

特约专栏

## 硬组织修复材料的骨再生机理研究

邹学农<sup>1</sup>, 陈大福<sup>2</sup>, 田伟<sup>2</sup>, 张西正<sup>3</sup>, 吴刚<sup>4</sup>, 董华<sup>4</sup>, 周永胜<sup>5</sup>, 周光前<sup>6</sup>

(1. 中山大学附属第一医院骨科研究所, 广东 广州 510080)

(2. 北京积水潭医院创伤骨科研究所, 北京 100035)

(3. 中国人民解放军军事医学科学院卫生装备研究所, 天津 300161)

(4. 华南理工大学国家人体组织功能重建工程技术研究中心, 广东 广州 510006)

(5. 北京大学口腔医院, 北京 100081)

(6. 深圳大学医学院, 广东 深圳 518060)

**摘要:** 传统硬组织修复材料由于在组成及结构上与人体骨组织存在较大差异, 植入体内后的骨组织修复过程基本上是一种被动的“充填”过程, 且材料的降解速度与新骨形成速度不匹配, 难以达到真正的“生物性融合”, 严重制约了该类材料在骨科临床的推广应用。因此, 设计与制备具有“主动修复功能”和“可调控生物响应特性”的第3代新型硬组织修复材料已成为当前骨科临床的新需求和未来的发展方向。介绍了硬组织修复材料的骨再生机理研究方法, 综述了硬组织修复材料与宿主防御和骨再生及宿主微环境对材料与宿主细胞相互作用的研究现状。指出硬组织修复材料植入体内后所发生的序列事件可能通过表观遗传修饰使得基因表达受材料本身和宿主微环境等因素的调控, 提出新型硬组织修复材料研究中存在的问题和发展趋势。

**关键词:** 硬组织修复材料; 骨再生; 宿主防御; 宿主微环境; 表观遗传学; 基因调控

**中图分类号:** R318.08    **文献标识码:** A    **文章编号:** 1674-3962(2012)09-0040-10

## Bone Regeneration Mechanism of Advanced Biomaterials for Hard Tissue Repair

ZOU Xuenong<sup>1</sup>, CHEN Dafu<sup>2</sup>, TIAN Wei<sup>2</sup>, ZHANG Xizheng<sup>3</sup>, WU Gang<sup>4</sup>,  
DONG Hua<sup>4</sup>, ZHOU Yongsheng<sup>5</sup>, ZHOU Guangqian<sup>6</sup>

(1. Orthopaedic Research Institute, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

(2. Beijing Traumatological Orthopaedic Research Institute, Beijing Jishutan Hospital, Beijing 100035, China)

(3. Research Institute for Medical Equipment, Military Medical Science Academy of the PLA, Tianjin 300161, China)

(4. National Engineering Research Center for Human Tissue Restoration and Reconstruction, South China university of technology, Guangzhou 510006, China)

(5. Beijing University Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China)

(6. Medical school of Shenzhen University, Shenzhen 518060, China)

**Abstract:** Traditional biomaterials for hard tissue repair in composition and structure are hugely different with human bone tissue. The repairing process of these materials is basically a passive “filling” process when implanted in the body. Because new bone formation and material degradation rate do not match well enough, it is difficult to achieve the real “biological fusion”, and this restricted the use of materials in orthopaedic clinical application. Therefore, design and preparation of advanced third generation biomaterials for hard tissue repair with “active repair function” and “controlled biological response characteristics” has become the new demand of orthopaedic clinical application and future research direction. This paper introduced main research methods for bone regeneration mechanisms of advanced biomaterials for hard tissue repair, and it also summarized the current research results of interactions between these biomaterials and host cells in host microenvironment, and interactions between the biomaterials and host defense responses in the process of bone regeneration. These sequential events after the implantation of advanced biomaterials for hard tissue repair are apparently controlled by gene regulation, which is possible to be modified by a series of epigenetic mechanisms with many factors such as material itself and host microenvironmental factors. This paper puts forward new problems existed in the research of advanced biomaterials for hard tissue repair and development trend.

This paper puts forward new problems existed in the research of advanced biomaterials for hard tissue repair and development trend.

**Key words:** biomaterials for hard tissue repair; bone regeneration; host defense; host microenvironment; epigenetics; gene regulation

收稿日期: 2012-04-16

基金项目: 科技部973计划项目(2012CB619100); 国家自然科学基金资助项目(30571892)

第一作者及通信作者: 邹学农, 男, 1964年生, 教授, 博士生导师

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2012.09.06

## 1 前言

生物医用材料应用于硬组织修复及功能替代,已有几十年的时间,如人工骨替代材料、人工关节假体、种植牙等。此类材料在临床应用中的生物安全性虽然已基本确定,但一些材料与宿主骨结合界面可形成纤维层包裹或界面结合强度低,导致应力遮挡、植入体松动并脱落、植入物失效等问题。20世纪70年代随着生物玻璃和羟基磷灰石(HA)等硬组织活性材料的研发,人们逐渐认识到植入材料与宿主骨界面能够通过化学键合形成骨性结合,骨组织修复以“爬行替代”方式通过骨传导作用(Osteoconduction)实现与宿主骨组织的融合<sup>[1]</sup>。鉴于传统的第一、二代硬组织修复材料的缺点,有学者提出构建具有离子或分子溶出或利用材料中生物活性分子在基因水平上,激活特定细胞反应的可降解生物活性材料,迅速引起了国内外生物材料研究领域的广泛兴趣<sup>[2]</sup>。此类具有“主动修复功能”和“可调控生物响应特性”的第三代硬组织修复材料,已成为当前的研究热点和未来的发展方向。

大量临床随访研究表明,临床上传统的硬组织修复材料植入体内后,因其在组成及结构上与人体骨组织存在较大差异,骨组织修复过程基本上是一种被动的“充填”过程,且材料的降解速度与新骨形成速度不匹配,难以达到真正的“生物性融合”、形成牢固的生物学界面,导致植入体在宿主体内一定时间后会发生松动、脱落、老化、腐蚀等现象,严重影响硬组织修复的效果。例如,脊柱融合失败及假关节的发生率高达5%~35%;金属全髋关节置换10年后的总翻修率高达4%以上。主要原因在于,一方面由于材料植入体内后所引发宿主的炎症反应、免疫反应、组织再生修复的序列事件并不完全清楚,另一方面宿主微环境(力学、化学、炎症)对植入材料与宿主组织细胞的相互作用及植入材料在骨再生过程中的转归行为等诸多复杂问题尚未完全明了,制约了新型硬组织修复材料的研究、开发和应用。作者在本文中对硬组织修复材料的骨再生机理研究现状和发展趋势进行了简要综述,同时提出了新型硬组织修复材料设计与制备研究中存在的问题和可能的解决办法。

## 2 硬组织修复材料与宿主防御和骨再生体系的相互作用

### 2.1 硬组织修复材料植入宿主后所发生的序列事件

骨形成有两种不同的方式:软骨内成骨和膜内成骨。大部分骨骼如长骨的形成经过软骨内成骨,即软骨

中间期。少数骨如头盖骨的形成仅膜内成骨,即直接从间叶组织的聚集形成骨组织。一般来说,硬组织修复材料植入宿主后,将经历与正常骨折愈合相似的3个阶段,即炎症期、修复期和塑形期。但由于材料本身及其所介导的宿主防御和骨再生体系的相互作用,硬组织修复材料植入宿主后所发生的序列事件,较正常的骨折愈合过程更为复杂。目前,只有通过动物模型对这一过程进行系统研究,才能弄清硬组织修复材料植入宿主后与宿主防御和骨再生体系的相互作用。

在以往的研究中,系通过建立家猪腰椎前路椎间融合的动物模型,将分别载有马骨胶原蛋白提取物(COLLOSS®E)、重组人骨形态发生蛋白-2/可吸收性牛I型胶原海绵(rhBMP-2/ACS, INFUSE®)或自体骨的椎间融合器,随机植入腰3/4、腰4/5、腰5/6椎间隙,术后2周、4周、8周进行磁共振成像(MRI)和正电子发射断层显像(PET/CT)扫描,观察3种不同材料在脊柱融合炎症期、修复期和塑形期所发生的动态变化;动物处死后取标本进行显微CT扫描、组织学与组织形态计量分析,提取总RNA进行基因表达谱芯片和microRNA芯片检查。结果显示,3种不同材料在脊柱融合过程中骨形成的表现方式不同,如COLLOSS®E和自体骨移植呈现软骨内成骨,而rhBMP-2促使类骨质直接沉积于胶原网络表现为膜内成骨<sup>[3]</sup>;3种不同材料在脊柱融合过程中所形成的新骨三维结构也有明显区别,且不同材料移植早期发生的炎性水肿、组织肿胀、新骨形成过多等不良事件的程度不同<sup>[4]</sup>;3种不同材料植入宿主后与不同阶段的炎症反应与免疫反应如自然杀伤细胞介导的细胞毒性作用、抗原提呈相关通路、T细胞受体通路及Toll样受体通路等呈现时序变化规律且相互重叠;3种不同材料在脊柱融合过程中,经不同的成骨方式促使脊柱融合的分子事件也不同,如在炎症期rhBMP-2明显上调PGHS-2,IGFBP-2和IGF-2等多种因子表达诱导骨前体细胞募集、增殖与分化导致膜内成骨,在塑形期明显上调釉原蛋白基因促进骨塑形;而COLLOSS®E(主要为I型胶原蛋白)和自体骨在炎症期下调血管内皮细胞生长因子(VEGF)基因表达抑制成血管作用,从而减少BMP诱导的膜内成骨,在修复期上调募集的间充质干细胞(MSCs)成软骨分化相关基因CTGF与COMP表达和基质矿化相关基因MGP与COL10A1表达引起软骨内成骨<sup>[5]</sup>;作为一类重要的转录后基因表达调控因子,miRNA参与了脊柱融合过程中广泛的生物学过程,3种不同材料植入体内后所发生的分子序列事件的特异性基因表达受miRNA的调控,这些miRNA包括miR-181c, miR-363, miR-140, miR-224, miR-99b, miR-

935, miR-455, miR-10a, miR-29c, miR-486, miR-127, miR-206, miR-19a, miR-450c 等(未发表数据)。由此可见,硬组织修复材料植入宿主后所介导的宿主防御和骨再生过程,涉及炎症反应、免疫反应、血管生成、骨前体细胞迁移、增殖与分化、成骨细胞与破骨细胞活动等宿主体内应答的序列事件,将启动一系列复杂的信号传导通路网络调控和表观遗传学机制,实现骨组织再生修复或导致植入物失败(图 1)。

表观遗传学是研究非 DNA 序列变化的、可遗传的、影响基因表达的科学,表观遗传学机制参与个体发育、干细胞分化等许多生物学过程以及表观遗传学机制(DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色体重塑、miRNA 等)的调控。在成骨模型中,Rb(Retinoblastoma)蛋白作为协同转录因子,可以增强 Runx2 的转录活性,从而促进

成骨<sup>[6]</sup>,H3K4 去甲基化酶视网膜母细胞瘤结合蛋白 2(Retinoblastoma Binding Protein 2, RBP2)可以拮抗 Rb 而抑制成骨细胞分化<sup>[7-8]</sup>。最近研究发现,RBP2 依赖于其组蛋白去甲基化酶活性抑制重要成骨转录因子 Runx2 的功能,从而削弱了人脂肪间充质干细胞(hASCs)向成骨细胞分化的能力<sup>[9]</sup>。同时还发现单胺去氧化酶家族类的去甲基化酶 LSD1 与 Runx2 物理上存在相互作用。体内外试验表明,LSD1 的功能缺失显著促进了 hASCs 的成骨向分化,提示 LSD1、RBP2 如组蛋白修饰所介导的表观遗传机制,可能在 hASCs 的成骨向分化中有着重要作用。因此,采用表观遗传学理论和技术,研究硬组织修复材料对细胞生长分化以及组织再生修复序列事件的影响,能更深入全面地揭示硬组织修复材料在骨再生过程中的表观遗传学机制。

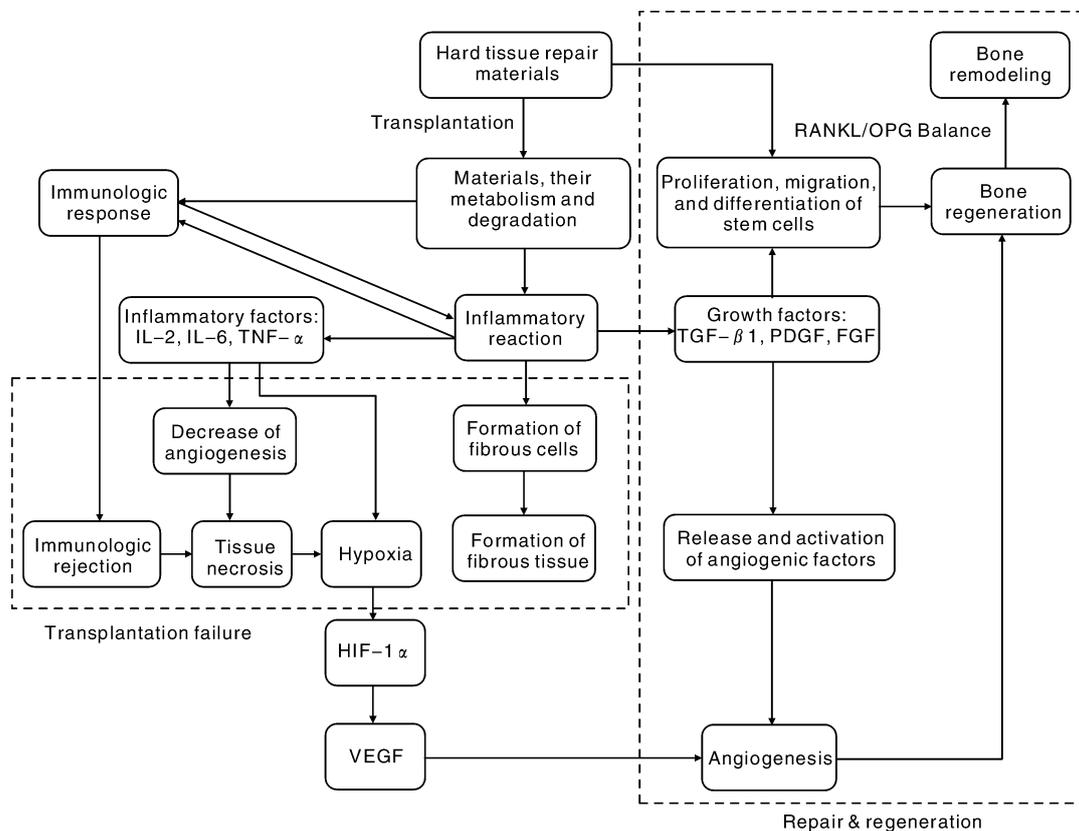


图 1 骨修复材料植入宿主后宿主防御与骨再生体系的相互关系

Fig. 1 Relationship between host defense responses and bone regeneration system after the implantation of bone repair materials

## 2.2 硬组织修复材料与干细胞的相互作用

如前所述,不同材料植入宿主后 MSCs 募集、增殖与分化事件出现的时序不同,导致了骨形成方式的不同。因此,新型硬组织修复材料在设计之初,就需要考虑是否真正具备诱导骨再生的能力,该类材料与干细胞的相互作用被认为是导致骨再生的一个重要因素,而体

外评价是可靠实用的实验研究方法。Levenberg 等<sup>[10-11]</sup>体外培养证实干细胞接种于支架材料,能促进干细胞发挥其生物学功能,通过支架材料表面生物学功能的模拟,可在体内外诱导组织或器官的形成。例如, RGD 序列为人纤维连接蛋白(Fibronectin, FN)与其受体的结合位点。采用 RGD 序列修饰聚合物三维支架表面,可

改善细胞在材料上的粘附<sup>[12]</sup>、介导 FAK-PI3K-Akt 信号传导通路参与聚己内酯 (Polycaprolactone, PCL) 三维支架材料表面与骨髓 MSCs 的相互作用<sup>[13]</sup>；而整合素- $\alpha$  修饰的 BCP/PCL-nHA 三维支架表面，可激活 ERK 信号传导通路，在诱导脂肪干细胞成骨分化中起着重要作用<sup>[14]</sup>；在 PCL 三维支架表面自组装透明质酸、甲基胶原与共聚物复合膜，可改善干细胞在支架材料内的接种效率、分布与成骨分化的能力<sup>[15]</sup>。此外，三维支架材料的孔径也影响与干细胞的相互作用，如孔径 200  $\mu\text{m}$  珊瑚羟基磷灰石加速 hMSCs 成骨分化，但孔径 500  $\mu\text{m}$  珊瑚羟基磷灰石增加细胞增殖率与细胞数<sup>[16]</sup>。而三维结构较二维结构更易感受压力信号而激活 p38、JNK 信号传导通路，诱导接种于磷酸钙 (CP) 支架材料中胚胎干细胞向成骨分化<sup>[17]</sup>；金属 Ti 表面微结构通过 Wnt 信号分子 (Dkk1 和 Dkk2) 和信号传导通路 (Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ ) 影响干细胞成骨分化和成骨细胞成熟<sup>[18-19]</sup>。由于不同硬组织修复材料本身的组成、形态结构、孔径与孔隙率、表面及机械强度等独立信号千差万别，因此，建立新型硬组织修复材料的干细胞分化快速筛选平台，在基因水平上筛选具有激活特定干细胞向成骨细胞分化的材料学因素，将有利于加速新型硬组织修复材料的设计、开发和应用。

### 2.3 建立新型硬组织修复材料的干细胞分化快速筛选平台

硬组织修复材料与干细胞的相互作用，促使生长因子整合和细胞粘附<sup>[10-11]</sup>。除 BMPs 和 TGF- $\beta$  外，涉及低氧诱导因子-1 (Hypoxic Inducible Factor-1, HIF-1 $\alpha$ )、FGF, Wnt, Notch, hedgehogs, FGF, IGFs, 基质细胞衍生因子-1 (SDF-1 $\alpha$ )/CXCR4 等多重信号通路及其下游信号分子的复杂调控网络，最终激活成骨分化特异性转录因子 Runx2 和 Osterix (Osx) 等关键转录因子，参与调控 MSCs 及骨前体细胞分化和骨形成<sup>[20-22]</sup>。软骨内成骨和膜内成骨都需要 Runx2 的参与，MSCs 向成骨细胞分化受 Indian Hedgehog (Ihh), Runx2, Osx 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路等各种转录因子和信号蛋白调控<sup>[23]</sup>。Ihh 属于 Hedgehog 家族，它对软骨内成骨和 Runx2 的激活是必需的<sup>[24]</sup>。Runx2 参与 MSCs 向骨前体细胞分化<sup>[25]</sup>。Osx 是 Runx2 的下游基因，在成骨细胞表达但在前肥大软骨细胞中的表达，Osx 在骨前体细胞分化为成熟的成骨细胞中起关键作用。Osx 敲除胚胎能形成软骨但无骨形成及成骨标志基因如骨钙素、骨唾液酸蛋白、碱性磷酸酶等的表达<sup>[26]</sup>。Wnt 信号通路实际上涉及多个细胞受体和配体分子，其主要下游信号分子  $\beta$ -Catenin 在成骨分化的不同阶段起不同甚至相反的作用，而 Osx 能抑

制 Wnt 信号通路及其下游特异性基因的表达，参与骨形成的负反馈调控途径<sup>[20]</sup>。因此，Osx 被认为是控制成骨细胞分化的分子开关，缺乏 Osx 的激活将无新骨形成<sup>[20, 26]</sup>。随着对干细胞向成骨细胞分化与 Osx 及其下游靶标和信号通路研究的不断深入，将有助于建立新型硬组织修复材料的干细胞分化快速筛选平台。

## 3 硬组织修复材料与宿主微环境的相互作用及转归

硬组织修复材料与宿主微环境之间复杂的相互作用，趋向一个主动修复过程，可能受宿主微环境因素如力学微环境、炎症微环境和化学微环境 (如 pH 值、氧分压等) 的影响或作用，也受到材料在组织再生过程中转归行为的影响。

### 3.1 硬组织修复材料与宿主微环境和宿主细胞的相互作用

#### 3.1.1 力学微环境对硬组织修复材料与骨骼细胞功能的影响

力学微环境是生物体硬组织所必需的，骨组织的力学微环境是流体、应变耦合的物理条件，对骨组织形成的细胞网络中 MSCs、骨祖细胞、成骨细胞、破骨细胞和骨细胞均有重要影响。研究发现，接种于静电纺丝 PCL 三维支架中的成骨细胞经 10% 压缩应力刺激后，成骨相关蛋白 (BMP-2、骨钙素) 和骨基质相关蛋白 (骨桥蛋白、骨连接蛋白) 或基因的表达均上调，细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM) 也较对照组增多，支架的弹性模量也比无细胞支架增加了约 5 倍<sup>[27]</sup>。成骨细胞-聚氨酯 (Polyurethane, PU) 三维支架复合物经 1Hz、5% 的压缩应力刺激后，胶原、钙含量显著增加，支架复合物硬度增强<sup>[28]</sup>。Dumas 等向人骨瘤细胞-羟基磷灰石三维支架复合物施加 3Hz、5N (1 $\mu\text{m}$ ) 的压缩应力刺激，发现胶原和 FN 微弱上调，但细胞-支架复合物经 25Hz 压缩刺激后，胶原和 FN 显著上调；另外，较高频率的压缩刺激可增加支架 ECM 结合 VEGF 的量<sup>[29]</sup>，可能有利于血管化。Sittichockchaiwut 等向成骨样细胞 MLO-A5/PU 多孔支架施加周期性压缩应力，发现细胞骨特异性基因/蛋白表达显著上调，骨矿化基质的形成也明显增多<sup>[28]</sup>。上述研究虽涉及体外载荷作用下生物活性材料与细胞复合体的转归行为，但体内力学微环境对生物活性材料/细胞复合体影响还远未阐明。

力学载荷对骨骼细胞功能的影响，是通过多重信号通路网络的相互作用来调控的。成骨及破骨细胞对应力环境的响应，导致细胞内一系列生化事件的级联放大效应，包括蛋白质的修饰 (主要是磷酸化)、蛋白质与蛋

白质的相互作用、以及下游靶基因表达的改变等。作者采用基因芯片与蛋白质组学高通量筛选技术,研究力学载荷对成骨细胞、破骨细胞的影响,生理载荷作用下,发现 1 992 个差异表达的基因,涉及 123 个信号传导通路的改变;超生理作用下,发现 1 435 个差异表达的基因,涉及 101 条信号传导通路的变化,骨密切相关的近 30 条信号传导通路(未发表数据)与文献报道<sup>[30]</sup>一致。应用 SELDI-TOF MS 技术(又称蛋白指纹图谱技术)筛选结果显示,有 41 种蛋白质在应力作用下,发生了明显、稳定的质和量的改变,经质谱鉴定实际有 37 种蛋白质发生变化,其中明确与骨生长发育相关的蛋白质有 12 个。上述结果表明,力学载荷对成骨细胞、破骨细胞、骨细胞具有重要影响,但在力学作用下硬组织修复材料与骨骼细胞功能的影响有待进一步研究。

### 3.1.2 炎症微环境对硬组织修复材料与骨骼细胞功能的影响

炎症微环境对细胞的影响非常复杂,涉及多种炎症因子介导的信号通路激活或抑制,是细胞生物学行为改变的关键因素。其中,重要的炎症因子包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1、6(IL-1、IL-6)等。TNF- $\alpha$ 可激活 T 细胞,促进其他炎症因子的分泌,从而诱发炎症反应。TNF- $\alpha$ 和 IL-1 等可快速激活细胞核因子 NF- $\kappa$ B 通路,活化的 NF- $\kappa$ B 进入细胞核内与基因启动子区域的固定核苷酸序列结合而启动基因转录,参与炎症与免疫反应<sup>[31-33]</sup>。而炎症微环境对生物修复材料-细胞复合体成骨分化和硬组织再生影响的研究,则基本属于空白。

### 3.1.3 化学微环境对硬组织修复材料与骨骼细胞功能的作用

低氧环境对多种类型细胞的分化和基因表达产生影响,而骨折后血肿区域由于供血不足会在区域内造成低氧,并促进释放大量细胞因子。这种低氧环境对骨折区域骨再生可能存在影响。Brusselmans K 等的实验证实,低氧可以促进胚胎干细胞(Embryonic Stem Cells, ES)表达 VEGF,从而促进细胞的存活,而抑制 VEGF 基因的表达,则在 48 h 的低氧培养中,ES 细胞凋亡增加了 10 倍<sup>[34]</sup>。同时低氧环境会促进细胞表达 HIF-1,继而诱导缺血组织大量表达 SDF-1,从而促进血液循环中的干细胞向缺血处归巢,进而促进血管形成。比如 Yamaguchi J 等利用小鼠模型研究发现,在缺血组织中 SDF-1 能促进内皮祖细胞(Endothelial Progenitor Cells, EPCs)的归巢<sup>[34]</sup>。另外,有学者利用 Akt 基因修饰的 MSCs 植入缺血组织,发现 MSCs 的存活率也明显较高,但是,VEGF 通过怎样的机制促进干细胞耐受低氧,以及与相关信号

通路网络的关系尚不清楚<sup>[35]</sup>。HIF-1 $\alpha$  通路调控的下游基因多达到 100 个,除主要通过 VEGF 调控血管生成外,也参与多种细胞的存活、增殖、迁移和能量代谢等重要过程。但低氧环境对 MSCs 向成骨分化的影响,目前没有确切的结论。

以高分子聚合物作为硬组织修复材料的降解过程,可引起宿主微环境 pH 值的变化。如聚乳酸-羟基乙酸共聚物(Poly Lactic-co-Glycolic Acid, PLGA)在体内降解后,使局部微环境酸性增加,会引发细胞分泌促炎症因子和内质网应激(ER Stress),诱发细胞凋亡。在这个过程中,内质网膜蛋白 BI-1(BAX Inhibitor-1, BI-1)和 MAPK 信号传导通路起了关键的作用。BI-1 是一种 pH 值依赖的钙通道蛋白,可在酸性环境下促进  $\text{Ca}^{2+}$  释放,促炎症因子积聚,内质网应激,进而激活 MAPK 信号通路,表现为细胞内磷酸化 JNK 水平激增,诱发细胞凋亡<sup>[36]</sup>。

### 3.2 硬组织修复材料在骨再生过程中的转归行为

硬组织修复材料在组织再生过程中的转归行为,受宿主微环境、宿主细胞以及材料本身诸多因素的影响,其具体的转归机制尚不十分清楚。正常骨组织处于持续的力学作用下,模拟在体环境、且伴有模拟生理溶液(SBF)的流动,来研究力学载荷对硬组织修复材料的转归行为是很重要的。Yang 等<sup>[30]</sup>采用热致相分离/粒子洗脱法,制备 PLGA 和 PLGA/磷酸三钙( $\beta$ -TCP)多孔支架,比较了动态和静态载荷条件下三维支架的降解行为。结果表明,循环压载荷明显加速了两种三维支架的降解且复合成骨细胞的增殖受其影响。Kang 等<sup>[37]</sup>的研究得出,动态载荷促进 PLA/ $\beta$ -TCP 三维支架的体外降解。Rolda 等<sup>[38]</sup>将 BMP7/BCP 陶瓷支架材料复合 MSCs 植入小鼠体内 12 周后,发现材料被降解并有新骨形成,支架材料中未与新骨接触部分的降解程度较高。Jiang 等<sup>[39]</sup>发现壳聚糖-PLAGA 熔结的三维支架,在体外较 PLAGA 降解慢;前者固定上肝素和 BMP-2 后植入兔体内更能促进新骨形成,后者也能以膜内成骨方式形成新骨组织。上述研究揭示了一些生物活性材料或生物材料-细胞复合物在体内外的转归行为,但远未阐明硬组织修复材料内,新生组织形成与材料降解的关系以及降解产物在体内的分布、聚集和代谢等过程。

尽管已有学者对聚苯乙烯乳胶纳米微球,在体内的分布、蓄积及代谢引起的机体反应<sup>[40]</sup>与碳纳米管激发机体的免疫应答<sup>[41]</sup>进行了研究,但纳米生物活性材料在体内是可降解的,机体对其的响应可能与其在体内的降解速度及 Ca, P 离子在细胞、组织的蓄积浓度有关。目前对生物活性材料的纳米粒子在细胞、组织、器官的

转归及机体应答,还缺乏全面科学的认识。因此,有必要深入开展该领域的研究工作,阐明纳米生物活性材料与机体的相互作用机理,对指导纳米生物活性材料的设计、组装开发出新型硬组织修复材料有重要的意义。

生物陶瓷降解溶出的Ca、P离子的一部分,可为局部新生骨组织利用,其他通过组织液、血液带到全身。硬组织修复材料掺杂的一些微量金属元素的溶出,可直接参与细胞代谢、分裂、生长等生理过程。生物活性玻璃中含有的微量Si,是有机体内必需的微量元素,生物玻璃降解过程中释放的Si,对成骨是有益的。例如, Si的补充显著增加了去势大鼠股骨和胫骨的骨密度<sup>[42]</sup>, Si和Ca对去势大鼠骨质疏松具有交互作用,在Ca摄入不足时, Si的补充能增加脊柱、股骨和胫骨的骨密度<sup>[43]</sup>。在骨骼生长发育过程中, Zn缺乏可引起骨的生长迟缓,甚至骨骼畸形。适量的Zn可促进骨生长及钙化,体内实验发现Zn能抑制破骨细胞的形成,从而抑制骨吸收<sup>[44-45]</sup>。

另一方面,脂肪族聚酯作为生物医用高分子材料,在临床应用已有30年的历史,大部分研究集中在体外环境中模拟高分子材料的降解行为<sup>[46]</sup>,对于体内环境下降解行为及机理的研究较少。现有的动物体内实验,多集中在观察材料结构及外观形貌变化、质量损失及一定时期内降解产物对于周围组织的影响上<sup>[47]</sup>。目前最大的问题,就是对于高分子材料在体内降解过程中炎症与免疫反应的序列事件和机理尚不明确;而对于不同降解阶段降解产物的分子量大小及分布,在不同组织器官内的分布规律,有无蓄积伤害及代谢途径都没有系统的研究。如何针对不同的植入环境,筛选出影响降解行为变化的关键因素,最终在设计层面达到优化,是制备降解行为与组织再生过程相匹配的硬组织修复材料一个亟待解决的问题。

综上所述,宿主微环境中物理、化学、生物学因素对硬组织修复材料的降解和转归影响巨大。因此,建立能模拟宿主微环境的体外研究平台,筛选出影响硬组织修复材料转归行为的材料学、宿主微环境和生物学关键因素,最终在设计层面达到优化,制备出降解行为与组织再生过程相匹配的新型硬组织修复材料,将为新型硬组织修复材料的优化设计提供科学依据。

#### 4 新型硬组织修复材料的功能化设计及其生物学效应

硬组织修复材料在临床上应用较为广泛的生物活性材料,包括羟基磷灰石(HAP)、磷酸三钙(TCP)、生物活性玻璃等<sup>[48]</sup>。这些材料与传统的生物惰性材料在化

学成分上有显著差异,在骨再生能力上有了质的飞跃。生物活性玻璃作为生物活性材料中的重要种类,由于其特有的无机非晶态化学结构、基因激活特性及促进生物矿化等优异性能,被认为是一类具有比其它结晶态生物活性材料更为优越的硬组织修复材料,近年来越来越多地受到国际生物材料学界的关注。体外实验表明,溶胶-凝胶生物玻璃在模拟生理溶液(SBF)中释放出可溶性Si及Ca离子的速度及形成低结晶度的HCA的速度,均高于熔融法生物玻璃<sup>[49]</sup>,显示溶胶-凝胶生物活性玻璃,在调控成骨细胞增殖、分化上具有良好的应用前景。

长期以来,国内外对材料的化学结构、微-纳米结构、表面拓扑形貌等对细胞的迁移、粘附、增殖和分化的影响方式与规律进行了大量的研究。这些材料的结构性能,可通过多种途径激活细胞相关受体、基因表达以及信号通路网络等,来调控细胞学行为,如生物活性化学基因直接与细胞膜表面受体相互作用,通过介导材料表面吸附蛋白调控细胞行为,以及通过溶出成分或降解产物来调控细胞行为<sup>[50-53]</sup>。而功能性小分子对细胞特异功能的调控提供了另一种可供选择的途径<sup>[54-56]</sup>,同时,也为材料结构的功能化设计提供了可行性。目前已发现一些具有抗炎、促进成骨细胞分化和血管生成能力的天然功能小分子,如Ginkgolide B可通过激活内皮祖细胞Akt及MAPK/p38通路,提高其粘附、迁移和增殖以及体外成血管分化能力<sup>[56]</sup>。Icariin能促进MSCs成骨分化,上调成骨相关基因COL1a2、BMP-2、OSX和RUNX-2等的表达,能促使成骨细胞成熟、矿化,抑制破骨细胞,减慢骨吸收过程<sup>[57-59]</sup>。Quercetin, Curcumin, Ursolic acid等小分子表现出抗炎特性,也为未来在修复材料结构上设计抗炎功能提供了多种可供选择的分子<sup>[60]</sup>。点击化学是最近10年来出现的重要现代化学合成方法,提供了将上述小分子修饰到材料结构单元上的良好途径,通过简单高效的反应,来实现具有新型功能的分子结构,受到了有机化学、药物化学、生物大分子化学以及功能高分子材料化学研究人员的高度重视<sup>[61]</sup>。通过点击化学在可降解有机高分子侧基上便利地引入活性功能小分子,结合对可降解高分子的结构设计,能够实现高分子结构预设的可降解性能、弹性模量及生物学功能性能。

目前,纳米结构与纳米尺度对细胞粘附、迁移、增殖及分化的影响,同样也引起了研究人员的广泛兴趣。许多研究者报道了不同微纳米形态结构调节硬组织修复材料生物活性的分子机制<sup>[62-63]</sup>,但纳米材料的生物毒性需重点关注。研究表明,纳米金颗粒能够通过吸附血

浆中的某些蛋白, 激活细胞的 p38 MAPK 途径, 在启动成骨分化的同时, 抑制间充质干细胞向脂肪细胞分化<sup>[64]</sup>。在可降解聚羟基烷酸酯中添加 45S5 生物玻璃成分, 提高了复合材料表面的生物活性, 有利于形成类骨羟基磷灰石的沉积, 同时, 促进细胞的粘附、增殖、碱性磷酸酶活性及骨钙素分泌<sup>[65]</sup>。在生物玻璃陶瓷 (Bio-verit II) 上制备出具有纳米结构的硅表面涂层, 动物实验显示增强了成骨效应, 同时抑制了炎症细胞在材料表面的粘附<sup>[66]</sup>。上述研究让人们看到了纳米结构与纳米材料正向作用的应用前景, 进一步深入研究其调控细胞行为的途径与分子机理研究, 对如何设计新一代具有高生物安全性, 同时具有特定生物学功能的硬组织修复材料, 具有重要的指导意义。

随着多种微加工新方法的出现, 对材料相关表面拓扑物理、化学图案及其尺寸的细胞生物学效应的研究报道逐年增多。表面形态结构如材料表面的粗糙度、不同的表层微观形貌结构如凹槽型、山脊型、孔洞型、孔洞的大小及分布等, 都对细胞形态、粘附、铺展、迁移、定向生长有很重要的影响<sup>[63, 67-68]</sup>。近年来发展起来的二维细胞图案化技术<sup>[69]</sup>, 为药物分子检测及研究材料表面界面生物活性分子调控细胞学行为的机制和特性<sup>[70-71]</sup>提供了重要的工具。例如, 将图案化的金膜共价接枝到 PEG 水凝胶表面, 用以固定 MSCs 从而形成材料表面干细胞的图案化结构。通过改变干细胞图案的形状和大小, 可改变与干细胞之间相互作用从而影响干细胞分化<sup>[72]</sup>。采用电化学方法在镀有金膜的表面吸附硫醇单分子层, 将细胞流经图案化的聚合物微通道, 实现了在金膜表面指定区域的固定<sup>[73]</sup>。

随着纳米合成及控制技术, 相关微加工、微刻蚀等新技术的不断发展, 利用微纳结构与形态调控细胞行为, 将超越化学成分与结构调控的局限性, 大大拓展可用的方法与手段。美国康奈尔大学的 March 等利用生物微加工技术, 制备出三维绒毛状的聚乙二醇二丙烯酸酯 (PEGDA) 和胶原, 作为人工肠绒毛, 研究上皮直肠癌细胞在材料表面的粘附、铺展、增殖和分化, 以及癌细胞对材料释放药物的响应<sup>[74]</sup>。麻省理工学院的 Langer 教授课题组, 将聚癸二酸丙三醇酯加工成三维图案化的薄层后, 通过热压方式层层叠加构建了具有特定通道网络结构的生物活性材料, 并研究了肝细胞在其中的细胞学行为<sup>[75]</sup>。利用微结构调控细胞学行为, 已经成为生物材料研究人员进行材料结构设计必须认真考虑的一环。

在宏观结构的大尺度上, 硬组织修复材料的内部孔径结构、孔隙率、孔的联通特性, 多级结构的结构效

应, 将能够更好地实现细胞的迁移与组织的修复, 不仅对修复过程中营养成分的运输、代谢产物及降解产物的排除、细胞向材料内部的迁移通道、血管在材料内部的分布方式、细胞聚集形成的细胞学行为等均有直接的影响, 对成骨细胞的分化调控都会产生直接的效应。而新型成形制备技术如微区图案技术、显微刻蚀技术、三维打印技术、电仿丝技术、快速成形技术、梯度材料结构控制技术、一体化构建技术等, 将成为未来组织修复材料的主要成形加工技术, 综合应用多种先进制造技术手段, 使得实现具有复杂空间可控结构的实现更为容易, 最终形成预设形状、结构、强度、表面与空间分布的化学及生物学环境的硬组织修复材料<sup>[19, 72, 74-75]</sup>。

综上所述, 未来围绕人体硬组织缺损修复所涉及的关键科学问题, 开展材料学、生物医学工程、生命科学、临床医学等多学科交叉、协同研究, 从以下 4 个层面来设计和构建结构-功能可调控的新型硬组织修复材料: ①分子结构层面。主要决定材料的基本性质, 包括生物活性、生物相容性、可降解性和材料具有的特殊功能(如成骨、成血管、抗炎、抗免疫等); ②纳米结构层面。调节与其相接触细胞的粘附、铺展与基因表达过程; ③微米结构层面。决定材料及其周围孔隙的形态结构、大小和微观界面性质, 主要调节细胞在界面的特异性吸附, 细胞的迁移与定向生长; ④宏观大尺度层面。决定修复组织总的形状和大小以及材料的整体性能。从材料组成、微纳结构和宏观性能上, 对不同层次结构与细胞相互作用的分子生物学机制进行深入研究, 寻找能够促进成骨、成血管、协调体内炎症及免疫的良好微观及宏观结构, 进而指导新型硬组织修复材料的设计和制备, 将可提升我国在该领域的自主创新能力, 促进具有我国特色和自主知识产权的第 3 代生物医学材料和产品开发。

## 5 结 语

硬组织修复材料植入体内后所引发宿主的炎症反应、免疫反应、组织再生修复的序列事件并不完全清楚, 另一方面, 宿主微环境(力学微环境、化学微环境、炎症微环境)对植入材料与宿主组织细胞的相互作用及植入材料在骨再生过程中的转归行为等诸多复杂问题尚未完全明了。因此, 进一步开展硬组织修复材料的骨再生机理研究, 深入探讨硬组织修复材料与宿主防御和骨再生体系的关系, 以及宿主微环境对植入材料与宿主组织细胞的相互作用及材料转归行为的规律, 探索硬组织修复材料在体内转归过程中, 组织适配、力学适配和降解适配机制, 揭示硬组织修复材料植入体后所发生的序

列事件,受材料本身和宿主微环境等多因素影响的表现遗传学机制与信号传导网络调控的分子机理,进而指导在材料的分子组成、微-纳结构和宏观性能设计层面上优化、制备出具有“主动修复功能”和“可调控生物响应特性”的新型硬组织修复材料,从而加速我国新型硬组织修复材料与产品的设计、开发和应用。

#### 参考文献 References

- [1] Hench L L, Wilson J. Surface-Active Biomaterials[J]. *Science*, 1984, 226(4 675): 630-636.
- [2] Hench L L, Polak J M. Third-Generation Biomedical Materials [J]. *Science*, 2002, 295(5 557): 1 014-1 017.
- [3] Foldager C. ISSLS Prize Winner; Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Monitoring Interbody Fusion with Equine Bone Protein Extract, Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2, and Autograft [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, 33(25): 2 683-2 690.
- [4] Foldager C. Differences in Early Osteogenesis and Bone Micro-Architecture in Anterior Lumbar Interbody Fusion with rhBMP-2, Equine Bone Protein Extract, and Autograft [J]. *Bone*, 2009, 45(2): 267-273.
- [5] Zou X. Different Mechanisms of Spinal Fusion Using Equine Bone Protein Extract, rhBMP-2 and Autograft During the Process of Anterior Lumbar Interbody Fusion [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(6): 991-1 004.
- [6] Luan Y. The Retinoblastoma Protein is an Essential Mediator of Osteogenesis That Links the p204 Protein to the Cbfa1 Transcription Factor Thereby Increasing Its Activity [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(23): 16 860-16 870.
- [7] Gutierrez G M, Kong E, Hinds P W. Master or Slave: the Complex Relationship of RBP2 and pRb [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(6): 501-502.
- [8] Benevolenskaya E V. Binding of pRB to the PHD Protein RBP2 Promotes Cellular Differentiation [J]. *Mol Cell*, 2005, 18(6): 623-635.
- [9] Ge W. Inhibition of Osteogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Stromal Cells by Retinoblastoma Binding Protein 2 Repression of RUNX2-Activated Transcription [J]. *Stem Cells*, 2011, 29(7): 1 112-1 125.
- [10] Levenberg S. Differentiation of Human Embryonic Stem Cells on Three-Dimensional Polymer Scaffolds [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(22): 12 741-12 746.
- [11] Levenberg S, Langer R. Advances in Tissue Engineering [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2004, 61: 113-134.
- [12] Hersel U, Dahmen C, Kessler H. RGD Modified Polymers: Biomaterials for Stimulated Cell Adhesion and Beyond [J]. *Biomaterials*, 2003, 24(24): 4 385-4 415.
- [13] Zhang H, Lin C Y, Hollister S J. The Interaction between Bone Marrow Stromal Cells and RGD-Modified Three-Dimensional Porous Polycaprolactone Scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(25): 4 063-4 069.
- [14] Lu Z. Bone Biomimetic Microenvironment Induces Osteogenic Differentiation of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells [J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2011. (in Press) DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2011.07.012>
- [15] Chen M. Self-Assembled Composite Matrix in a Hierarchical 3-D Scaffold for Bone Tissue Engineering [J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(5): 2 244-2 255.
- [16] Mygind T. Mesenchymal Stem Cell Ingrowth and Differentiation on Coralline Hydroxyapatite Scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(6): 1 036-1 047.
- [17] Appleford M R. The Effects of Trabecular Calcium Phosphate Scaffolds on Stress Signaling in Osteoblast Precursor Cells [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(17): 2 747-2 753.
- [18] Olivares-Navarrete R. Mediation of Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells on Titanium Surfaces by a Wnt-Integrin Feedback Loop [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(27): 6 399-6 411.
- [19] Olivares-Navarrete R. The Roles of Wnt Signaling Modulators Dickkopf-1 (Dkk1) and Dickkopf-2 (Dkk2) and Cell Maturation State in Osteogenesis on Microstructured Titanium Surfaces [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(8): 2 015-2 024.
- [20] Zhang C. Inhibition of Wnt Signaling by the Osteoblast-Specific Transcription Factor Osterix [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(19): 6 936-6 941.
- [21] Soltanoff C S. Signaling Networks that Control the Lineage Commitment and Differentiation of Bone Cells [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2009, 19(1): 1-46.
- [22] Javed A, Chen H, Ghori F Y. Genetic and Transcriptional Control of Bone Formation [J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2010, 22(3): 283-293.
- [23] Zhang C. Transcriptional Regulation of Bone Formation by the Osteoblast-Specific Transcription Factor Osx [J]. *J Orthop Surg Res*, 2010(5): 35-37.
- [24] St-Jacques B, Hammerschmidt M, McMahon A P. Indian Hedgehog Signaling Regulates Proliferation and Differentiation of Chondrocytes and Its Essential for Bone Formation [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(16): 2 072-2 086.
- [25] Komori T. Targeted Disruption of Cbfa1 Results in a Complete Lack of Bone Formation Owing to Maturation Arrest of Osteoblasts [J]. *Cell*, 1997, 89(5): 755-764.
- [26] Nakashima K. The Novel Zinc Finger-Containing Transcription Factor Osterix is Required for Osteoblast Differentiation and Bone Formation [J]. *Cell*, 2002, 108(1): 17-29.
- [27] Rath B. Compressive Forces Induce Osteogenic Gene Expression in Calvarial Osteoblasts [J]. *J Biomech*, 2008, 41(5): 1 095

- 1 103.
- [28] Sittichokechaiwut A. Use of Rapidly Mineralising Osteoblasts and Short Periods of Mechanical Loading to Accelerate Matrix Maturation in 3D Scaffolds [J]. *Bone*, 2009, 44 (5): 822 - 829.
- [29] Dumas V. Effect of Dual Frequency Cyclic Compression on Matrix Deposition by Osteoblast-Like Cells Grown in 3D Scaffolds and on Modulation of VEGF Variant Expression [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(19): 3 279 - 3 288.
- [30] Yang Y. Effect of Cyclic Loading on the in Vitro Degradation of Poly (L-Lactide-Co-Glycolide) Scaffolds [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2010, 21(1): 53 - 66.
- [31] Granet C, Miossec P. Combination of the Pro-Inflammatory Cytokines IL-1, TNF-Alpha and IL-17 Leads to Enhanced Expression and Additional Recruitment of AP-1 Family Members, Egr-1 and NF-KappaB in Osteoblast-Like Cells [J]. *Cytokine*, 2004, 26 (4): 169 - 177.
- [32] Rhodus N L. A Comparison of Pro-Inflammatory, NF-KappaB-Dependent Cytokines: TNF-Alpha, IL-1-Alpha, IL-6, and IL-8 in Different Oral Fluids From Oral Lichen Planus Patients [J]. *Clin Immunol*, 2005, 114(3): 278 - 283.
- [33] Royuela M. TNF-Alpha/IL-1/NF-KappaB Transduction Pathway in Human Cancer Prostate [J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23 (10): 1 279 - 1 290.
- [34] Yamaguchi J. Stromal Cell-Derived Factor-1 Effects on Expanded Endothelial Progenitor Cell Recruitment for Ischemic Neovascularization [J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1 322 - 1 328.
- [35] Abdollahi H. The Role of Hypoxia in Stem Cell Differentiation and Therapeutics [J]. *J Surg Res*, 2011, 165(1): 112 - 117.
- [36] Kim H R. Bax Inhibitor-1 is a pH-Dependent Regulator of Ca<sup>2+</sup> Channel Activity in the Endoplasmic Reticulum [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(23): 15 946 - 15 955.
- [37] Kang Y. A Study on the in Vitro Degradation Properties of Poly (L-Lactic Acid)/Beta-Tricalcium Phosphate (PLLA/beta-TCP) Scaffold Under Dynamic Loading [J]. *Med Eng Phys*, 2009, 31 (5): 589 - 594.
- [38] Roldan J C. Bone Formation and Degradation of a Highly Porous Biphasic Calcium Phosphate Ceramic in Presence of BMP-7, VEGF and Mesenchymal Stem Cells in an Ectopic Mouse Model [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2010, 38(6): 423 - 430.
- [39] Jiang T. Chitosan-Poly(lactide-Co-Glycolide) Microsphere-Based Scaffolds for Bone Tissue Engineering; in Vitro Degradation and in Vivo Bone Regeneration Studies [J]. *Acta Biomater*, 2010, 6 (9): 3 457 - 3 470.
- [40] Sarlo K. Tissue Distribution of 20 nm, 100 nm and 1 000 nm Fluorescent Polystyrene Latex Nanospheres Following Acute Systemic or Acute and Repeat Airway Exposure in Rat [J]. *Toxicology*, 2009, 263(2/3): 117 - 126.
- [41] Meng J. Subcutaneous Injection of Water-Soluble Multi-Walled Carbon Nanotubes in Tumor-Bearing Mice Boosts Host Immune Activity [J]. *Nanotechnology*, 2010, 21(14): 145 104.
- [42] Bae Y J. Short-Term Administration of Water-Soluble Silicon Improves Mineral Density of the Femur and Tibia in Ovariectomized Rats [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2008, 124(2): 157 - 163.
- [43] Kim M H. Silicon Supplementation Improves the Bone Mineral Density of Calcium-Deficient Ovariectomized Rats by Reducing Bone Resorption [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2009, 128(3): 239 - 247.
- [44] Kishi S, Yamaguchi M. Inhibitory Effect of Zinc Compounds on Osteoclast-Like Cell Formation in Mouse Marrow Cultures [J]. *Biochem Pharmacol*, 1994, 48(6): 1 225 - 1 230.
- [45] Moonga B S, Dempster D W. Zinc is a Potent Inhibitor of Osteoclastic Bone Resorption in Vitro [J]. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(3): 453 - 457.
- [46] Hofmann D. Knowledge-Based Approach Towards Hydrolytic Degradation of Polymer-Based Biomaterials [J]. *Adv Mater*, 2009, 21(32/33): 3 237 - 3 245.
- [47] Schlichting K, Dahne M, Weiler A. Biodegradable Composite Implants [J]. *Sports Med Arthrosc*, 2006, 14(3): 169 - 176.
- [48] Hench L. Bioceramics; from Concept to Clinic [J]. *Journal of the American Ceramic Society*, 1991, 74(7): 1 487 - 1 510.
- [49] Chen X, Meng Y, Li Y, et al. Investigation on Bio-Mineralization of Melt and Sol-Gel Derived Bioactive Glasses [J]. *Applied Surface Science*, 2008, 255(2): 562 - 564.
- [50] Xynos I D, Edgar A J, Buttery L D, et al. Gene-Expression Profiling of Human Osteoblasts Following Treatment with the Ionic Products of Bioglass 45S5 Dissolution [J]. *J Biomed Mater Res*, 2001, 55(2): 151 - 157.
- [51] Jell G, Stevens M M. Gene Activation by Bioactive Glasses [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2006, 17(11): 997 - 1 002.
- [52] Leucht P, Kim J B, Helms J A. Beta-Catenin-Dependent Wnt Signaling in Mandibular Bone Regeneration [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90(Suppl 1): 3 - 8.
- [53] Chen Y, Alman B A. Wnt Pathway, an Essential Role in Bone Regeneration [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 106(3): 353 - 362.
- [54] Ding S, Wu T Y H, Brinker A, et al. Synthetic Small Molecules That Control Stem Cell Fate [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, 100(13): 7 632.
- [55] Chen S, Do J T, Zhang Q, et al. Self-Renewal of Embryonic Stem Cells by a Small Molecule [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, 103(46): 17 266 - 17 271.
- [56] Tang Y, Huang B, Sun L, et al. Ginkgolide B Promotes Proliferation and Functional Activities of Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cell Involvement of Akt-eNOS and MAPK-p38 Signaling Pathways [J]. *European Cells and Materials*, 2011, 21: 459 - 469.
- [57] Chen K M, Ge B F, Ma H P, et al. Icarin, a Flavonoid from the Herb Epimedium Enhances the Osteogenic Differentiation of

- Rat Primary Bone Marrow Stromal Cells[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, 60(12): 939-942.
- [58] Ma H P, Ming L G, Ge B F, *et al.* Icariin is More Potent Than Genistein in Promoting Osteoblast Differentiation and Mineralization in Vitro[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2011, 112(3): 916-923.
- [59] Chen K M, Ge B F, Liu X Y, *et al.* Icariin Inhibits the Osteoclast Formation Induced by RANKL and Macrophage-Colony Stimulating Factor in Mouse Bone Marrow Culture[J]. *Pharmazie*, 2007, 62(5): 388-391.
- [60] Venkatesha S H, Berman B M, Moudgil K D. Herbal Medicinal Products Target Defined Biochemical and Molecular Mediators of Inflammatory Autoimmune Arthritis[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19(1): 21-29.
- [61] Binder W H, Sachsenhofer R. 'Click' Chemistry in Polymer and Material Science: an Update[J]. *Macromolecular Rapid Communications*, 2008, 29(12/13): 952-981.
- [62] Curtis A, Wilkinson C. Nanotechniques and Approaches in Biotechnology[J]. *Materials Today*, 2001, 4(3): 22-28.
- [63] Stevens M M, George J H. Exploring and Engineering the Cell Surface Interface [J]. *Science*, 2005, 310(5751): 1135-1138.
- [64] Yi C, Liu D, Fong C C, *et al.* Gold Nanoparticles Promote Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells Through p38 MAPK Pathway [J]. *ACS Nano*, 2010, 4(11): 6339-6348.
- [65] Misra S K, Ansari T, Mohn D, *et al.* Effect of Nanoparticulate Bioactive Glass Particles on Bioactivity and Cytocompatibility of Poly (3-Hydroxybutyrate) Composites[J]. *Journal of The Royal Society Interface*, 2010, 7(44): 453-465.
- [66] Vogt J C, Brandes G, Ehlert N, *et al.* Free Bioverit(R) II Implants Coated with a Nanoporous Silica Layer in a Mouse Ear Model—A Histological Study[J]. *Journal of Biomaterials Applications*, 2009, 24(2): 175-191.
- [67] Anselme K, Bigerelle M. Topography Effects of Pure Titanium Substrates on Human Osteoblast Long-Term Adhesion [J]. *Acta Biomaterialia*, 2005, 1(2): 211-222.
- [68] Dalby M J, Andar A, Nag A, *et al.* Genomic Expression of Mesenchymal Stem Cells to Altered Nanoscale Topographies [J]. *Journal of the Royal Society Interface*, 2008, 5(26): 1055-1065.
- [69] McAlear J H. *Microdevice Substrate and Method for Making Micro-pattern Devices*: US, 4103064[P]. 1978-07-25.
- [70] Théry M, Bornens M. Cell Shape and Cell Division[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2006, 18(6): 648-657.
- [71] Chen C S, Mrksich M, Huang S, *et al.* Geometric Control of Cell Life and Death [J]. *Science*, 1997, 276(5317): 1425-1428.
- [72] Tang J, Peng R, Ding J. The Regulation of Stem Cell Differentiation by Cell-Cell Contact on Micropatterned Material Surfaces[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(9): 2470-2476.
- [73] Li Y, Yuan B, Ji H, *et al.* A Method for Patterning Multiple Types of Cells by Using Electrochemical Desorption of Self-Assembled Monolayers within Microfluidic Channels [J]. *Angewandte Chemie*, 2007, 46: 1194-1196.
- [74] Sung J H, Yu J, Luo D, *et al.* Microscale 3-D Hydrogel Scaffold for Biomimetic Gastrointestinal (GI) Tract Model[J]. *Lab Chip*, 2010, 11: 389-392.
- [75] Bettinger C J, Weinberg E J, Kulig K M, *et al.* Three-Dimensional Microfluidic Tissue-Engineering Scaffolds Using a Flexible Biodegradable Polymer[J]. *Advanced Materials*, 2006, 18(2): 165-169.

## 第十四届全国生物材料大会将于明年在西安举行

时 间: 2013年9月22~25日 网 址: [www.c-nin.com](http://www.c-nin.com)  
主 办: 中国生物医学工程学会生物材料分会  
承 办: 西北有色金属研究院 西安九洲生物材料有限公司  
协 办: 西安交通大学 第四军医大学 西北工业大学  
联 系 人: 于振涛 传 真: 029-86231103 E-mail: [ninbrc@163.com](mailto:ninbrc@163.com)



专栏特约编辑王迎军

**王迎军**: 女, 1954 年生, 工学博士, 教授, 博导; 国家 973 项目首席科学家、国际生物材料科学与工程 FELLOW, 美国佛罗里达大学高级访问学者; 现任华南理工大学校长, 国家人体组织功能重建工程技术研究中心主任, 兼任中国生物材料学会副理事长、中国生物医学工程学会生物材料分会理事长等; 先后主持国家及省部级重大、重点项目等 60 余项, 发表论文 350 余篇, 发明专利 44 项; 曾获教育部自然科学一等奖 1 项、广东省科学技术奖一等奖 1 项及国际发明展览会金奖银奖等 10 余项; 撰写专著 2 本, 其中《生物医用陶瓷材料》入选 2011 年新闻出版总署第三届“三个一百”原创出版工程—科学技术类奖。

**刘昌胜**: 男, 1967 年生, 工学博士, “长江学者”特聘教授, 国家杰出青年基金获得者, 国家重大科学研究计划项目首席科学家, 华东理工大学材料科学与工程学院院长、教育部医用生物材料工程研究中心主任, 国务院学位委员会材料学科评议组成员; 中国生物材料学会常务理事, 中国生



特约撰稿人刘昌胜

物医学工程学会生物材料分会常务理事等职; 先后负责承担国家重大研究计划项目等近 30 项; 曾获国家科技进步二等奖, “教育部长江学者创新团队”负责人, 何梁何利基金创新奖, 中国青年科技奖, 入选“新世纪百千万人才工程”国家级人选等; 申请发明专利 37 项, 其中授权发明专利 17 项(美国专利 2 项), 发表论文 180 余篇, 其中 SCI 收录 100 余篇。

**孔德领**: 男, 1966 年生, 理学博士, 教授, 博导; 国际血液净化学会 Regional Officer(环太平洋地区), 中国生物材料学会常务理事, 中国材料学会理事, 南开大学生物活性材料教育部重点实验室主任; 曾获国家科学技术进步二等奖, 天津市科技进步二等奖, 天津市自然科学二等奖; 2007 年国家杰出青年基金获得者, 2009 年入选新世纪百千万人才工程国家级人选, 2006 年天津市青年科技奖获得者; 发表论文 140 余篇, 其中 SCI 收录 70 余篇, 被 SCI 论文引用 1500 余次, 授权国家发明专利 10 项。

**杨柯**: 男, 1961 生, 工学博士、博导;



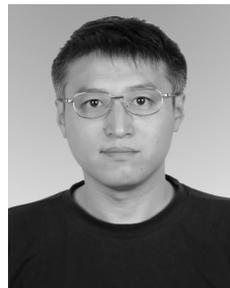
特约撰稿人孔德领

1985 年和 1989 年在中科院金属所分别获硕士和博士学位, 1991 ~ 1993 年在英国牛津大学工作, 1993 年在中科院金属所破格晋升为研究员; 现任中科院金属所专用材料与器件研究部主任, 兼任中国生物材料委员会委员; 长期从事生物医用材料与器件、先进钢铁结构材料、贮氢合金等领域研发工作; 曾获中科院科技进步一等奖、中科院自然科学二等奖、辽宁省科技进步一等奖和二等奖(2 次)等多项奖励, 以及国务院政府特别津贴、中科院院长奖学金、中科院青年科学家奖等多项荣誉奖励; 发表论文 260 余篇, 申报专利 60 余项(已授权 30 余项), 出版和翻译专著 3 部。

**郑玉峰**: 男, 1973 年生, 工学博士, 教授, 博导; 现为北京大学工学院材料科学与工程系副主任、先进技术研究院先进材料中心主任、前沿交叉学科研究院生物医用材料与组织工程研究中心副主任, 2007 年入选教育部新世纪优秀人才支持计划; 中国生物医学工程学会生物材料分会常务理事、中国生物医学工程



特约撰稿人杨柯



特约撰稿人郑玉峰



特约撰稿人邹学农

学会介入医学工程分会副主任委员兼秘书长、中国材料研究学会青年委员会理事等; 发表 SCI 论文 200 余篇(累计引用超过 2300 次, H-index 为 23), 获授权发明专利 20 余项。

**周长忍**: 男, 1956 年生, 理学博士, 教授, 博导; 暨南大学理工学院党委书记、副院长, 人工器官与材料教育部工程研究中心主任, 兼任中国生物医学工程学会理事, 生物材料分会常务理事兼秘书长, 广东省人体生物组织工程学会副会长等职; 2006 年受聘为教育部教学指导委员会生物医学工程专业委员会委员, 2009 年被聘为国务院学位委员会生物医学工程学科组成员; 1995 年被广东省遴选为“千百十工程”跨世纪人才, 1998 年获国务院侨办“科技成果三等奖”,



特约撰稿人周长忍

2002 年获教育部“优秀中青年骨干教师”, 2006 年分获教育部和广东省科技进步二等奖; 已出版专著 1 部, 参编 3 部, 发表论文 160 多篇, 获发明专利 8 项。

**邹学农**: 男, 1964 年生, 医学博士, 教授, 博导; 中国生物医学工程学会生物材料分会委员, 广东省人体组织工程学会理事, 广东省翻译学会医学翻译专业委员会常委等; 入选广东省高校“千百十工程”第五批省级培养对象, “中-德生物技术青年科学家小组”组长, 广东省高校“千百十工程”第六批国家级培养对象等人才计划; 曾获 2003/2004 年度欧洲脊柱杂志最佳基础科学研究贡献奖; 主要论著编译 8 本; 发表论文 70 余篇, 其中被 SCI、EI 等收录 40 余篇, 他引 500 次以上, 公开专利 3 项。