离子掺杂的有机-无机复合可注射水凝胶系统。该系统由接枝胍键、氧化硫酸软骨素、Se 和 Mg 共掺杂的羟基磷灰石纳米棒以及 PDA 涂层的 CaO_2 纳米球组成,并与半乳素蛋白接枝。系统结合了光热效应与 SeO_3^{2-} 的化疗作用,展现出强烈的抗肿瘤活性与成骨特性。在水凝胶系统内,无机纳米颗粒降解并释放 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 和 PO_4^{3-} ,能够激活 Wnt 信号通路,显著增加 β -catenin 及其下游基因 (LEF1、DKK1) 的表达。这一变化促进了 BMSCs 向成骨细胞的分化,进而加速了成骨过程。细菌感染引起的骨缺损是临床常见的缺损类型之一,细菌定植可能导致骨折不愈合或愈合不良。为解决这一问题,Zhang 等^[17]设计了一种温控杀菌且高效促进骨再生的多功能纳米纤维支架。该支架将万古霉素负载到一种在 39°C 以上可发生固相到液相转变的相变材料中,并在聚己酸内酯和黑磷纳米片 (black phosphorus nanosheets, BP NSs) 为基础的支架表面修饰了 Apt19S (aptamer 19S)。Apt19S 是一种能够特异性结合多潜能干细胞包括 BMSCs 的 DNA 适配体,能有效招募 BMSCs。通过近红外照射实现了万古霉素的可控释放,而光热效应促进 HSPs 的上调和 BP NSs 的快速生物降解,进一步促进 BMSCs 的成骨分化和生物矿化。在大鼠颅骨缺损模型中,该系统表现出卓越的抗菌效果和骨再生能力。

3 压电成骨

生物电经研究发现在生物体骨修复中起着至关重要的作用,影响着骨骼的新陈代谢和重塑^[18]。许多生物电活性压电材料已被研发用于促进骨再生,并在

组织工程骨修复中发挥了重要作用。理想的压电材料应具备良好的骨传导性、骨诱导性和骨整合性，同时具有优异的生物相容性、与骨组织相匹配的机械强度以及易于容纳细胞的三维结构等特性^[19]。Liu等^[20]采用静电纺丝法制备了具有三维结构的TiO₂@PVDF压电复合纤维膜，用于调控BMSCs的成骨分化。TiO₂纳米粒子的掺入使得复合纤维膜具有较高的压电响应性，并显著上调了成骨细胞骨桥蛋白（osteopontin, OPN）和骨钙蛋白（osteocalcin, OCN）基因的表达。此外，压电纤维膜的高表面电位和聚偏氟乙烯（polyvinylidene fluoride, PVDF）形成的独特空间结构不仅促进了细胞在异质电微环境中的生长，还促使细胞内离子的重新分配，从而加速了细胞的成骨分化过程。压电生物材料还可以响应外界施加的应力、远程产生的超声刺激或振动，因此Cui等^[21]在聚L-乳酸纤维表面修饰羟基磷灰石，并使用PDA作为羟基磷灰石与聚L-乳酸之间的桥接层，同时通过超声波促进PDA的修饰。这一方法不仅保留了支架的三维结构，还大大缩短了修饰时间，同时更好地保留了聚L-乳酸的压电性。改性后的支架通过PI3K-Akt信号通路增加了细胞膜上电压门控Ca²⁺通道的开放，从而加速细胞内Ca²⁺的内流，进一步促进成骨分化。Kaliannagounder等^[22]首次在白磷钙石中唤起了压电特性。通过研究发现，经过750℃退火处理的磷钙矿纳米颗粒（whitlockite nanoparticles, WH NPs）表现出优异的压电特性，并能够在低强度脉冲超声（LIPUS）刺激下产生电信号。在成骨诱导过程中，WH NPs（PWH-750）显著增加了ALP活性、钙矿化程度以及成骨基因的表达。但是压电复合支架合成的过程中会出现支架没有足够机械性能和压电系数的问题，Chen等^[23]通过将ZnO颗粒分散到聚羟基丁酸酯纳米纤维中，研究人员显著提高了支架的机械强度和产生局部电场的能力。此外，该支架结构类似于细胞外基质，能够有效地招募BMSCs。选择超声刺激作为远程激发手段，激活压电支架，在支架微环境中产生具有可控电刺激强度和持续时间的电信号，激活了NFAT信号通路，进而加速了成骨分化。

4 生物活性因子

随着组织工程支架在骨缺损修复中的应用日益增多，将细胞和多肽加载到支架中的研究也逐渐增多，并展现出巨大的优势和潜力。干细胞因其优异的组织修复和再生能力、免疫调节作用、抗炎特性以及促进

血管生成的能力，广泛应用于各类支架中。除了干细胞外，富血小板血浆（platelet-rich plasma, PRP）、胞外囊泡（extracellular vesicles, EVs）、表皮生长因子（epidermal growth factor, EGF）和生物多肽等也被积极加载到支架中，以进一步增强其修复效果^[24, 25]。

干细胞疗法目前已经被确认具有良好的成骨效果，Yu等^[26]设计了一种为骨再生提供理想微环境的3D打印生物墨水，打印出的支架不仅具有良好的力学性能，还具备优异的理化特性。该支架采用甲基丙烯酸缩水甘油酯修饰的ε-聚-L-赖氨酸，形成网状多孔结构，为牙周韧带干细胞（periodontal ligament stem cells, PDLSCs）的增殖、迁移以及营养物质和代谢物的运输提供了基本支持。研究发现，负载干细胞的支架在成骨效果上相较于单纯使用骨粉具有显著优势。特别是负载间充质干细胞来源小囊泡的支架通过CD73/CD39/腺苷信号通路抑制T细胞增殖，同时增强了PDLSCs的矿化能力。将该支架植入牙周骨缺损模型中后，表现出了良好的骨再生效果。

骨髓间充质干细胞衍生的外来体（bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes, BMSCs-Exo）内含有多种生长因子能够促进组织修复、成骨细胞基质矿化和钙沉积^[27]。骨缺损和伴随肌肉损伤的治疗仍然是临床中非常棘手的问题，由于骨与软组织之间细胞类型和组织结构的巨大差异，使得骨缺损和相关肌肉损伤难以实现同步治疗，为此Jin等^[28]根据骨和肌肉不同的纤维走向通过静电纺丝制备了具有不对称结构的双层聚己内酯纳米纤维支架，该支架具有良好的机械性能和降解性，上层为适应肌纤维的生长以及排列，设置为定向聚己内酯纤维，促进纤维细胞的成肌、肌管的形成，引导肌肉再生。下层是随机聚己内酯纤维，促进成骨分化和骨再生。双层电纺支架的非对称结构能够分别调控成肌细胞和成骨细胞的行为，从而促进骨缺损和肌肉组织损伤的联合修复。在该支架中，BMSCs-Exo被固定在支架表面，起到了介导细胞间通讯和免疫调节的作用，显著增强了骨骼与肌肉损伤的修复效果。在体外实验中，与不含外泌体的支架相比，C2C12细胞在BMSCs-Exo修饰的支架上表现出肌生成相关基因的显著上调，包括早期标志基因Myf5、中期基因Myogenin以及成熟期基因Desmin和Myosin，极大促进了成肌分化。通过碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）、茜素红（alizarin red S, SRS）、蛋白质印迹（western blot, WB）以及聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）分析结果显示，相比于不含外泌体的支架，修

饰外泌体的支架显著增强了成骨效应,通过上调 Runx2 和 COL-1 (collagen 1) 基因的表达,促进了成骨细胞的分化。

生物多肽负载到支架中进行骨缺损修复的研究也有广泛的应用前景,例如 BMP2、VEGF、PRP 等^[29-31]。但是负载时会出现失去活性、释放不规律等引起效果不理想的情况,BMP 负载时存在初始爆发过快和爆发过度现象,导致其利用率低下,在临床应用中可能会导致严重的并发症,例如软组织血肿形成、椎管内异位骨生成以及植入载体周围的骨吸收,未解决这一问题,Ao 等^[32]从血凝块中得到启发,将纤连蛋白和肝素掺入纤维蛋白胶基质中来减少 BMP2 的初始爆发,并且纤维蛋白胶可以充当组织修复细胞浸润的临时支架,纤连蛋白为细胞提供粘附位点并充当纤维蛋白胶和肝素之间的连接器,肝素充当细胞修复细胞的储存池,能够控制 BMP2 的释放并防止 BMP2 被体内蛋白酶降解,通过 PCR 发现在应用了该递送系统的成骨细胞内 COL-1、Runx2、OPN、OCN 等基因表达上调,并且将支架置入动物体内后发现支架组骨缺损修复效果远好于对照组,对照组由于骨缺损处没有支架和 BMP2,缺损处被大量结缔组织侵入,成骨效果最差。Chen 等^[33]利用微流控技术制备了负载 VEGF 的 PDA,并将其涂覆于含有镧离子的海藻酸盐水凝胶上。该水凝胶具有长达 42 d 的释放周期,能够有效促进成骨分化并增强骨诱导性。负载的 VEGF 能够迅速激活损伤部位血管内皮细胞的功能,促进骨缺损区域的早期血管生成,为成骨提供必要的营养支持。同时,释放的镧离子通过上调成骨相关基因 Runx2、OPN,促进了成骨细胞的分化。该水凝胶支架不仅实现了骨重建,还促进了早期血管分化,为骨缺损修复提供了及时且有效的营养支持。

5 小 结

与传统的自体骨移植或异体骨移植相比,复合功能支架材料具有不同大小的孔隙结构,能够为间充质干细胞提供更适宜的生长微环境,同时有效供给营养物质^[34]。支架中的金属离子、生物活性肽和生长因子等可通过上调 OPN、OCN、RUNX2、COL-1 等成骨相关基因,促进成骨细胞分化,从而促进骨修复。然而,多孔结构可能导致支架的机械强度降低。通过改变掺杂材料进行表面改性,并利用 3D 打印技术提高支架的机械强度,可以有效平衡其机械性能与细胞生长所需的理想微环境^[35, 36]。目前,复合功能支架

已广泛应用于感染性骨缺损、骨肿瘤性骨缺损、骨关节炎、股骨头坏死等生物模型。未来,通过优化制备工艺和调整材料类型,有望进一步提升复合功能支架的性能和种类,加速其在临床中的转化应用。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 崔晋铨:采集数据、起草文章、课题实施和论文写作;满振涛:起草文章、文章审阅;陈海峰:文章审阅;李伟:文章审阅、指导、支持性贡献

参考文献

- [1] 焦振华,刘飞,范文浩,等.胫腓骨感染性骨缺损治疗的研究现状[J].中国矫形外科杂志,2024,32(6):541-546. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.06.11.
Jiao ZH, Liu F, Fan WH, et al. Current research on treatment of infected tibiofibular bone defects [J]. Orthopedic Journal of China, 2024, 32 (6): 541-546. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.06.11.
- [2] Haffner-Luntzer M, Ragipoglu D, Ahmad M, et al. Wnt1 boosts fracture healing by enhancing bone formation in the fracture callus [J]. J Bone Mineral Res, 2023, 38 (5): 749-764. DOI: 10.1002/jbmr.4797.
- [3] Ferraz MP. Bone grafts in dental medicine: An overview of autografts, allografts and synthetic materials [J]. Materials (Basel), 2023, 16 (11): 4117. DOI: 10.3390/ma16114117.
- [4] 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. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.20.08.
Cheng J, Ding YL, Zhao HY, et al. Advances in the study of lithium biomaterials for bone defect repair [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (20): 1865-1869. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.20.08.
- [5] Zou W, Li X, Li N, et al. A comparative study of autogenous, allograft and artificial bone substitutes on bone regeneration and immunotoxicity in rat femur defect model [J]. Reg Biomater, 2020, 8 (1): rbaa040. DOI: 10.1093/rb/rbaa040.
- [6] 吴亚洲,陈威,赵海燕,等.骨骼疾病巨噬细胞与破骨细胞交互作用的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2023,31(19):1778-1782. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.19.09.
Wu YZ, Chen W, Zhao HY, et al. Research progress on interaction between macrophages and osteoclasts [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (19): 1778-1782. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.19.09.
- [7] 邓立庆,罗月,康鹏德.骨免疫调控成骨在激素性股骨头坏死的作用[J].中国矫形外科杂志,2023,31(21):1972-1976. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.21.09.
Deng LQ, Luo Y, Kang PD. Role of bone immunoregulation osteogenesis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (21): 1972-1976. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.21.09.
- [8] Sun S, Tang T, Wei M. Melatonin enhances the ability of M2 mac-

- rophages to secrete IL10 by inhibiting Erk5 signaling pathway [J]. *Mol Immunol*, 2023, 162: 45–53. DOI: 10.1016/j.molimm.2023.08.009.
- [9] Loi F, Córdova LA, Zhang R, et al. The effects of immunomodulation by macrophage subsets on osteogenesis in vitro [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7 (1): 15. DOI: 10.1186/s13287-016-0276-5.
- [10] Huang B, Li S, Dai S, et al. Ti(3)C(2)Tx MXene-decorated 3D-printed ceramic scaffolds for enhancing osteogenesis by spatiotemporally orchestrating inflammatory and bone repair responses [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (34): e2400229. DOI: 10.1002/adv.202400229.
- [11] Luo M, Zhao F, Liu L, et al. IFN- γ /SrBG composite scaffolds promote osteogenesis by sequential regulation of macrophages from M1 to M2 [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9 (7): 1867–1876. DOI: 10.1039/d0tb02333g.
- [12] Tan J, Zhang QY, Song YT, et al. Accelerated bone defect regeneration through sequential activation of the M1 and M2 phenotypes of macrophages by a composite BMP-2@SIS hydrogel: An immunomodulatory perspective [J]. *Compos Part B-Eng*, 2022, 243: 110149. DOI: 10.1016/j.compositesb.2022.110149.
- [13] Li B, Liu F, Ye J, et al. Regulation of macrophage polarization through periodic photo-thermal treatment to facilitate osteogenesis [J]. *Small*, 2022, 18 (38): 2202691. DOI: 10.1002/smll.202202691.
- [14] Wu C, Sun Y, He X, et al. Photothermal extracellular matrix based nanocomposite films and their effect on the osteogenic differentiation of BMSCs [J]. *Nanoscale*, 2023, 15: 5379–5390. DOI: 10.1039/d2nr05889h.
- [15] Wei H, Zhao T, Liu X, et al. An intelligent controlled release hydrogel with photothermal effect for the treatment of bone defects [J]. *Chem Eng J*, 2024, 495: 153597. DOI: 10.1016/j.cej.2024.153597.
- [16] Yao J, He Q, Zheng X, et al. An injectable hydrogel system with mild photothermal effects combined with ion release for osteosarcoma-related bone defect repair [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34 (30): 2315217. DOI: 10.1002/adfm.202315217.
- [17] Zhang X, Li Q, Li L, et al. Bioinspired mild photothermal effect-reinforced multifunctional fiber scaffolds promote bone regeneration [J]. *ACS Nano*, 2023, 17 (7): 6466–6479. DOI: 10.1021/acsnano.2c11486.
- [18] Kao FC, Chiu PY, Tsai TT, et al. The application of nanogenerators and piezoelectricity in osteogenesis [J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2019, 20 (1): 1103–1117. DOI: 10.1080/14686996.2019.1693880.
- [19] Khare D, Basu B, Dubey AK. Electrical stimulation and piezoelectric biomaterials for bone tissue engineering applications [J]. *Biomaterials*, 2020, 258: 120280. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120280.
- [20] Liu J, Cheng Y, Wang H, et al. Regulation of TiO₂@PVDF piezoelectric nanofiber membranes on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Nano Energy*, 2023, 115: 108742. DOI: 10.1016/j.nanoen.2023.108742.
- [21] Cui X, Xu L, Shan Y, et al. Piezocatalytically-induced controllable mineralization scaffold with bone-like microenvironment to achieve endogenous bone regeneration [J]. *Sci Bull*, 2024, 69 (12): 1895–1908. DOI: 10.1016/j.scib.2024.04.002.
- [22] Kaliannagounder VK, Raj NPMJ, Unnithan AR, et al. Remotely controlled self-powering electrical stimulators for osteogenic differentiation using bone inspired bioactive piezoelectric whitlockite nanoparticles [J]. *Nano Energy*, 2021, 85: 105901. DOI: 10.1016/j.nanoen.2021.105901.
- [23] Chen Z, Zheng J, Pei X, et al. Ultrasound-driven electrical stimulation based on 3D hierarchical porous piezoelectric nanofiber-aerogel scaffold promotes bone defect repair [J]. *ChemEng J*, 2023, 470: 144305. DOI: 10.1016/j.cej.2023.144305.
- [24] Raghav PK, Mann Z, Ahlawat S, et al. Mesenchymal stem cell-based nanoparticles and scaffolds in regenerative medicine [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 918: 174657. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174657.
- [25] Hakki SS, Batoon L, Koh AJ, et al. The effects of preosteoblast-derived exosomes on macrophages and bone in mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28 (1): e18029. DOI: 10.1111/jcmm.18029.
- [26] Yu GT, Zhu WX, Zhao YY, et al. 3D-printed bioink loading with stem cells and cellular vesicles for periodontitis-derived bone defect repair [J]. *Biofabrication*, 2024, 16 (2): 025007. DOI: 10.1088/1758-5090/ad2081.
- [27] Mondal J, Pillarisetti S, Junnuthula V, et al. Hybrid exosomes, exosome-like nanovesicles and engineered exosomes for therapeutic applications [J]. *J Contr Rel*, 2023, 353: 1127–1149. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.12.027.
- [28] Jin S, Luo Z, Cai Y, et al. Exosome-functionalized heterogeneous nanofibrous scaffolds repair bone defects accompanied by muscle injury [J]. *Chem Eng J*, 2024, 485: 149681. DOI: 10.1016/j.cej.2024.149681.
- [29] Cai H, Zou J, Wang W, et al. BMP2 induces hMSC osteogenesis and matrix remodeling [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 23 (2): 125. DOI: 10.3892/mmr.2020.11764.
- [30] An J, Shi X, Zhang J, et al. Dual aldehyde cross-linked hyaluronic acid hydrogels loaded with PRP and NGF biofunctionalized PEEK interfaces to enhance osteogenesis and vascularization [J]. *Mater Today Bio*, 2024, 24: 100928. DOI: 10.1016/j.mtbio.2023.100928.
- [31] Grosso A, Lunger A, Burger MG, et al. VEGF dose controls the coupling of angiogenesis and osteogenesis in engineered bone [J]. *NPJ Reg Med*, 2023, 8 (1): 15. DOI: 10.1038/s41536-023-00288-1.
- [32] Ao Q, Wang S, He Q, et al. Fibrin glue/fibronectin/heparin-based delivery system of BMP2 induces osteogenesis in MC3T3-E1 cells and bone formation in rat calvarial critical-sized defects [J]. *ACS Appl Mater Interf*, 2020, 12 (11): 13400–13410. DOI: 10.1021/acssami.0c01371.

- [23] Masquijo JJ, Baroni E, Miscione H. Continuous decompression with intramedullary nailing for the treatment of unicameral bone cysts [J]. *J Child Orthop*, 2008, 2 (4) : 279–283. DOI: 10.1007/s11832-008-0114-0.
- [24] Alisi MS, Abu Hassan F, Hammad Y, et al. Percutaneous curettage and local autologous cancellous bone graft: A simple and efficient method of treatment for benign bone cysts [J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2022, 10 (1) : 104–111. DOI: 10.22038/ABJS.2021.55189.2747.
- [25] Wang X, Han JH, Li YZ, et al. Comparative efficacy and safety profile for the treatment of humeral bone cysts in children: curettage and mixed bone grafting either with or without elastic intramedullary nailing [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16 (1) : 241–248. DOI: 10.1186/s13018-020-02130-6.
- [26] Scaglietti O, Marchetti PG, Bartolozzi P. The effects of methylprednisolone acetate in the treatment of bone cysts. Results of three years follow-up [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1979, 61-B (2) : 200–204. DOI: 10.1302/0301-620x.61b2.438272.
- [27] Traub F, Eberhardt O, Fernandez FF, et al. Solitary bone cyst: a comparison of treatment options with special reference to their long-term outcome [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17: 162–168. DOI: 10.1186/s12891-016-1012-0.
- [28] Zhang KX, Chai W, Zhao JJ, et al. Comparison of three treatment methods for simple bone cyst in children [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22 (1) : 73–79. DOI: 10.1186/s12891-020-03933-8.
- [29] Rapp M, Svoboda D, Wessel LM, et al. Elastic stable intramedullary nailing (ESIN), Orthoss(R) and Gravitational Platelet Separation-System (GPS(R)): an effective method of treatment for pathological fractures of bone cysts in children [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 45–56. DOI: 10.1186/1471-2474-12-45.
- [30] 周志林, 马海龙, 孟阁, 等. 弹性髓内钉摇杆技术治疗儿童桡骨远端干骺交界区骨折 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (10) : 917–920. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.10.11.
- Zhou ZL, Ma HL, Meng G, et al. Elastic intramedullary nail rocker technique for distal radius metaphyseal junction fractures in children [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (10) : 917–920. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.10.11.
- [31] 高志鹏, 郭海滨, 路真, 等. 弹性髓内钉固定儿童长度不稳与稳定胫骨干骨折 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (16) : 1464–1469. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.16.05.
- Gao ZP, Guo HB, Lu Z, et al. Elastic stable intramedullary nails for length unstable and stable tibial shaft fractures in children [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (16) : 1464–1469. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.16.05.
- [32] Neer CS, Francis KC, Marcove RC, et al. Treatment of unicameral bone cyst. A follow-up study of one hundred seventy-five cases [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1966, 48 (4) : 731–745.
- [33] Erol B, Onay T, Topkar OM, et al. A comparative study for the treatment of simple bone cysts of the humerus: Open curettage and bone grafting either without instrumentation or with intramedullary nailing [J]. *J Pediatr Orthop B*, 2017, 26 (1) : 5–13. DOI: 10.1097/BPB.0000000000000353
- [34] Zhang K, Wang ZL, Zhang Z. Comparison of curettage and bone grafting combined with elastic intramedullary nailing vs curettage and bone grafting in the treatment of long bone cysts in children [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (25) : e16152. DOI: 10.1097/MD.00000000000016152.
- (收稿:2024-12-25 修回:2025-01-18)
(同行评议专家: 李殿国, 王达辉, 文捷)
(本文编辑: 宁桦)

(上接 800 页)

- [33] Chen S, Cheng D, Bao W, et al. Polydopamine-functionalized strontium alginate/hydroxyapatite composite microhydrogel loaded with vascular endothelial growth factor promotes bone formation and angiogenesis [J]. *ACS Appl Mater Interf*, 2024, 16 (4) : 4462–4477. DOI: 10.1021/acsami.3c16822.
- [34] Wang M, Li Y, Wang H, et al. Corneal regeneration strategies: From stem cell therapy to tissue engineered stem cell scaffolds [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115206. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115206.
- [35] Dong Y, Chen A, Yang T, et al. Ultra-lightweight ceramic scaffolds with simultaneous improvement of pore interconnectivity and mechanical strength [J]. *J Mater Sci Tech*, 2023, 137: 247–258. DOI: 10.1016/j.jmst.2022.07.052.
- [36] Spath S, Drescher P, Seitz H. Impact of particle size of ceramic granule blends on mechanical strength and porosity of 3D printed scaffolds [J]. 2015, 8 (8) : 4720–4732. DOI: 10.3390/ma8084720.
- (收稿:2024-11-15 修回:2025-04-16)
(同行评议专家: 王昌耀, 李涛)
(本文编辑: 宁桦)