综　述

机械响应生物材料在骨损伤再生康复中的应用

孙富华[1,2]，张　驰[1,2]
1.西南医科大学附属医院 康复医学科（泸州 646000）；2.西南医科大学 康复医学系（泸州 646000）

【摘　要】单独的再生医学和康复疗法还不能完全满足严重骨损伤后的功能恢复需求。再生康复可以促进骨组织的修复和功能重建，以更好地实现损伤骨的恢复。机械刺激可以刺激细胞的生长和分化并促进损伤骨的修复，而骨组织工程是骨再生最有潜力的技术。因此，机械响应生物材料可能是促进再生医学和康复方法之间协同作用的关键。本文回顾了再生医学和康复治疗在骨损伤修复中的方法，以及各自向临床转化的局限性。通过对机械响应生物材料在骨损伤修复中的前期研究进行总结，评估了机械刺激和机械响应材料联合方法对骨再生的作用。机械响应生物材料的使用融合了再生医学和康复领域，为骨修复创造了新的方向。

【关键词】骨　康复　再生　机械刺激　机械响应生物材料
【中图分类号】R34　文献标志码 A　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.05.017

Mechanoresponsive biomaterials in regenerative rehabilitation for bone injury

SUN Fu-hua[1,2], *ZHANG Chi*[1,2]
1.*Department of Rehabilitation, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China;* 2.*Department of Rehabilitation Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【Abstract】 While regenerative medicine and rehabilitation therapy alone cannot fully restore function after severe bone injury, regenerative rehabilitation can promote the restoration and functional reconstruction of bone tissue, achieving a better recovery of injured bone. Mechanical stimulation can stimulate the growth and differentiation of cells and promote the restoration of injured bone, and bone tissue engineering is the most promising technique for bone regeneration. Therefore, mechanoresponsive biomaterials may be the key to synergism between regenerative medicine and rehabilitation therapy. This article reviews the methods of regenerative medicine and rehabilitation therapy in bone injury restoration and their respective limitations in clinical transformation, summarizes previous research on mechanoresponsive biomaterials for bone injury restoration, and evaluates the effects of mechanical stimulation and mechanoresponsive biomaterials combined for bone regeneration. The use of mechanoresponsive biomaterials combines regenerative medicine and rehabilitation therapy, creating a new direction for bone recovery.

【Key words】 Bone　Rehabilitation　Regeneration　Mechanical stimulation　Mechanoresponsive biomaterial

由肿瘤、创伤、炎症或衰老造成的骨损伤修复是临床仍未完全解决的问题。一般情况下，骨缺损可根据其位置划分为长骨和脊柱缺损、颌面部和颅面缺损。在自然愈合过程中，骨再生部位不会形成瘢痕组织。然而，骨损伤的复杂性增加了愈合延迟和不愈合的风险，且不当的治疗过程，可能引起多种并发症，

基金项目：国家自然科学基金青年基金项目（81802246）；泸州市人民政府-西南医科大学联合项目（2020LZXNYDJ44）；西南医科大学科研项目（2019ZQN097）
第一作者简介：孙富华，助理研究员，博士。
通信作者：张　驰，副教授，博士。E-Mail: chizhang_swmu@126.com

如血管形成不良，以及形成新骨的祖细胞数量不足，导致自然愈合过程的失败[1]。在所有骨损伤的病例中，有10%的病例骨愈合不充分导致骨不连或节段性缺损[2-3]。目前促进骨损伤后的功能恢复的方法主要有两种：再生医学（如利用细胞、药物和生物活性分子、生物材料）和康复（如运动训练、机械刺激）。

治疗骨损伤的金标准依然是骨移植，包括自体和同种异体骨移植。但自体移植物受限于获取的骨体积、可能引起的并发症（如获取部位病变、局部血肿）和植入骨的重塑等[4-5]，所以自体骨移植还不能完全满足临床需求。同种异体骨移植因宿主骨组织的整合性和血管化较差，同样限制了其临床应用[6-7]。另外，牵张成骨是一种比较成熟的治疗技术，但该技术耗时长、疼痛感较强，治疗不规范还有可能导致愈合不良和再骨折[8-10]。所以，临床治疗中亟需一种可持续、更有效的治疗技术。骨组织工程作为最有潜力的再生修复技术，可将细胞、功能因子、生物材料相互配伍开发多种骨组织工程支架，用以促进损伤骨的愈合[11-13]。根据组织工程的发展阶段，可将开发的骨组织支架分为以下三类：①单纯生物材料支架；②负载活性因子（药物、蛋白）的支架；③装载细胞的支架。其中单纯生物材料支架已有部分正处于临床试验的不同阶段（I，II或III期），有些甚至已经进入临床。此外，第二类负载活性因子支架仍处于临床前阶段。

临床中骨损伤进行再生修复后常配合康复治疗，如运动训练、电刺激、磁疗以及超声等[14]，但单独的再生医学和康复治疗的作用是独立的，难以产生协同作用，尚不能有效促进骨损伤的功能恢复[14-15]。因此，再生医学和康复的理论、技术、方法和治疗理念要相互结合，才能从骨损伤治疗一开始就介入，参与骨再生和功能重建。研究发现骨损伤修复过程中的骨稳态和重塑受外部机械刺激的调控，也是外部机械力转化为细胞内部生化信号的作用过程[14-15]，而骨组织工程修复损伤骨则是通过支架材料与细胞、组织相互作用实现的。常用的“智能”材料中，机械响应生物材料利用键的形成/断裂、结构的变化或纳米颗粒的响应能力，可将康复治疗中的机械刺激（运动训练、超声）转化为支架与成骨细胞及间充质干细胞（MSC）前体的界面调控，从而实现再生医学和康复治疗的联合作用，修复受损骨的组织结构，实现生理功能的恢复[16]。

因此，本文综述了当前骨损伤的再生医学方法和康复方法，并进一步讨论了机械响应生物材料作为再生医学和康复的“桥梁”在促进骨再生和功能重建中的应用。机械响应生物材料可作为药物和细胞的载体以治疗骨损伤，还可与机械刺激配合，增强骨的可塑性，从而促进骨功能的重建。

1 再生医学

1.1 细胞

骨损伤的自然愈合过程很大程度上受所处机械环境的影响。机械不稳定的长骨损伤是通过形成中间软骨痂而愈合的，随后重新塑造骨的结构和形状。最初的软骨痂主要由骨膜释放的细胞形成，并保持骨的稳定态，并伴随血管向骨内生长以及软骨重塑。然后，从骨膜和骨髓中招募的祖细胞分化成成骨细胞，矿化沉积形成新骨。而在机械稳定的颅骨损伤环境中，受损骨主要通过直接骨化愈合，骨膜、骨髓和硬脑膜提供的细胞均有助于缺损骨的愈合。因此，可通过骨损伤的类型来决定修复所用细胞的来源、介质、刺激因子和3D环境。

1.1.1 *骨髓间充质干细胞*（BMSCs） BMSCs作为一种从骨髓基质中获取的异质细胞群，在骨损伤愈合过程中具有较强的成骨能力[17-18]。将BMSCs注射到稳定的骨折中，有助于直接骨化[19-20]。研究表明，在骨折愈合过程中，将BMSCs注射于损伤部位，并不能促进软骨生成，但有助于新骨重塑以及减弱炎症反应[21]。

1.1.2 *脂肪来源干细胞*（ASCs） ASCs广泛存在于多种类型的脂肪组织中，在体外的增长速度比BMSCs更快，扩增时基因更稳定[22]。Cowan等[23]用装载ASCs的支架修复小鼠临界尺寸的颅骨缺损，结果显示膜内成骨效果显著，由植入细胞形成的新骨占再生骨量的84%～99%。在脊柱融合方面，含ASCs的支架展现出更好的效果，炎症细胞浸润减少，融合程度更高。Mesimaki等[24]将自体ASCs接种于负载生长因子BMP-2的β-TCP支架中，体外培养8周后，形成了一种具有成熟骨结构和血管的组织工程支架，将其移植至缺损部位，并配合康复治疗，骨缺损愈合良好。

1.1.3 *骨膜来源细胞*（PDSCs） 骨膜作为覆盖在骨外表面的薄膜组织，包括与周围的软纤维组织和肌肉组织相邻的外纤维层（70 mm）和内层形成层（30 mm）。内层形成层直接与外骨皮质相连，具有高度的血管化特点，是具有独特组织构建能力的骨-软骨祖细胞的宿主。在自然骨骼发育和稳态中，形成层细胞产生成骨细胞，与破骨细胞同步参与骨的生长和重塑。在骨损伤修复过程中，来自骨膜的祖细胞通

过快速增殖和成软骨/成骨分化,促进骨损伤的愈合。临床中,骨膜组织可以通过手术从患者身上获得,再将其固定在损伤骨表面[25]。但自体骨膜的来源有限且需要二次手术,有研究利用特定的培养条件在体外成功培育出PDSCs,其具有分化成软骨或成骨的能力[26]。Gonzalez-Gil等[27]利用不同来源细胞结合生物材料修复大鼠临界骨缺损,追踪细胞植入物的修复效果,结果显示,与BMSCs相比,PDSCs存活率更高,而且同样可促进骨再生。

1.2 生物活性因子

复杂的骨修复过程涉及到多种生长因子。根据以往的研究可以将这些活性生物分子分为三类:①重组生长因子;②细胞外基质蛋白衍生肽;③功能小分子。这些生物活性因子可直接或间接地影响骨量,调控骨再生过程。

1.2.1 生长因子　目前已经在临床获批准的生长因子有三种:BMP-2、BMP-7和PDGF。这些生长因子通过与其各自的受体相互作用,直接作用于骨祖细胞,这些受体在干细胞中启动生化信号,促使骨形成。Bouyer等[28]使用临床级别的PLGA作为BMP-2的纳米载体,在大鼠股骨骨缺损模型中,通过调节BMP-2的剂量可以控制新形成骨的体积,并通过释放的BMP-2加速骨修复的过程。但BMP-2介导的骨修复具有剂量依赖性,高剂量可导致骨溶解。Cecchi等[29]将BMP-7与I型胶原相结合用于顽固性长骨不连和脊柱手术,研究显示复合支架的疗效良好和安全性较高,而且BMP-7可与支架结合来触发长骨的修复。PDGF常用于治疗不同类型关节炎以及足和踝关节融合术。通过作用于PDGF受体,刺激细胞的募集和增殖,包括间充质干细胞。还可通过促进血管内皮细胞、周细胞和平滑肌细胞的生长,促进损伤部位新血管的形成,并有助于骨修复。Covell等[30]评估了20例踝关节前融合板与自体移植物重组人蛋白衍生生长因子(rhPDGF-BB)联合使用的早期患者的临床和影像学结果,配合负重康复训练,融合率高达90%,且与伤口愈合相关的并发症较少。

1.2.2 细胞外基质蛋白衍生肽　B2A(B2A2-K-NS)是一种生物活性合成多域肽,可增强脊柱融合。研究发现B2A能增强BMP-2的成骨活性,在骨关节炎模型中可以诱导软骨分化,促进受损软骨的修复[31]。P-15是一种由胶原蛋白(骨细胞外基质的主要蛋白)衍生的具有15种氨基酸的多肽,在成骨细胞附着和生长中发挥作用,并促进间充质干细胞的分化。Sherman等[32]在一项前瞻性随机研究中发现,牛来源的羟基磷灰石与合成的15个氨基酸残基(ABM/P-15)复合材料在促进腰椎体间融合方面与取自髂骨的自体骨的疗效基本一致。

1.2.3 功能小分子　甲状旁腺素在调节钙磷酸盐代谢中起核心作用,可增强wnt-β catenin通路,这也是骨形成关键通路。Arrighi等[33]使用基于人类甲状旁腺激素(PTH(1e34))的活性片段,与谷氨酰胺转移酶底物结合,负载于纤维蛋白载体中形成复合支架,在母羊的股骨和肱骨缺损实验中显示,使用PTH纤维蛋白基质形成的骨形成具有剂量依赖性,揭示骨传导和骨诱导的骨愈合机制。NELL-1是一种分泌型骨诱导蛋白,其表达控制骨形成量,并促进软骨再生。无论在体内还是体外,它都能诱导周细胞增殖并具有促血管生成的作用。Meyers等[34]用成年或老年小鼠骨髓间充质干细胞分别过表达NELL-1810和NELL-1570,通过检测细胞形态、增殖和基因表达,显示出NELL-1570的促增殖作用是具有年龄依赖性的,在成年小鼠中有明显的诱导作用。

1.3 生物材料

骨组织工程利用细胞、生物活性因子和生物材料三种关键元素来构建骨组织微环境,诱导新骨的形成。开发新型的生物材料能够使组织支架更有效地模拟骨基质的层次特征,并从分子组成到纳米/微尺度模拟天然骨的生化和物理特征。

1.3.1 优化力学性能　骨支架材料的力学性能越接近自然骨组织,就越有可能避免对周围结构的不良影响。临床中,金属植入物周围的骨组织,如髋关节假体,由于应力遮挡[35],随着时间的推移会退化。这是由于植入后机械载荷的重新分配,力学强度更高的金属植入体承受了大部分的机械应力,而周围的骨组织因没有机械刺激而被吸收,抑制了融合和再生潜能。同样,如果骨支架材料的性能比周围组织弱,周围组织会进行力学补偿,这可能会阻碍骨再生,且可能对周围组织造成损伤。因此,优化骨支架材料的力学性能至关重要。

1.3.2 调控孔隙结构　骨支架材料的孔隙结构如能模拟天然骨结构,可为骨细胞的生长和再生骨组织提供类似天然骨的体内环境。骨支架材料中的结构优化包括宏观和微观孔隙率、孔隙大小和孔隙连通性的优化,以模拟松质骨或皮质骨的孔隙率。Zheng等[36]使用微型计算机断层扫描(CT)对人体头颅样本进行扫描,然后进行三维重建,构建类似骨小梁的内部结构的生物材料支架,结果显示,这种结构更有利于细胞的生长以及促进骨再生。Rustom等[37]在同一支架中的不同区域构建了不同的孔隙结构,体内实验显示一定的孔隙结构有利于猪下颌骨缺损

内的骨生长。

1.3.3 设计降解性能 理想的骨支架材料首先必须作为一个临时的支架，然后逐渐被新骨取代，以恢复形态和功能，直到新生长的骨具有力学能力。骨支架材料的可降解性与孔隙率有关，因为孔隙增加的表面积有利于离子化合物在骨支架材料中的溶解。增加的孔表面也有利于骨支架材料和周围的细胞和分子之间的相互作用。研究显示，植入材料中硅（Si）或镁（Mg）的掺入可以改善骨支架材料的促骨再生能力。当植入大鼠股骨时，与不添加硅和镁的β-TCP支架相比，添加Si和Mg离子的β-TCP支架显示骨形成和血管生成增加[38]。

1.3.4 优化表面形貌 骨支架材料表面性质是内源性成骨细胞附着和新骨组织在骨支架材料表面生长的重要因素。通过表面处理可在支架上构建促进骨再生的表面。例如，钛和钽由于其优异的力学性能，目前被应用于骨和牙的修复，但其生物活性较低，导致骨结合不良。因此，需要进行表面处理以增强支架与周围组织的粘附性和稳定性。Braem等[39]在钛植入体表面构建直径小于10 mm的孔隙，与光滑的表面相比，更有利于骨组织的附着以及骨融合。优化的粗糙表面可以增加种植体的存活/持久性，改善种植体的功能，并减少额外手术的痛苦。

1.3.5 “骨免疫微环境” 骨再生生物材料的成功取决于生物材料与体内局部骨微环境的整合程度，以及如何调节关键的骨愈合过程。宿主免疫系统对生物材料植入的反应是生物材料在骨组织工程中应用的关键。随着生物材料研究的进步，生物材料的设计方法已经从传统的免疫友好型转向了免疫重编程型生物材料。目前主要的方法大致分为化学方法的生物材料表面修饰、物理修饰和生物分子功能化。对具有不同功能基团、密度或表面电荷的材料进行化学修饰，以改善生物材料的物理性质（如形貌和刚度），可有效地用于调节骨形成细胞和免疫细胞的功能。Bang等[40]将骨髓源性巨噬细胞植入两种不同类型的钛表面，喷砂/酸蚀钛和亲水喷砂/酸蚀钛。结果显示所有破骨细胞标志物如抗酒石酸酸性磷酸酶（TRAP）、破骨相关免疫球蛋白样受体（OSCAR）、MFATc1和c-Fos在亲水表面均下调。此外，Mg^{2+}修饰表面可以抑制破骨细胞的形成。生物分子的表面修饰，无论是作为表面修饰形式还是作为递送分子，都可介导骨组织的免疫反应。Downes等[41]通过静电纺丝技术制得一种新型聚合物（聚乙烯基膦酸-共丙烯酸（PVPA-AA））纤维，并将成骨细胞（人成骨细胞，HOBs）和破骨细胞（人破骨前体细胞）在这些纤维上培养14天，成功诱导分化，PVPA-AA增加成骨细胞OPG的表达，从而诱导HOBs成熟和矿化，同时减少活的破骨细胞数量。

2 康复医学

2.1 机械刺激

骨损伤的康复治疗方法包括多种物理刺激，比如电刺激、热刺激和机械刺激。其中，机械刺激对再生修复的影响最为明显。骨是一种机械敏感组织，机械力对骨结构发育和重塑的影响在骨康复中早已被公认。特别是，机械刺激可以通过机械转导影响细胞行为，这对维持骨组织稳态至关重要。此外，天然骨具有压电特性，可以将机械力转化为电信号，从而促进骨生长。

Glatt等[42]采用大鼠股骨缺损模型，研究了支架刚度对BMP-2治疗的临界尺寸、骨干、节段缺损愈合的影响。结果证实了BMP-2治疗后大骨缺损的愈合受到局部力学环境的强烈影响，而且还显示通过改变刚度提供反向动力，可以促进愈合过程。进一步的研究表明，当反向动力作用时，较低剂量的BMP-2可以成功修复大段骨缺损[43]。反向动力对亚临界尺寸的骨缺损的自发愈合具有相同的刺激作用。

超声波疗法是康复治疗中施加机械刺激的重要方法之一，在临床中，对损伤骨施加超声刺激可以刺激细胞的生长，并将机械信号转化为分子机制，从而促进骨再生，使胫骨、桡骨和肩胛骨的临床愈合时间减少30%～38%，并可刺激未开裂的过渡性骨损伤进行重塑[14]。

2.2 其他治疗

自20世纪50年代发现骨的生物电特性以来，电刺激疗法已被广泛用于临床，作为促进骨损伤愈合和增强脊柱融合的补充手段。最近的体外研究表明，电刺激可促进骨细胞在刺激部位的迁移、增殖和分化。电刺激成骨的一种可能机制是通过电刺激激活电压门控的Ca^{2+}通道上调细胞内钙浓度，进而通过钙调素途径调节成骨[44]。另外，脉冲电磁场（EMF）的磁刺激疗法一直被用于补充骨愈合。Naito等[45]将烧结的钕磁铁植入到兔股骨缺损模型中，与无磁性的植入物相比，静态磁场可显著促进新骨的再生。

3 机械响应生物材料：桥接再生与康复

机械刺激和生物支架联合作用有利于高度矿化

骨的形成。对装载细胞的复合支架施加循环机械刺激,每天15分钟,持续时间为7、14或21天。结果显示,机械刺激可以双重调节MSCs的炎症反应和成骨分化,促进了体外巨噬细胞M2极化和体内骨再生[46]。此外,外部机械刺激可以与骨支架的物理特性发挥协同作用。Subramony等[47]研究了纳米纤维表面结构和机械刺激对间充质干细胞分化的作用,当受到拉伸载荷时,定向或非定向纳米纤维对干细胞分化产生不同的影响,支架排列和优化的机械刺激,足以驱动间充质干细胞分化,而不需要额外的化学刺激。因此,具有力学响应的支架在不同方向的外力作用下会产生不同的细胞响应,通过外部力学刺激配合再生修复的支架材料是解决临床骨损伤最有潜力的方法。

超声作为重要的康复治疗手段,利用其深层组织穿透能力及机械刺激作用可用于远程触发按需药物递送。Kearney等[48]基于离子交联藻酸盐基质开发了机械响应纳米复合水凝胶,其中负载了包裹BMP-2的金纳米颗粒。复合水凝胶在脉冲超声刺激可加速纳米颗粒释放。研究结果还显示生长因子结合的纳米颗粒不仅在包封和超声刺激后保持了其生物活性,而且与被动扩散相比,机械刺激的复合水凝胶显著增强了成骨活性。此外,具有机械响应的纳米颗粒还可包埋在具有不同超声敏感性的胶囊中,以连续递送纳米颗粒。在特定的超声刺激下,程序式释放出功能成分,特别是在骨骼中,这种按需及时输送生物活性物质对于骨再生康复至关重要。

除了外部力学因素外,最近的研究也表明细胞基质相互作用所产生的内力对MSCs功能也发挥着关键作用。支架可以通过其刚度或其他力学特性被动地产生内力,产生力学信号可以促进细胞分化[49]。Chatterjee等[50]在10 kPa、300 kPa的压缩模量范围内检测了聚乙二醇水凝胶中成骨细胞的分化。结果表明,较硬的水凝胶可促进成骨。虽然已知成骨细胞对刚度和基底地形的反应与细胞机械转导有关,但其确切机制仍在研究中。

4 总结与展望

综上所述,无论是支架外部作用还是支架内部产生的机械刺激,都可以作为调节骨再生的关键因素。机械响应生物材料通过整合再生医学方法,在配合机械刺激下可促进骨再生和功能重建,战略性地将再生医学和康复结合起来。

在骨损伤修复中,目前还未有使用机械刺激配合机械响应生物材料的临床研究。机械响应生物材料本身的特性是临床转化的主要问题,如机械响应性和随时间的稳定性、支架降解以及免疫反应等都需要在体内环境进一步的验证。虽然初始响应性很重要,但机械响应生物材料必须在足够长的时间内保持足够敏感的响应性能,尤其是当生物材料降解时,其响应稳定性就变得更重要。对于可降解生物材料,理想的降解率要与组织再生率相匹配。支架降解过快或过慢都会影响骨的再生和康复。鉴于目前骨损伤恢复治疗通常需要几个月的时间,机械响应材料可能需要合适的降解时间以及更好的响应稳定性,以实现长期机械刺激,促进骨再生。

除了对生物材料的要求外,在体内结合生物材料和机械刺激时还存在其他的转化挑战,包括确定机械刺激的类型、位置和强度等参数,以与机械响应生物材料协同。目前机械响应生物材料向临床转化的一个关键就是机械响应生物材料的临床前研究,而且复杂的组成难以获得临床监管批准。目前外部施加机械刺激(超声)的治疗作用已经得到临床验证,但单独的机械响应材料或联合刺激对骨再生的作用效果和机制仍未阐明。

未来的体外和体内研究需要阐明机械响应生物材料本身的作用,并确定机械刺激与生物材料是否真正可以协同作用,实现真正的骨再生康复。

参 考 文 献

[1] Yao G, Kang L, Li CC, *et al*. A self-powered implantable and bioresorbable electrostimulation device for biofeedback bone fracture healing[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(28): e2100772118.

[2] Gothard D, Smith EL, Kanczler JM, *et al*. Tissue engineered bone using select growth factors: a comprehensive review of animal studies and clinical translation studies in man[J]. Eur Cell Mater, 2014, 28(28): 166-208.

[3] Patel VV, Billys J, Okonkwo DO, *et al*. Three- and 4-level lumbar arthrodesis using adjunctive pulsed electromagnetic field stimulation: a multicenter retrospective evaluation of fusion rates and a review of the literature[J]. Int J Spine Surg, 2021, 15(2): 228-233.

[4] Weng SJ, Yan DY, Tang JH, *et al*. Combined treatment with cinnamaldehyde and β -TCP had an additive effect on bone formation and angiogenesis in critical size calvarial defect in ovariectomized rats[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 573-581.

[5] Kawakami S, Shiota M, Kon K, *et al*. Autologous micrografts from the palatal mucosa for bone regeneration in calvarial defects in rats: a radiological and histological anal-

ysis[J]. Int J Implant Dent, 2021, 7(1): 6.

[6] Yu Q, DiFeo Jacquet R, Landis WJ. Characterization of tissue-engineered human periosteum and allograft bone constructs: the potential of periosteum in bone regenerative medicine[J]. Cells Tissues Organs, 2020, 209(2-3): 1-16.

[7] Cavallo M, Maglio M, Parrilli A, *et al*. Vascular supply and bone marrow concentrate for the improvement of allograft in bone defects: a comparative in vivo study[J]. J Surg Res, 2020, 252: 1-8.

[8] Vanderstappen J, Lammens J, Berger P, *et al*. Ilizarov bone transport as a treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: a long-term follow-up study[J]. J Child Orthop, 2015, 9(4): 319-324.

[9] Şensoy AT, Kaymaz I, Ertaş Ü. Biomechanical evaluation of a novel mandibular distraction osteogenesis protocol: an in-vitro validation and the practical use of the method[J]. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2021, 24(7): 765-776.

[10] Du GQ, Gong ZH, Liang B, *et al*. Concentration changes of peripheral blood mesenchymal stem cells of sprague dawley rats during distraction osteogenesis[J]. Orthop Surg, 2021, 13(2): 623-631.

[11] Oliveira TM, Berti FCB, Gasoto SC, *et al*. Calcium phosphate-based bioceramics in the treatment of osteosarcoma: drug delivery composites and magnetic hyperthermia agents[J]. Front Med Technol, 2021, 3: 26.

[12] Montoya C, Du Y, Gianforcaro AL, *et al*. On the road to smart biomaterials for bone research: definitions, concepts, advances, and outlook[J]. Bone Res, 2021, 9(1): 12.

[13] Wu D, Chang X, Tian JJ, *et al*. Bone mesenchymal stem cells stimulation by magnetic nanoparticles and a static magnetic field: release of exosomal miR-1260a improves osteogenesis and angiogenesis[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 209.

[14] Golota AS, Makarenko SV, Sc herbak SG, *et al*. Regenerative rehabilitation for bone tissue damage[J]. Regen Rehabil Bone Tissue Damage, 2021, 3(1): 48-62.

[15] Markides H, McLaren JS, Telling ND, *et al*. Translation of remote control regenerative technologies for bone repair[J]. NPJ Regen Med, 2018, 3: 9.

[16] Ambrosio F, Rando TA. The regenerative rehabilitation collection: a forum for an emerging field[J]. NPJ Regen Med, 2018, 3: 20.

[17] Dong HW, Li XQ, Chen K, *et al*. Cryopreserved spontaneous spheroids from compact bone-derived mesenchymal stromal cells for bone tissue engineering[J]. Tissue Eng Part C **Methods**, 2021, 27(4): 253-263.

[18] Leng QP, Liang Z, Lv YG. Demineralized bone matrix scaffold modified with mRNA derived from osteogenically pre-differentiated MSCs improves bone repair[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 119: 111601.

[19] Kowal JM, Möller S, Ali D, *et al*. Identification of a clinical signature predictive of differentiation fate of human bone marrow stromal cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 265.

[20] Kangari P, Talaei-Khozani T, Razeghian-Jahromi I, *et al*. Mesenchymal stem cells: amazing remedies for bone and cartilage defects[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 492.

[21] Lackington WA, Thompson K. Fracture healing and progress towards successful repair[M]//Li B, Moriarty T, Webster T, *et al*. Racing for the Surface. Cham: Springer, 2020: 225-243.

[22] Sun B, Qu RM, Fan TY, *et al*. Actin polymerization state regulates osteogenic differentiation in human adipose-derived stem cells[J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1): 15.

[23] Cowan CM, Shi YY, Aalami OO, *et al*. Adipose-derived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects[J]. Nat Biotechnol, 2004, 22(5): 560-567.

[24] Mesimäki K, Lindroos B, Törnwall J, *et al*. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2009, 38(3): 201-209.

[25] Owston HE, Moisley KM, Tronci G, *et al*. Induced periosteum-mimicking membrane with cell barrier and multipotential stromal cell (MSC) homing functionalities [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5233.

[26] Bolander J, Chai YC, Geris L, *et al*. Early BMP, Wnt and Ca(2+)/PKC pathway activation predicts the bone forming capacity of periosteal cells in combination with calcium phosphates[J]. Biomaterials, 2016, 86: 106-118.

[27] González-Gil AB, Lamo-Espinosa JM, Muiños-López E, *et al*. Periosteum-derived mesenchymal progenitor cells in engineered implants promote fracture healing in a critical-size defect rat model[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2019, 13(5): 742-752.

[28] Bouyer M, Guillot R, Lavaud J, *et al*. Surface delivery of tunable doses of BMP-2 from an adaptable polymeric scaffold induces volumetric bone regeneration[J]. Biomaterials, 2016, 104: 168-181.

[29] Cecchi S, Bennet SJ, Arora M. Bone morphogenetic protein-7: review of signalling and efficacy in fracture healing[J]. J Orthop Translat, 2016, 4: 28-34.

[30] Covell DJ, McMillen R. Early outcomes of an anterior ankle fusion plating system with rhpdgf-bb beta tricalcium phosphate graft[J]. Foot Ankle Orthop, 2021, 5(4): 2473011420S00178.

[31] Ho-Shui-Ling A, Bolander J, Rustom LE, *et al*. Bone regeneration strategies: engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives[J]. Biomaterials, 2018, 180: 143-162.

[32] Sherman BP, Lindley EM, Turner AS, *et al*. Evaluation of ABM/P-15 versus autogenous bone in an ovine lumbar interbody fusion model[J]. Eur Spine J, 2010, 19(12): 2156-2163.

[33] Arrighi I, Mark S, Alvisi M, *et al*. Bone healing induced by local delivery of an engineered parathyroid hormone prodrug[J]. Biomaterials, 2009, 30(9): 1763-1771.

[34] Meyers CA, Sun ZB, Chang L, *et al*. Age dependent effects of NELL-1 isoforms on bone marrow stromal cells [J]. J Orthop, 2019, 16(2): 175-178.

[35] Colquhoun R, Tanner KE. Mechanical behaviour of degradable phosphate glass fibres and composites-a review [J]. Biomed Mater, 2015, 11(1): 014105.

[36] Zheng SX, Li J, Jing XB, *et al*. Parameterized design and fabrication of porous bone scaffolds for the repair of cranial defects[J]. Med Eng Phys, 2020, 81: 39-46.

[37] Rustom LE, Boudou T, Nemke BW, *et al*. Multiscale porosity directs bone regeneration in biphasic Calcium phosphate scaffolds[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2017, 3(11): 2768-2778.

[38] Lu HP, Zhou YH, Ma YP, *et al*. Current application of beta-tricalcium phosphate in bone repair and its mechanism to regulate osteogenesis[J]. Front Mater, 2021, 8: 277.

[39] Braem A, Chaudhari A, Vivan Cardoso M, *et al*. Peri- and intra-implant bone response to microporous Ti coatings with surface modification[J]. Acta Biomater, 2014, 10(2): 986-995.

[40] Bang SM, Moon HJ, Kwon YD, *et al*. Osteoblastic and osteoclastic differentiation on SLA and hydrophilic modified SLA titanium surfaces[J]. Clin Oral Implants Res, 2014, 25(7): 831-837.

[41] Ghag AK, Gough JE, Downes S. The osteoblast and osteoclast responses to phosphonic acid containing poly (ε-caprolactone) electrospun scaffolds[J]. Biomater Sci, 2014, 2(2): 233-241.

[42] Glatt V, Miller M, Ivkovic A, *et al*. Improved healing of large segmental defects in the rat femur by reverse dynamization in the presence of bone morphogenetic protein-2 [J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94(22): 2063-2073.

[43] Glatt V, Bartnikowski N, Quirk N, *et al*. Reverse dynamization: influence of fixator stiffness on the mode and efficiency of large-bone-defect healing at different doses of rhBMP-2[J]. J Bone Joint Surg Am, 2016, 98(8): 677-687.

[44] Khatua C, Bhattacharya D, Balla VK. In situ electrical stimulation for enhanced bone growth: a mini-review[J]. Med Devices Sens, 2020, 3(4): e10090.

[45] Naito Y, Yamada S, Jinno Y, *et al*. Bone-forming effect of a static magnetic field in rabbit femurs[J]. Int J Periodontics Restorative Dent, 2019, 39(2): 259-264.

[46] Zhang PH, Liu XZ, Guo P, *et al*. Effect of cyclic mechanical loading on immunoinflammatory microenvironment in biofabricating hydroxyapatite scaffold for bone regeneration[J]. Bioact Mater, 2021, 6(10): 3097-3108.

[47] Subramony SD, Dargis BR, Castillo M, *et al*. The guidance of stem cell differentiation by substrate alignment and mechanical stimulation[J]. Biomaterials, 2013, 34(8): 1942-1953.

[48] Kearney CJ, Skaat H, Kennedy SM, *et al*. Switchable release of entrapped nanoparticles from alginate hydrogels[J]. Adv Healthc Mater, 2015, 4(11): 1634-1639.

[49] Yang LL, Pijuan-Galito S, Rho HS, *et al*. High-throughput methods in the discovery and study of biomaterials and materiobiology[J]. Chem Rev, 2021, 121(8): 4561-4677.

[50] Chatterjee K, Lin-Gibson S, Wallace WE, *et al*. The effect of 3D hydrogel scaffold modulus on osteoblast differentiation and mineralization revealed by combinatorial screening[J]. Biomaterials, 2010, 31(19): 5051-5062.

(2021-06-29 收稿)

专 家 简 介



张驰,西南医科大学副教授,博士。现任附属医院康复医学科副主任、中华医学会物理医学与康复学分会青年委员、中国医师协会介入医师分会疼痛介入学组委员、四川省康复医学会冲击波专委会副主任委员、四川省针灸学会第一届肿瘤康复专业委员会副主任委员、四川省康复医学会作业治疗专委会委员、四川省康复治疗师协会理事、四川省医学会物理医学与康复专业委员会青年委员。主要从事骨关节炎的基础与临床研究,研究领域集中在退行性骨关节炎与人类骨形成相关蛋白的微卫星基因不稳定的相关性及康复治疗对差异蛋白的调控机制及其干预。相关成果已在 *bioinformatics*, *clinical rehabilitation*, *physical therapy* 等学术期刊上发表论文20篇。主持承担国家自然科学基金、四川省医学会项目、四川省科技厅项目等多项课题。