

生物玻璃在组织修复中的研究进展

李 倩¹, 陈瑞果², 谢岩黎¹

(1. 河南工业大学粮油食品学院, 河南 郑州 450001)

(2. 中国科学院合肥物质科学研究院 强磁场中心, 安徽 合肥 230031)

摘 要: 生物玻璃最早被应用于硬骨组织修复, 近些年越来越多的研究证明其还可用于修复软骨和软组织, 如皮肤、角膜、肺、神经组织等。具有代表性的生物玻璃包括硅酸盐生物玻璃和硼酸盐生物玻璃, 这类生物玻璃在体内环境中能够快速释放大量的离子, 发挥特殊的生物学效应, 如抑菌活性, 细胞附着、繁殖和迁移、血管生成等。掺杂元素对生物玻璃的性能起到重要的作用, 进而调控组织修复中的不同效果。并且, 生物玻璃的结构也对细胞的生长及组织修复有着重要的作用。由于生物玻璃韧性低、脆性高, 常与金属、多聚物等制备成复合材料应用于组织修复。综述了生物玻璃物理化学性质与生物学活性的关系, 同时介绍和探讨了基于生物玻璃衍生出来的复合材料及其应用, 为开发新型的组织修复材料提供参考。

关键词: 生物玻璃; 离子; 生物学效应; 组织修复; 复合材料

中图分类号: R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2020)02-0151-05

Research Progress of Bioglass in Tissue Regeneration

LI Qian¹, CHEN Ruiguo², XIE Yanli¹

(1. School of Food Science and Technology, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China)

(2. High Magnetic Field Laboratory, Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China)

Abstract: Bioglass was firstly invented to regenerate bone, in recent years it has also been applied in the regeneration of cartilage and soft tissues, such as skin, cornea, lung and nerve. The representative bioglass includes silicate bioglass and borate bioglass, they release abundant ions in physiological environment and induce specific biological responses, such as antibacterial effect, promoting cell adhesion, proliferation, migration and angiogenesis. Doping elements are crucial for the properties of bioglass, which perform different effects in tissue healing. What's more, the structure of bioglass is also important for cell growth and tissue repair. Due to the adverse properties of bioglass, such as low toughness and high fragility, it is usually compounded with metals, polymers as composite materials to be applied in tissue repair. In this paper, the relationship between physical and chemical properties of bioglass and its bioactivity is reviewed, the recent application progress of composite materials derived from bioglass is introduced and discussed, which will provide reference for the advanced medical materials in the field of tissue regeneration.

Key words: bioglass; ions; biological effects; tissue repair; composite materials

1 前 言

1969 年, Larry Hench 博士等首次发明了硅酸盐生物玻璃 45S5 (45% SiO₂-24.5% Na₂O-24.5% CaO-6% P₂O₅, 质量分数) 用于组织修复, 这一发现打开了生物医用材料领域新的篇章^[1]。与此前传统的生物材料如惰性生物医用高分子和惰性生物医用金属相比, 生物玻璃

有着多方面的优势, 如能够降解, 释放促进修复的离子从而降低伤口感染, 对机体的毒性低等。特别值得指出的是, 生物玻璃的活性指数 I_b 大于 8, 降解后生成的碳酸羟基磷灰石 (HCA) 能够与组织牢固键合。因此, 许多研究侧重于调整生物玻璃的成分, 加快 HCA 形成, 如发展硼酸盐生物玻璃, 掺杂 Na⁺ 和 Ca²⁺ 之外的元素。此外, 创伤组织在修复中需要一个营养流入和废物流出的开放系统, 因此, 特殊结构的生物玻璃也是组织工程中的重要发展趋势。目前, 生物玻璃已经广泛应用于硬骨、软骨、软组织修复甚至肿瘤杀伤中, 是组织工程中重要的材料, 对其力学性能、降解速率、组织相容性进行改善和调控仍是目前研究的难点和热点。

收稿日期: 2019-02-24 修回日期: 2019-04-06

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助项目 (2016M592073);
河南工业大学高层次人才基金项目 (2019BS019)

第一作者: 李 倩, 女, 1984 年生, 讲师,

Email: lq@haut.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.201902011

2 生物玻璃的化学组成与生物学活性

生物玻璃在生理条件下的反应过程经历离子交换、胶状 $\text{Si}(\text{OH})_4$ 的沉积、无定形钙磷层沉积和 HCA 结晶等过程。由反应机制可知,降解速率和 HCA 的形成直接影响着生物玻璃生物活性的发挥,而这两个参数和生物玻璃的组成成分和含量密切相关。如当 SiO_2 质量分数高于 60% 时,硅酸盐生物玻璃通常不具备生物活性,在 55%~60% 之间的适合作骨修复材料,45%~52% 之间的生物玻璃适合修复软组织^[2, 3]。从体外生物玻璃的降解速率来看, SiO_2 含量高的生物玻璃形成的网络结构稳定,这是由于 Si 离子无法被 Ca^{2+} 或 Na^+ 置换, HCA 的形成受阻。此外,元素的离子半径也是影响降解的一个因素,如硼酸盐生物玻璃中 B^{3+} 离子半径小,形成的 B_2O_3 结构疏松^[4],经磷酸氢钾浸泡后, HCA 在 4 d 内即可形成, 45S5 中则需要 70 d 左右^[5]。痕量元素置换一部分 SiO_2 也可加速生物玻璃的降解, Liu 等^[6]发现生物玻璃 P6.33 掺杂 7% (摩尔分数) 的 CaF_2 后,在 Tris 中浸泡 2~8 h 即形成 HCA,而无 CaF_2 掺杂的样品中 HCA 的形成延长至 72 h。有趣的是,如果用痕量元素替换生物玻璃中的 Na^+ 或 Ca^{2+} ,元素半径则对降解速率产生相反的影响。用元素半径较大的 Sr^{2+} 替换 Ca^{2+} ,硅酸盐生物玻璃的降解加快,并且与 Sr^{2+} 的含量呈正相关^[7]。相似地,最新研究也表明,如用 Li^+ 替换 45S5 中的 Na^+ , Tris 浸泡液在 6 h 内 pH 值和离子浓度保持稳定,而用 K^+ 替换,则 pH 值和离子浓度都快速上升,有大量 HCA 沉积,推测原因是离子半

径较小的元素使 SiO_2 的结构更为致密,减缓降解^[8]。在硼酸盐和硅酸盐混合玻璃中也发现了相似的结果,当用含量低于 2% (摩尔分数) 的 Ag_2O 置换 CaO 后, BO_4 与 BO_3 的含量比升高,结构的无序性增加, HCA 形成加快^[9]。与 Ag^+ 不同, Zn^{2+} 作为中间氧化物能够稳定 SiO_4 的结构,促进网络结构的聚合,因而减缓了生物玻璃的降解^[10, 11]。因此,在调整生物玻璃中元素的组成和含量时需要综合考虑元素的半径、酸碱性、网络结合倾向等,特别是多种元素掺杂时,生物玻璃的降解速率和活性可能存在不确定性。

除了参与网络结构的构建,生物玻璃中的离子也具有抑菌、激活成骨细胞分化通路以及促进血管生成等功能。如 Ag^+ 、 Zn^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Cu^{2+} 等掺杂的生物玻璃有效杀灭了大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌等细菌^[12-17]。在抑菌率上,对放线共生放线杆菌和牙龈卟啉单胞菌的抑菌率与 F^- 掺杂的比例呈正相关。并且 CaF_2 掺杂摩尔分数低于 5% 的生物玻璃均无细胞毒性,随着 CaF_2 掺杂量的提高,3 周内 MC3T3-1 细胞中血管生长因子 VEGF 上调,其中只有掺杂量为 1% 的 P6.33 使 MC3T3-1 细胞中成骨相关基因 Colla1 和 OPN 表达明显上调,胶原蛋白合成增加^[6]。然而,目前氟掺杂的生物玻璃体内实验尚不明确,氟可能引起的骨骼和牙齿釉斑问题还需要进一步验证。 Zn^{2+} 也有促进细胞矿化的作用,掺杂量 (摩尔分数) 低于 5% 时促进人骨肉瘤细胞 SAOS-2 的生长和分化,并且当 ZnO 的掺杂量为 0.3% 时细胞外基质合成量最高^[18],掺杂量在 3% 以内的生物玻璃也促进

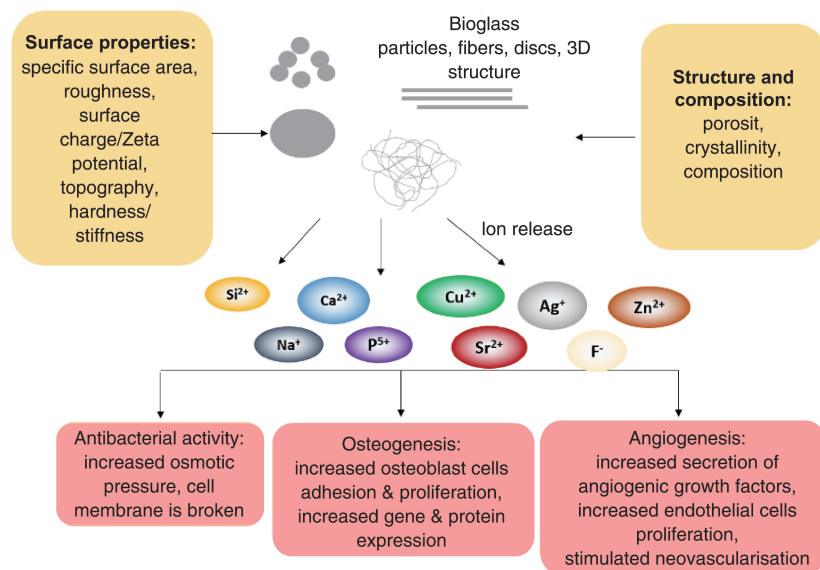


图 1 机体对生物玻璃的生物学响应机制^[20]

Fig. 1 Biological responses to bioactive glass^[20]

了人牙髓干细胞的分化^[11]。体外和体内实验显示, Cu^{2+} 掺杂的 13-93B3 对细胞的生长繁殖、相关生长因子基因的转录表达以及皮肤伤口修复都有促进作用, 并且与 Cu^{2+} 的含量呈正相关^[19]。为了避免局部高 pH 值对细胞的毒性, 以上体外细胞实验都是用生物玻璃粉末浸出液的稀释液与细胞共同培养, 而体内实验中, 随着体液循环局部碱性得到中和。综上, 元素掺杂含量高于 5% 的, 往往不可避免地引起细胞毒性, 大多数实验证明, 1% 以下的掺杂量能最大程度地促进成骨分化。因此, 为了实现生物玻璃对特定组织的最佳修复效果, 除了要考虑掺杂元素的种类和含量, 离子释放的动力学更需要精确调控。

3 结构对生物相容性的影响

除了化学组成, 生物玻璃的结构也对其修复能力有着重要的影响(图 1^[20])。目前基于熔融法、溶胶-凝胶等方法制备的生物玻璃有初级的微米、纳米级颗粒、纤维, 还有介孔生物玻璃和 3D 打印、电纺纤维生物玻璃。从微观上来说, 已经发现比表面积、表面粗糙度、电荷/ Z -电势、拓扑学性质、机械强度等影响着生物玻璃的生物相容性。如纳米级颗粒因比表面积大, 相较微米级颗粒吸附的胶原蛋白更多, 能为细胞提供更多的黏附位点^[21]。然而细胞黏附和 HCA 的形成之间并不是正相关, Gough 等发现光滑的 (R_a : 0.045 μm) 45S5 表面人原代成骨细胞黏附面积大, 但长时间降解后 HCA 的形成远远低于表面粗糙的 (R_a : 2.027 μm) 45S5^[22]。此外, 孔径和孔隙率对材料与组织的结合也有重要的影响。在孔径低于 100 μm 的生物材料上细胞易团聚, 且黏附性和繁殖率降低, 有更多新生软骨; 而孔径高于 300 μm 的生物材料直接促进新骨形成和毛细血管生成, 因此, 材料中孔径大小呈梯度分布是解决复杂组织(如关节等)的一个思路^[23]。孔隙率对细胞生长的影响主要和比表面积有关, 一般地, 孔隙率高的生物玻璃具有更大的比表面积, 细胞与细胞外基质蛋白的结合度更高, 利于细胞生长。同时, 不同孔隙率的生物玻璃具有不同机械强度, 能够匹配不同机械强度的组织, 如松质骨与密质骨的压缩强度分别为 2~12 MPa 和 100~150 MPa, 弹性模量分别为 0.1~5 GPa 和 5~15 GPa^[24], 因此通过控制孔隙率来获得不同比表面积以及不同机械强度的生物玻璃也是制备支架材料的一个思路。

4 生物玻璃在组织修复中的应用

4.1 硬组织修复

硬组织修复中往往用生物玻璃复合钛、钛合金、镁合金等, 以提高金属支架的力学性能, 降低离子溶出率

和腐蚀速度^[25-27]。此外, 生物玻璃与金属复合能够显著降低机体的炎症反应, 如 Scisłowska-Czarnecka 等发现相比羟基磷灰石(HA)或者硅酸钙, 生物玻璃涂覆的钛募集更多的巨噬细胞, 并且相关的炎症因子 MMP-9、TNF- α 等的产生量减少^[28]。生物玻璃涂覆的金属还能诱导干细胞分化为成骨细胞, 普遍的观点认为大量的分化是骨整合的首要条件。然而, 也有不同的观点。Popa 等提出干细胞在长期修复中要保持一定的数量, 而不能过度分化。他们将钛材料表面涂覆生物玻璃以提高硬度, 牙髓干细胞只是表现为数量增多, 而并无分化^[29]。笔者认为, 在硬组织修复中, 不同类型的细胞数量需要维持适当的比例, 以避免过度增生引起的副作用。除了与金属材料复合, 还将生物玻璃与多聚物复合, 一方面模拟天然骨组织中无机(磷灰石)/有机(胶原蛋白)环境, 另一方面两种材料都能够降解, 成为骨组织工程中一种理想的支架材料。多聚物中应用较多的有聚 DL-乳酸(PDLLA)、透明质酸、壳聚糖、海藻酸等。一般地, 随着生物玻璃含量的提高, 形成的复合材料越致密, 机械性能越高。生物玻璃的含量还影响着细胞增长、细胞外基质合成和体内骨组织修复。如人骨肉瘤细胞 MG-63、人脂肪干细胞、间充质干细胞在 45S5/PDLLA 复合材料上的繁殖数量与 45S5 的含量呈正相关, 含 40% (质量分数) 45S5 的复合材料上, 细胞的数量最多^[30-31]。进一步地, Lu 等还发现在含 40% 45S5 的复合材料上, 胶原蛋白的合成量最大, 人脂肪干细胞的成骨分化率最强^[32]。而对于天然的多聚物, 与很低含量的 45S5 复合就能用于骨修复, 如在 m/V 为 0.2% 的 45S5 与海藻酸溶液混合的水凝胶上, 大鼠间充质干细胞的繁殖和分化最快, 并且能够快速迁移至复合材料内部, 这与 Si^{4+} 的含量和表面形成的 HCA 有关^[33]。在诱导成骨中, 45S5 与不同多聚物复配的含量比例差异较大, 因此, 在实验中需要关注材料本身的强度、表面沉积的 HCA 和降解过程中离子的浓度。

除了形状固定的支架材料, 可注射的生物玻璃在关节软骨再生中发展迅速。Zhu 等^[34]制备了复杂的可注射生物玻璃-水凝胶-细胞多层复合材料, 体内外实验显示, 骨髓干细胞和海藻酸钠-生物玻璃层促进软骨下骨再生, 骨髓干细胞、关节软骨细胞和海藻酸钠-琼脂糖层促进关节软骨再生, 并且发现该复合材料还能整合新旧组织。

4.2 软组织修复

4.2.1 皮肤伤口修复

由于生物玻璃能释放促进血管生成的离子, 且能够降解, 近年来有报道将其用于皮肤伤口修复。Zhao 等将掺杂 Cu^{2+} 的 13-93B3 纳米纤维敷在大鼠伤口处, 伤口修

复速度与 Cu^{2+} 的含量成正相关^[19]。此外,许多研究将生物玻璃与多聚物混合制备伤口敷料,如将 45S5 纳米颗粒与聚羟基辛酸混合作为伤口敷料,生物玻璃的含量越高,混合材料的粗糙度和亲水性越高,止血需要的时间越短^[35]。为了更好地模拟天然的软组织,研究人员采用两种或两种以上的多聚物共价交联生物玻璃,制备了复杂的复合材料。Chen 等报道了一种 3D 支架,外壳由透明质酸和壳聚糖组成,能够增强材料的热力学和结构的稳定性,内核是纳米尺寸的明胶和生物玻璃海绵纤维,并提出了促进慢性伤口修复的材料模型^[36]。

4.2.2 神经元修复

45S5 纤维与硅橡胶导管制备的复合物促进 Schwann 细胞的附着,并且可连接大鼠坐骨神经残端长达 0.5 cm 的间隙^[37]。Marquardt 等^[38]将条状的 13-93B3 掺入纤维蛋白中,引导神经元沿着生物玻璃的走向延伸。Novajra 等^[39]在中空的磷酸盐玻璃纤维中填充琼脂/明胶和荧光素葡聚糖,不但诱导神经元的再生,还可控制生长因子的释放。Mohamadi 等^[40]用静电纺丝技术制备的聚己内酯-胶原-纳米生物玻璃多孔复合材料促进了末梢神经组织再生。然而,体内实验表明,复合材料修复神经元的效果无法持久。如 Forturan 等^[41]发现生物玻璃和明胶共价交联的纳米导管能够连接坐骨神经中末梢神经长达 1 cm 的间隙,促进神经元更新,但是术后 3 个月的观察结果表明,复合材料组中神经的修复效果与对照组(仅明胶)无差异。Kim 等^[42]也发现在磷酸盐玻璃纤维表面包裹上胶原蛋白,在体内实验的初始阶段促进了大鼠神经元轴突的生长,修复效果在 12 周后消失。因此,生物玻璃/多聚物复合材料如何在体内长效修复神经元仍然是需要解决的问题。

4.2.3 其他软组织修复

生物玻璃与多聚物复合材料还能用于心脏、肠道、肺等软组织的修复。如将 45S5 与聚癸二酸丙三醇酯混合用于心肌梗塞的治疗,最佳含量为 5% (质量分数),复合材料的弹性模量在 0.5 MPa 左右,在模拟体液浸泡后降低到 0.2 MPa,适合心脏组织修复^[43]。相似的是,质量分数为 5% 的 45S5 与聚 D,L-丙交酯复合可促进人肺上皮细胞繁殖,具备肺组织修复功能^[30]。对于肠道和子宫内膜修复,则生物玻璃的含量较低,如 Boccaccini 等用生物玻璃与聚乳酸-羟基乙酸复合制备多孔管状材料,发现 1% 的 45S5 即可诱导肠道细胞再生^[44],对于子宫内膜修复,生物玻璃的最佳含量为 1.5%^[45]。如果将 45S5 涂覆在多聚物上,则很低的浓度即可促进血管新生,如 Day 等发现成纤维细胞在浓度为 0.01% (m/V) 的 45S5 涂覆的聚羟基乙酸上表达的 VEGF 量最高,而浓度高于 0.2% 时

则对细胞有毒性,体内实验证明了植入大鼠皮下囊的复合材料中有大量新生血管生成^[46]。

4.3 肿瘤杀伤作用

近年来发现,在生物玻璃中掺杂磁性元素能够达到杀死肿瘤细胞和促进组织再生的双重目的,在肿瘤治疗中取得了良好的效果。Lu 等将 $\text{SrFe}_{12}\text{O}_{19}$ 修饰的介孔生物玻璃/壳聚糖多孔支架植入大鼠体内后,经 $0.3 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$ 的近红外光照射 2 min 后,植入部位的温度上升到 43°C ,骨癌细胞的杀伤率达到 84.6%,此外, $\text{SrFe}_{12}\text{O}_{19}$ 产生的磁场使人骨髓间充质干细胞增殖,相关成骨通路激活^[47]。另外掺杂铽、钕等元素^[48, 49]也发现了相似的热疗效应。Wang 等将 Bi_2O_3 掺杂的磷硅酸生物玻璃 S6P2B 植入裸鼠骨癌组织,受到 $1.5 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$ 的近红外光照射后,骨癌组织处的温度迅速升高到 55°C ,照射 10 min,裸鼠在 1 d 后肿瘤组织开始瓦解,15 d 后完全消失,其中铽的掺杂量越高,产生的热疗效应越高,但高于 6% (摩尔分数) 时对细胞有毒性^[48]。

5 结 语

生物玻璃已经被广泛用于人体组织修复,如骨、软骨、皮肤、心脏、肺、神经等组织。这些应用都与其组成成分可灵活调控,可与金属、天然或合成的高分子聚合物有效复合密切相关。同时,生物玻璃还可以与干细胞、药物等联合使用实现细胞预激活和药物缓释的目标。生物玻璃的进一步设计和研发仍然是目前组织修复和疾病控制中重要的课题,现有的修复支架材料也面临着许多问题和挑战,如力学性能需要与待修复组织匹配,实现可控的离子释放速度和浓度,降低机体的炎症反应,缩短修复时间,以及在临床上使用方便和成本控制等。这些问题都需要更多的体内和体外实验进行细胞和分子层面的深入研究。相信未来生物玻璃会有更广阔的医用潜力和空间。

参考文献 References

- [1] HENCH L L, SPLINTE R J, ALLEN W C. Journal of Biomedical Materials Research[J], 1971, 5(6): 117-141.
- [2] WILSON J, PIGOTT G H, SCHOEN F J, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research[J], 1981, 15(6): 805-817.
- [3] YAMAMURO T, HENCH L, WILSON-HENCH J. Handbook of Bioactive Ceramics[M]. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1990: 280-302.
- [4] KAUR G, PANDEY O P, SINGH K, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research: A[J], 2014, 102(1): 254-274.
- [5] HUANG W, DAY D E, KITTIRATANAPIBOON K, *et al.* Journal of Materials Science: Materials in Medicine[J], 2006, 17(7): 583-596.
- [6] LIU J, RAWLINSON S C F, HILL R G, *et al.* Dental Materials[J],

- 2016, 32(10): e221-e237.
- [7] FREDHOLM Y C, KARPUKHINA N, BRAUER D S, *et al.* Journal of the Royal Society, Interface[J], 2012, 9: 880-889.
- [8] BRÜCKNER R, TYLKOWSKI M, HUPA L, *et al.* Journal of Materials Chemistry B[J], 2016, 4: 3121-3134.
- [9] KRISHNAMACHARYULU N, MOHINI G J, BASKARAN G S, *et al.* Journal of Alloys and Compounds[J], 2018, 734: 2799-2810.
- [10] LUSVARDI G, MALAVASI G, MENABUE L, *et al.* Journal of Physical Chemistry B[J], 2002, 106(38): 9753-9760.
- [11] HUANG M, HILL R G, RAWLINSON S C F. Dental Materials[J], 2017, 33(5): 543-552.
- [12] BELLANTONE M, WILLIAMS H D, HENCH L L. Antimicrobial Agents & Chemotherapy[J], 2002, 46(6): 1940-1945.
- [13] LEE M, ARIKAWA K, NAGAHAMA F. Biological Trace Element Research[J], 2017, 178(2): 283-291.
- [14] SHUAI C, ZHOU J, GAO D, *et al.* Molecules [J], 2016, 21(3): 378.
- [15] SEHGAL R R, CARVALHO E, BANERJEE R. ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2016, 8(22): 13735-13747.
- [16] LIU J, RAWLINSON S C F, HILL R G, *et al.* Dental Materials[J], 2016, 32(3): 412-422.
- [17] LI J, ZHAI D, LV F, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2016, 36: 254-266.
- [18] SAINO E, GRANDI S, QUARTARONE E, *et al.* European Cells & Materials[J], 2011, 21: 59-72.
- [19] ZHAO S, LI L, WANG H, *et al.* Biomaterials[J], 2015, 53: 379-391.
- [20] HOPPE A, GÜLDAL A S, BOCCACCINI A R. Biomaterials[J], 2011, 32: 2757-2774.
- [21] BOCCACCINI A R, EROL M, STARK W J, *et al.* Composites Science and Technology[J], 2010, 70(13): 1764-1776.
- [22] GOUGH J E, NOTTINGHER I, HENCH L L. Journal of Biomedical Materials Research: A[J], 2004, 68(4): 640-650.
- [23] KARAGEORGIOU V, KAPLAN D. Biomaterials[J], 2005, 26(27): 5474-5491.
- [24] RAHAMAN M N, DAY D E, BAL B S, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2011, 7: 2355-2373.
- [25] GUO H B, MIAO X, CHEN Y, *et al.* Materials Letters[J], 2004, 58: 304-307.
- [26] HUAN Z G, LEEFLANG M A, ZHOU J, *et al.* Materials Science and Engineering: B[J], 2011, 176: 1644-1652.
- [27] ANANTH K P, SUGANYA S, MANGALARAJ D, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2013, 33(7): 4160-4166.
- [28] SCISLOWSKA-CZARNECKA A, MENASZEK E, SZARANIEC B, *et al.* Tissue Cell[J], 2012, 44: 391-400.
- [29] POPA A C, STAN G E, ENCULESCU M, *et al.* Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials[J], 2015, 51: 313-327.
- [30] VERRIER S, BLAKER J J, MAQUET V, *et al.* Biomaterials[J], 2004, 25: 3013-3021.
- [31] YANG X B, WEBB D, BLAKER J, *et al.* Biochemical and Biophysical Research Communications[J], 2006, 342(4): 1098-1107.
- [32] LU W, JI K, KIRKHAM J, *et al.* Cell Tissue Research[J], 2014, 356(1): 97-107.
- [33] ZENG Q, HAN Y, LI H, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research: B[J], 2014, 102(1): 42-51.
- [34] ZHU Y, KONG L, FARHADI F, *et al.* Biomaterials[J], 2019, 192: 149-158.
- [35] D'AMORE A, ACIERNO D, GRASSIA L. Vth International Conference on Times of Polymers (TOP) and Composites[M]. Ischia, Italy: American Institute of Physics, 2010: 126-128.
- [36] CHEN J, CHEN X, YANG X, *et al.* Carbohydrate Polymers[J], 2013, 92: 612-620.
- [37] BUNTING S, SILVIO L D I, DEB S, *et al.* The Journal of Hand Surgery(European Volume)[J], 2005, 30(3): 242-247.
- [38] MARQUARDT L M, DAY D, SAKIYAMA-ELBERT S E, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research: A[J], 2014, 102(8): 2767-2775.
- [39] NOVAJRA G, TONDA-TURO C, VITALE-BROVARONE C, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2014, 36: 25-32.
- [40] MOHAMADI F, EBRAHIMI-BAROUGH S, REZA NOURANI M, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research: A[J], 2017, 105(7): 1960-1972.
- [41] FOROUTAN M, ABBAS K, IMANI A. Journal of Materials Science: Materials in Medicine[J], 2014, 25(2): 363-373.
- [42] KIM Y, LEE G, KIM J, *et al.* Journal of Tissue Engineering and Regeneration Medicine[J], 2015, 9(3): 236-246.
- [43] CHEN Q, JIN L, COOK W D, *et al.* Soft Matter [J], 2010, 6: 4715-4726.
- [44] BOCCACCINI A R, BLAKER J J, MAQUET V, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2005, 25: 23-31.
- [45] SHAMOSI A, MEHRABANI D, AZAMI M, *et al.* Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology[J], 2017, 45(1): 163-173.
- [46] DAY R M, BOCCACCINI A R, SHUREY S, *et al.* Biomaterials[J], 2004, 25: 5857-5866.
- [47] LU J, YANG F, KE Q, *et al.* Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine[J], 2018, 14: 811-822.
- [48] WANG L, LONG N J, LI L, *et al.* Light: Science & Applications[J], 2018, 7(1): 1-13.
- [49] YAZDANPANAH A, MOZTARZADEH F. Colloids Surfaces B: Biointerfaces[J], 2019, 176: 27-37.