

·综述·

锶及海藻酸盐水凝胶在骨组织工程中的研究进展

赵德路¹ 铁朝荣² 孙珍¹ 王新² 尹苗²¹安徽医科大学合肥口腔临床学院·合肥市口腔医院修复科,合肥 230001; ²武汉大学中南医院口腔医学中心 430071

通信作者:尹苗,Email:524244013@qq.com



扫码阅读电子版

【摘要】 因炎症、外伤、肿瘤等导致的口腔颌面部骨缺损是常见的骨缺损之一,一直以来都是临床上治疗的难点,给口腔医生带来了重大挑战。目前,骨缺损治疗最有效的是自体骨移植,但存在数量有限、增加患者痛苦等问题。异体骨治疗骨缺损效果也较佳,但异体骨同样存在许多缺点,如免疫排斥、交叉感染等。因此,为了解决骨缺损的治疗难题,骨组织工程应运而生。海藻酸盐具有生物相容性好、可降解等优点,广泛用于骨组织工程;同样锶离子具有促进成骨、成血管的作用,也被广泛应用于骨组织工程。但目前这两者的研究状况没有系统论述,故本文将对锶和海藻酸盐水凝胶在骨组织工程中的研究进行综述。

【关键词】 锶; 钠,藻酸盐; 骨,组织工程; 骨再生; 水凝胶类

基金项目:国家自然科学基金(81500899)

引用著录格式:赵德路,铁朝荣,孙珍,等. 锶及海藻酸盐水凝胶在骨组织工程中的研究进展[J/CD]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2020,14(1):51-58.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.01.011

Research progress of strontium and alginate hydrogel in bone tissue engineering

Zhao Delu¹, Tie Chaorong², Sun Zhen¹, Wang Xin², Yin Miao²
¹Department of Prosthodontics, Hefei Stomatological Clinic Hospital, Anhui Medical University & Hefei Stomatological Hospital, Hefei 230001, China; ²Center of Stomatology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
Corresponding author: Yin Miao, Email:524244013@qq.com

【Abstract】 Oral and maxillofacial bone defects caused by inflammation, trauma, tumors, etc., are one of the common bone defects, and have always been a difficult point of clinical treatment which provides a major challenge for dentists. At present, the most effective treatment for bone defect is autologous bone transplantation, but there are problems such as limited source and increased patient suffering. Allogeneic bone is also effective in treating bone defects, but allogeneic bones also have many disadvantages, for example immune rejection and cross infection. Therefore, in order to solve the treatment problem of bone defects, bone tissue engineering came into

being. Sodium alginate has the advantages of good biocompatibility and biodegradability, and is widely used in bone tissue engineering. Similarly, strontium which is also widely used in bone tissue engineering, has the functions of promoting osteogenesis and angiogenesis. However, there is no systematic discussion on these two aspects. This paper will summarize the research of strontium and alginate hydrogels in bone tissue engineering.

【Key words】 Strontium; Sodium, alginates; Bone, tissue engineering; Bone regeneration; Hydrogels

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81500899)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.01.011

近年来,与骨骼疾病相关的医疗和费用日益增多,给人们生活和经济都带来诸多不利影响。并且,生活质量的提高使得平均寿命延长,以及世界人口老龄化现象的普遍增加,越来越多的骨骼肌肉疾病出现,如骨折、脊柱侧凸、骨质疏松症、骨骼感染或骨骼肿瘤、先天性骨骼缺损、口腔颌面部疾病、骨关节炎等疾病^[1]。在骨骼肌肉疾病中,因外伤、肿瘤或先天畸形等导致的口腔颌面部骨缺损是非常常见一种骨骼疾病,对患者的生活质量有明显的影 响。大块骨缺损往往难以自行愈合,需要采取干预手段来促进愈合。目前,临床上治疗大块骨缺损的方法主要是骨移植术,尽管骨移植术在临床上已经使用了数十年,效果也得到广泛的认可,但仍存在诸多缺点与限制。自体骨移植缺点如下:自体骨供应有限、容易发生变异性吸收、供体部位发病风险和取骨手术的所带来的患者痛苦等^[1]。对于异体骨,主要来源于他人捐献或者动物体,可能存在免疫排斥以及病原体感染的风险^[1-2]。这一系列的弊端,都在提醒仅仅靠骨移植来修复骨缺损有着许多的局限,需要研究更加优良的骨组织工程支架来替代骨移植,为人类的骨缺损治疗带来新的篇章。

目前,骨组织工程的研究主要集中于探索骨组织工程支架材料、种子细胞和生长因子。其中支架材料是最重要的,因为它是种子细胞的生长载体,同时也是生长因子的附着体。针对于骨组织工程支架,越来越多的学者为了获取各种支架的优点,就将支架材料进行各种改性、掺杂,以弥补各自的不足。锶及海藻酸盐水凝胶材料在骨组织工程中已有大

量的研究。锶已被证明具有促进成骨而抑制破骨细胞的功能,以及可以促进成血管等^[3]。海藻酸盐水凝胶作为一种优良的生物支架材料,在生物相容性、机械性能、可塑性、可降解性等方面有着天然的优势,被证明在骨组织工程领域有较光明的应用前景^[4]。现分别就锶和海藻酸盐水凝胶在骨组织工程研究中的应用进行综述。

一、锶在骨组织工程中的研究进展

在元素周期表中,锶与钙同族,它们的化学性能相似,是人体重要的微量元素,是成骨必不可少元素之一^[5],是骨骼和牙齿的重要组成成分,并且能够促使成骨细胞形成骨质和抑制破骨细胞的活性从而减少骨吸收的作用^[6]。并且锶相关的药品已经被用于临床治疗绝经后妇女的骨质疏松症^[7]。锶离子作为一种二价阳离子,与钙离子的作用及其相似,可以参与多价离子交联反应,比如可以与含有羧基的高分子化合物发生离子交联反应,不但可以改善机械性能,还可以提高其生物学性能^[8]。锶也可以作为金属氧化物,掺杂进入一些无机盐支架材料,以提升材料的理化性能和生物学性能^[9]。因此,锶已被广泛应用于骨组织工程研究中,下面将从掺锶对骨组织工程材料机械性能的影响、锶修饰的骨组织工程材料体外及体内的研究情况三个方面进行阐述。

1. 锶引入对骨组织工程材料机械强度的影响:优良的骨组织工程材料应具有合适的机械强度,机械强度是骨组织工程材料应用于修复骨缺损时必须考虑的一项重要参数,涉及成骨修复效果。骨组织工程材料具有一定的机械强度不仅要能为缺损处新生骨提供支持,同时又要能与人体骨的机械强度相匹配,维持骨组织工程材料的稳定。人类下颌密质骨弹性模量约为9~19 GPa,而松质骨约为4~13 GPa^[10-11],骨组织工程材料满足无毒性、可降解性、无变异排斥性以及促进成骨等基本条件后,机械强度越接近人类骨强度越利于其在体内的稳定性。锶的引入不仅能提高骨组织工程材料的成骨活性,也能提高其机械性能。

在有机骨组织工程材料中,许多研究表明锶离子掺入水凝胶以及壳聚糖等有机骨组织工程材料中有提高其机械性能的效果^[12-16]。Kaklamani等^[17]利用几种二价离子在体外制备海藻酸钠水凝胶,发现锶交联的海藻酸钠水凝胶的弹性模量有明显增加。有机骨组织工程材料的机械强度普遍较低,与骨的机械强度相比远远不足,锶的引入增加了其机械强度,一定程度上增加了骨组织工程材料移植体内后的稳定性和修复效果。

在无机骨组织工程材料中,锶的掺杂改变骨组织工程材料机械性能的研究更常见。在生物活性玻璃 $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SrO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$ 系统中,用SrO部分替代 SiO_2 ,发现生物活性玻璃的弹性模量随着SrO含量的增加而增加^[18]。Gao等^[19]将锶掺入 α 磷酸三钙(Alpha tricalcium phosphate)中发现,压缩强度从纯 α 磷酸三钙的(14.6±1.4) MPa增加到掺锶 α 磷酸三钙的(35.3±1.7) MPa,明显增加了 α 磷酸三钙的机械强度,使其更加接近颌骨的压缩强度^[10-11][(86~160) MPa]。同样地,Goodarzi等^[20]将氧化锶加入纳米胶原- β 磷酸三钙复合物后,

经过测试弹性模量发现加入氧化锶的纳米胶原- β 磷酸三钙复合物的弹性模量[(213.44±0.47) kPa]明显大于不加入氧化锶的纳米胶原- β 磷酸三钙复合物的弹性模量[(33.14±1.77) kPa]。

总之,现存的大量研究可以得出,锶引入有机或无机骨组织工程材料,能增加其机械强度,使骨组织工程材料更加接近于骨的强度,利于骨组织工程材料在移植处的稳定和骨缺损的修复。

2. 携锶骨组织工程材料的体外研究:骨组织工程材料除了具备基本的机械强度外,最重要的是它的生物学性能,能否有效促进成骨修复是它的根本。锶修饰的骨组织工程材料有很多优良的生物学性能,这些优良的生物学能对骨修复有促进作用,其在细胞水平的生物学性能可归结为以下四个方面:促进成骨细胞的增殖、促进成骨细胞成骨分化、促进成血管作用以及促进细胞的黏附伸展。

良好的骨组织工程材料应该保证细胞的增殖分化,包裹的细胞能否在其内增殖并保持良好活性是评价骨组织工程材料重要指标。锶能提高成骨细胞的活性,促进成骨细胞增殖,这已经得到众多实验的证实,所以近年来学者们探究通过引入锶来改善骨组织工程材料的细胞增殖和活性。Shahrouzifar等^[21]将锶引入透辉石基支架中,发现可以明显提高MG-63细胞的活性,促进MG-63细胞的增殖。同样地,掺锶纳米羟基磷灰石能明显促进人成骨肉瘤细胞系SAOS-2的增殖^[22]。在有机骨组织工程材料中引入锶离子同样可以促进细胞的增殖。如海藻酸盐水凝胶-生物陶瓷体系中引入锶离子,发现能够明显地促进人类骨髓基质干细胞的增殖^[23]。

掺锶骨组织工程材料不仅能促进细胞的增殖,更能促进成骨细胞的成骨分化,能促进成骨细胞的成骨相关基因表达。AlQaysi等学者^[24]将锶掺杂进磷酸盐玻璃珠内,合成了一种新型的骨组织工程材料,研究发现能明显提高成骨细胞的成骨分化。在骨髓基质干细胞诱导研究中,发现锶掺杂骨组织工程材料对骨髓基质干细胞的诱导分化有促进作用。如Xing等^[23]合成海藻酸盐水凝胶-生物陶瓷并在其中引入锶离子,发现能够明显的促进人骨髓基质干细胞向成骨细胞分化,测得碱性磷酸酶活性明显提高。掺锶骨组织工程材料在体外促成骨的研究中,分子水平的检测被大量应用。Mao等^[25]合成一种含锶的生物陶瓷材料,体外细胞研究促成骨效果发现成骨细胞成骨相关因子(*OCN*、*OPN*、*ALP*、*RUNX2*和*COL-1*)表达明显升高。而Lino等^[26]通过测试成骨相关的基因表达水平,利用RT-PCR测试了*OCN*、*ALP*、*RUNX2*等基因的表达水平,发现锶改性的骨组织工程材料能有效提高成骨细胞的相关成骨基因的表达。与锶对无机骨组织工程材料的修饰效果相比,锶对有机骨组织工程材料改性有相似的效果。通过对锶改性壳聚糖/蒙脱土复合材料的研究,发现能明显促进人成骨细胞的成骨效应^[27]。另一研究,锶修饰的纳米聚醚醚酮骨组织工程支架材料在体外细胞研究发现也能明显增强MC3T3-E1细胞的成骨分化^[28]。

锶引入骨组织工程材料后,不仅可以促进细胞的增殖与

分化,而且还可以促进材料的细胞黏附。拥有良好的细胞黏附能力有利于促进细胞的增殖分化,进而修复骨组织缺损,拥有良好的细胞黏附能力是骨组织工程材料的评价条件之一。努力提高骨组织工程材料的细胞黏附能力,间接提高其修复骨缺损的能力。Birgani等^[29]、Jiang等^[30]和Zhang等^[31]的相关研究表明,将锶离子引入骨组织工程支架材料中可以明显促进细胞的黏附和伸展。

骨缺损的修复是一个复杂的过程,离不开丰富的血供,拥有丰富的血供是骨修复的必要条件。研究者们不断通过对骨组织工程材料的改性,提高其成血管能力,以最终利于骨缺损处的修复。锶修饰的骨组织工程材料被大量实验证明可以促进血管生成。在细胞水平上的研究表明可以促进成血管相关因子VEGF和Ang-1的表达^[25],并且Ye等^[32]和Chen等^[33]分别合成了锶掺杂磷酸钙-聚己内酯-壳聚糖纳米杂化纤维膜和长期释放Sr离子的新型锶-氧化石墨烯纳米复合材料增强型胶原支架,通过分别接种骨间充质干细胞和脂来源的干细胞,发现能明显促进成血管分化,VEGF的分泌量明显增加;并且动物实验中也证明了体内有更多血管生成。

锶在骨组织工程材料方面的应用广泛,在细胞层面上已有大量的研究证明掺锶骨组织工程材料对成骨细胞的增殖、分化、黏附伸展以及血管生成均有促进作用。

3. 携锶骨组织工程材料体内研究情况:骨组织工程材料能否有效修复骨缺损最重要的标准便是将材料移植到动物骨缺损模型中,观察骨缺损修复效果。锶因有促进成骨的作用,已经被许多学者用来改良骨组织工程材料,有效提高骨缺损修复的效果。大量的体外实验已经证实了锶可以提高成骨细胞的成骨活性;相同地,体内研究结果表明携锶骨组织工程材料能明显提升骨修复效果。携锶骨组织工程材料在体内移植效果明显,不论在绵羊、兔还是鼠的骨缺损模型上都取得了良好效果。Li等^[34]3D打印出一种含锶生物活性硅酸钙基陶瓷骨组织工程支架,研究发现它集合高机械强度与出色的骨再生能力于一体。将其植入绵羊胫骨的临界节段性缺损12个月后,与对照组比较,发现可以诱导大量骨形成和骨缺损桥接。在兔股骨缺损模型研究中,Yan等^[35]用锶代羟基磷灰石接枝聚 γ -苄基-L-谷氨酸[Strontium-substituted hydroxyapatite-graft-poly(γ -benzyl-L-glutamate), Sr10-HA-g-PBLG]合成了纳米复合材料多孔微载体,实验研究发现该材料能够促进兔脂肪来源的干细胞(adipose-derived stem cell, ADSC)的成骨分化;并且在兔模型动物实验中发现,ADSC接种的Sr10-HA-PBLG微载体成功修复了兔股骨缺损。在鼠动物实验模型中,不论在前桡骨缺损模型还是颅骨缺损模型均取得了明显效果。在鼠的桡骨缺损模型中,Oryan等^[36]通过将锶(Sr)和生物玻璃(BG)掺入明胶/纳米羟基磷灰石(G/nHAp)中合成了新型混合骨组织工程支架,将该支架植入大鼠的桡骨缺损后,通过微型计算机断层扫描和组织形态学分析,发现与对照组相比,G/nHAp/BG/Sr支架显著增加了成骨和血管生成标志物的表达水平,并且促成骨效果更佳。在鼠

的颅骨缺损模型研究中,也取得类似的效果。Chen等^[33]将长期释放锶离子的新型锶-氧化石墨烯纳米复合增强型胶原骨组织工程支架材料移植到大鼠的颅骨临界骨缺损后,测试发现与对照组比能明显提高缺损处的骨再生。锶掺杂的骨组织工程材料在各种动物实验研究中已经取得重大突破,验证了其具有促进骨组织再生的作用,已然成为骨组织工程中重要的研究方向。但缺少临床上的转化应用,需要进一步努力,实现临床的转化应用,造福人类。

二、海藻酸盐水凝胶在骨组织工程中的研究现状

海藻酸钠主要是从海洋中褐藻提取出的天然高分子聚合物,分子式由 β -D-甘露糖醛酸(β -D-mannuronic, M)和 α -L-古洛糖醛酸(α -L-guluronic, G)连接而成。其聚合连接的方式有三种:一种是由连续的 β -D-甘露糖醛酸连接而成(即M-M-M的连接模式);一种由连续的 α -L-古洛糖醛酸连接而成(即G-G-G的连接模式);还有一种由 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古洛糖醛酸交替连接而成(即M-G-M-G的连接模式)。不同的聚合连接方式的海藻酸钠的性能不同,一般参与多价阳离子交联是 α -L-古洛糖醛酸上的羧基,而 β -D-甘露糖醛酸上的羧基不参与多价阳离子交联。海藻酸钠因其良好的生物相容性以及水溶液具有较高黏度的特性,已广泛用于食品的增稠剂、稳定剂、乳化剂等。近几十年来,随着骨组织工程的迅速发展,海藻酸钠在骨组织工程研究中逐渐被人们重视,成为骨组织工程材料的研究热点。海藻酸钠作为骨组织工程支架材料时,需要形成相应水凝胶。目前,海藻酸钠成胶方式主要有两种:离子成胶和光交联。海藻酸钠含有大量的羧基,在水溶液中可表现出聚阳离子行为,可以在比较温和的条件下与多价阳离子快速形成水凝胶。如当有钙离子、锶离子等阳离子存在时, α -L-古洛糖醛酸上的钠离子与二价阳离子发生离子交换反应,快速形成交联网络结构,从而形成水凝胶。也可通化学合成方法,引入带有碳碳双键的小分子有机化合物(如2-氨基乙基甲基丙烯酸酯盐酸盐),通过长波紫外光交联形成水凝胶。这两种成胶方式是目前最常用的,其形成的凝胶需要的条件温和,能够避免敏感性药物、蛋白质、细胞和酶等活性物质的失活,故海藻酸盐水凝胶可以搭载各种细胞或者生长因子。海藻酸钠具有良好的生物相容性、可降解性、低毒性、低成本以及来源广等优点,目前已被广泛地应用于骨组织工程研究,下面将从海藻酸盐水凝胶的体外与体内研究状况两个方面进行介绍。

1. 海藻酸盐水凝胶的体外研究现状:海藻酸盐水凝胶基于生物相容性好、可塑性优良、来源广泛等优点,可为细胞和生长因子提供优良载体,广泛用于骨组织工程的研究。海藻酸盐水凝胶不管是离子成胶还是光交联成胶,均存在机械强度或成骨诱导能力不足问题。近年来,海藻酸盐水凝胶的相关研究着重研究增加其机械强度和生物学性能。在骨组织工程研究中,可通过引入成骨相关的阳离子,或引入骨形成相关生长因子,或作为基因传递载体,或与其他骨组织工程材料进行联合制备新型复合材料,提高海藻酸盐水凝胶的机械强度或成骨性能。

海藻酸盐水凝胶与细胞外基质的物理状态、机械性能很相似,多年来众多学者试图改善海藻酸盐水凝胶的性能以模拟细胞外基质的功能,使接种的骨髓基质干细胞能够有效地增殖与分化,最终修复骨缺损。不同二价离子交联形成的海藻酸盐水凝胶在机械强度和生物学性能上不同。海藻酸钠与不同的金属阳离子的亲和力不同,一般 $Pb > Cu > Cd > Ba > Sr > Ca > Co$ ^[37]。即亲和力越高的金属阳离子与海藻酸反应生成的海藻酸盐水凝胶在一定程度上强度越高。如同等浓度镉离子比钙离子成胶海藻酸钠速度更快,而且形成的海藻酸盐水凝胶机械强度更高^[38]。并且每种金属阳离子的生物学作用不同,一般钙离子^[39]、镉离子^[39]、铜离子^[40]成胶均具有促进成骨细胞成骨活性作用,除此之外,铜离子有抑菌作用和成血管作用^[41],镉离子也有成血管作用^[42]。选择离子交联制备海藻酸盐水凝胶,其最大的优势是阳离子具有的优良生物学性能改善海藻酸盐水凝胶的生物学性能。离子成胶的海藻酸盐水凝胶应用广泛,常与具有生物活性的无机材料复合形成新型具有促成骨活性的骨组织工程材料。Xin等^[43]将用丝素蛋白、硅酸钙和海藻酸钠合成的丝/硅酸钙/海藻酸钠(silk/calcium silicate/sodium alginate, SCS)骨组织工程支架,在体外的细胞实验发现该支架材料能够提高骨髓间充质细胞(BMSC)诱导后ALP的活性,并提高Runx-2、ALP、BMP2、OCN和OPN这些成骨标志物的表达水平。Loozen等^[44]用羟基磷灰石、 β -磷酸三钙和海藻酸盐制备出了复合骨组织工程支架材料,并利用质粒将BMP2基因包含于该支架内,接种骨髓基质干细胞后,发现能明显提高骨髓基质干细胞分泌BMP2。对于提高离子交联的海藻酸盐水凝胶的成骨诱导能力,Klontzas等学者^[45]提出了增强种子细胞代谢设想,将脐带血间充质干细胞(umbilical cord blood mesenchymal stem cell, UCBMSC)封装在用甘氨酸-组氨酸-赖氨酸(glycine-histidine-lysine, GHK)三肽功能化的新型氧化海藻酸盐水凝胶中,发现明显能够增强UCBMSC的分化,提高干细胞的碱性磷酸酶活性和细胞外钙化基质量。

近几年,由于光交联海藻酸盐水凝胶可微创注射原位成胶而受到广泛关注。光交联海藻酸盐水凝胶在骨组织工程中研究诸多,众多的研究也已经证明了海藻酸水凝胶能够为种子细胞和生长因子提供生长和承载的载体,通过种子细胞诱导分化或生长因子的缓释,可以促进骨组织的再生与修复^[46-49]。Jeon等^[50]首次合成了可光交联的海藻酸盐水凝胶,并系统地研究了它的机械性能和生物学性能,发现单纯的光交联海藻酸盐水凝胶降解速度慢、细胞黏附性能差、无诱导成骨等缺点。为此,研究者为了加快光交联海藻酸盐水凝胶的降解,用强氧化剂氧化海藻酸钠的方式加快水凝胶的降解率,成功地加快了交联海藻酸盐水凝胶的降解速度^[51]。之后,有学者对光交联海藻酸盐水凝胶做了大量的改进工作,包括通过引入小分子有机物、阳离子等方式改善了交联海藻酸盐水凝胶的血管诱导性能、成骨诱导性能、细胞黏附性能,为以后的研究做了大量的基础性铺垫^[51-55]。后面陆续也有研究进行交联海藻酸盐水凝胶的改性工作,如在光交联海藻酸盐水凝

胶中引入镁离子增加其细胞黏附性能^[55],引入生长因子增加成骨性能^[56],引入多肽增加细胞黏附与分化^[53]等。但目前的工作远远不足,仍需要大量的研究工作以提升光交联海藻酸盐水凝胶的生物学性能。

2. 海藻酸盐水凝胶动物体内研究:海藻酸盐水凝胶材料在体外的大量研究已经证明其具有低细胞毒性、生物相容性好、可降解等优良的性能。海藻酸盐水凝胶的多种改性结果已经证实,经过改性后的海藻酸盐水凝胶能发挥其特点和优势。同样地,大量的动物实验也证明海藻酸盐水凝胶骨组织工程支架材料骨修复的可行性。海藻酸盐水凝胶作为骨组织工程材料研究几十年,随着研究的深入,学者们不断地改进,体内骨修复的效果也取得了明显进步。

在大鼠颅骨缺损模型中,有学者利用丝素蛋白和硅酸钙修饰海藻酸钠而合成的复合支架,移植到大鼠颅骨缺损,发现与对照组相比缺损处骨再生明显增加、矿化更好^[44]。缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)是一种促血管生成因子,在血管生成-成骨中起着重要作用。而二甲基胍基甘氨酸(dimethylolalylglycine, DMOG)小分子可以通过模拟缺氧来调节HIF-1 α 的表达,从而加速血管生成。利用这种原理,Jahangir等^[57]将二甲基胍基甘氨酸掺杂于 β 磷酸三钙-海藻酸-明胶的复合骨组织工程支架中,并包裹脂肪来源的间充质干细胞后,移植到大鼠颅骨缺损6周后,经检测发现与对照组相比该支架中骨形成和血管生成明显增加,证明在海藻酸盐水凝胶中引入促血管生长因子可以促进骨缺损的修复。除了用无机化合物修饰海藻酸盐水凝胶提升骨修复的效果外,载入成骨相关生长因子也可以提升骨修复能力。Kong等^[58]用海藻酸钠微球和聚乳酸微球构建了双重递送的骨组织工程支架系统,其内包裹骨髓间充质干细胞和骨形态发生蛋白2(BMP-2),将其移植到大鼠颅骨缺损处,研究发现这种双重递送载体系统在骨修复中展示非常大的潜能。同样地,在猪骨缺损模型中海藻酸盐水凝胶展示了优良骨修复效果。Ruvinov等^[59]用海藻酸钠、生长因子- β 1和骨形态发生蛋白4制备了高亲和力的可注射海藻酸盐水凝胶,并将该水凝胶注射到小型猪的股骨内侧髁中的骨软骨缺损中,6个月后发现与对照组相比,能明显促进软骨的成骨。

海藻酸盐水凝胶在骨缺损的治疗上取得了重大进步,有学者根据临床中遇到的感染骨缺损和肿瘤导致骨缺损的修复特点,合成具有双重功效的海藻酸盐水凝胶,既能促进骨修复又能抗感染或抗肿瘤。如Lu等^[60]将铜引入壳聚糖-海藻酸盐水凝胶中,构建一种既能促进成骨又能抗菌的新型骨组织工程支架材料,在体内实验证明可在4周内诱导血管化新骨组织的形成,同时能够避免金黄色葡萄球菌对植入部位的感染。Luo等^[61]则利用氧化海藻酸钠上的醛基与壳聚糖上的氨基之间的席夫碱反应制备含有顺铂和聚多巴胺修饰的纳米羟基磷灰石的可注射水凝胶,在体外证明可以有效抑制肿瘤细胞的增殖以及促进骨髓间充质干细胞的增殖分化和黏附,并且在体内实验证明可以有效促进骨组织的再生。

近年来,海藻酸盐水凝胶在骨组织工程研究中司空见

惯,也是目前骨再生工程研究的热点之一。不管从体外细胞实验还是体内动物实验,均取得了重大进步,但离实际临床应用还有很长一段路要走,应继续努力。

三、掺锶海藻酸盐水凝胶在骨组织工程中的研究状况

锶离子作为常见的二价阳离子,具有促进成骨、促进成血管、促进细胞黏附伸展等优良的生物学性能。海藻酸钠含有大量的羧基基团,可与二价金属阳离子螯合反应形成水凝胶。基于这些特点,海藻酸钠与锶离子常常联合,可形成具有优良生物学性能的海藻酸盐水凝胶,用于骨组织工程的研究。

掺锶海藻酸盐水凝胶在骨组织工程中的应用颇多,从起初的使用锶离子作为海藻酸钠的成胶试剂,合成海藻酸盐水凝胶,到后来研究掺锶海藻酸盐水凝胶后的体外或体内成骨效果^[8,37,62],掺锶海藻酸盐水凝胶的研究逐渐成熟。目前的研究现状可以归纳为三个方面:海藻酸盐水凝胶掺锶能调节其机械性能、增加其成骨诱导活性和增加体内骨缺损修复效果。海藻酸盐水凝胶的制备方式有离子成胶和光交联成胶两种,它们各有优点和缺点。离子交联速度快不易控制、成胶不均匀,但成胶条件温和,对细胞和生长因子没有失活作用。光交联成胶具有成交均匀、易于控制、可原位微创注射成胶,但机械强度有限,紫外对细胞或生长因子有不利影响。能否将两者联合,集两者优点于一身呢?赵德路等^[63]将锶离子引入到光交联的海藻酸盐水凝胶中,发现能明显提高光交联连海藻酸盐水凝胶的机械,并且能够改善 MC3T3-E1 细胞的黏附伸展性能。同样地,Iskandar 等^[39]探索了不同促成骨二价离子锌、钙和锶离子成胶海藻酸钠,发现不同离子成胶的海藻酸钠水凝胶机械性能不同,锶离子成胶的机械性能最高。然而,掺锶增加海藻酸盐水凝胶成骨诱导活性是最主要的目的,如 Carbohydr 等^[64]利用锶离子合成了大孔径的海藻酸盐水凝胶,体外的细胞研究发现能明显促进成骨细胞的成骨相关标志物的表达,并且能长时间地促进成骨细胞的增殖与分化。掺锶海藻酸盐水凝胶的动物实验也有力证明了促成骨的优势。Henriques 等^[65]用锶离子交联接枝 RGD 并且混合有羟基磷灰石的海藻酸盐形成小的水凝胶微球,植入体内发现含锶离子的实验组与不含锶离子对照组相比,成骨效果更好。在上颌窦的提升研究中,Valiense 等^[66]用含锶和不含锶的纳米碳酸盐-羟基磷灰石-海藻酸钠球形颗粒内提升兔的颌窦,与不含锶的复合材料对比,含锶海藻酸盐水凝胶微球成骨效果更好。

锶在海藻酸盐水凝胶支架中的应用,主要有两大优势:一是锶离子可以和海藻酸钠上的羧基螯合,提高交联度从而增加海藻酸盐水凝胶的机械性能,并且可在体内外缓释到周围环境,促进成骨细胞的成骨活性;二是锶已被证明具有促成骨、成血管的作用,可以改善海藻酸盐水凝胶的生物学性能。现阶段的研究正在逐步深入,但仍然不足,距离在临床上的实际应用还有很长的路需要走。

四、锶及海藻酸盐水凝胶骨组织工程材料面临的挑战

锶在骨组织工程中的研究日渐成熟,并且目前已经有锶的临床药剂,众多研究证实了锶可以促进成骨细胞增殖与分

化。但目前锶在骨组织工程中的研究大多是将锶掺杂进复合材料中,缺乏针对某一材料中具体掺杂多少量锶拥有最佳成骨效果的进一步深入研究。另外,关于掺锶骨组织工程材料能促进细胞黏附的具体机制也缺乏研究。海藻酸盐水凝胶在基础研究方面,已经取得了一定的阶段性成果,但仍然存在不足。海藻酸盐水凝胶成胶的两种方式均有缺点。离子成胶不均匀、速度不好控制等;而光交联海藻酸盐水凝胶的一些物理性能(如机械强度低)和生物学性能(如细胞黏附性差、成骨诱导能力低等)还需要改善。掺锶海藻酸盐水凝胶的研究也暴露了一些不足,虽然在细胞和动物水平证明骨修复的可行性和优越性,但仍然存在锶离子引入不均匀,凝胶容易发生快速离子交换以及缺乏长时间动物实验的验证。而且,掺锶海藻酸盐水凝胶在临床骨修复实际应用非常少以及缺乏有效的循证医学证据,离临床应用还有一段距离。以上存在缺点和不足,正提示着应着力探索解决锶、海藻酸盐水凝胶以及掺锶海藻酸盐水凝胶的这些缺点和不足,以研究出更优异的能应用于临床的骨组织工程材料,加速它们的临床应用和成果的产业化。

五、结论

锶在骨组织工程中的研究,展现出了自身独特的优势:不仅可以增强骨组织工程材料的机械强度,使其更加接近骨组织,还能有效提升骨组织工程材料的促成骨能力,大大增强了骨缺损的修复能力。海藻酸盐水凝胶因其良好的生物相容性、来源广泛、成胶条件温和、可降解、可注射等优点,在骨生物材料展现出良好的应用前景。大量的体内外研究证实了其作为骨组织工程材料的可行性和优越性。掺锶海藻酸盐水凝胶已被证明其可在体外和体内促成骨,是一种极有前景的骨组织工程材料。但以上相关研究仅仅停留在细胞或者动物实验,还没有用于临床实践,因此需要继续努力,不断创新,为人类健康竭力奋斗。

利益冲突 所有作者均申明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Agarwal R, García AJ. Biomaterial strategies for engineering implants for enhanced osseointegration and bone repair [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 94: 53-62. DOI: 10.1016/j.addr.2015.03.013.
- [2] Gruskin E, Doll BA, Futrell FW, et al. Demineralized bone matrix in bone repair: history and use [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(12): 1063-1077. DOI: 10.1016/j.addr.2012.06.008.
- [3] Wei P, Jing W, Yuan Z, et al. Vancomycin- and Strontium-Loaded Microspheres with Multifunctional Activities against Bacteria, in Angiogenesis and in Osteogenesis for Enhancing Infected Bone Regeneration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(34): 30596-30609. DOI: 10.1021/acsami.9b10219.
- [4] Li L, Yu F, Zheng L, et al. Natural hydrogels for cartilage regeneration: Modification, preparation and application [J]. *J Orthop Translat*, 2018, 17: 26-41. DOI: 10.1016/j.jot.2018.09.003.
- [5] Wang JL, Mukherjee S, Nisbet DR, et al. In vitro evaluation of

- biodegradable magnesium alloys containing micro - alloying additions of strontium, with and without zinc [J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(45):8874-8883. DOI:10.1039/C5TB01516B.
- [6] Cheng D, Liang Q, Li Y, et al. Strontium incorporation improves the bone-forming ability of scaffolds derived from porcine bone [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 162: 279 - 287. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.11.070.
- [7] Riedel C, Zimmermann EA, Zustin J, et al. The incorporation of fluoride and strontium in hydroxyapatite affects the composition, structure, and mechanical properties of human cortical bone [J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2016, 105(2): 433. DOI: 10.1002/jbm.a.35917.
- [8] Place ES, Rojo L, Gentleman E, et al. Strontium - and zinc - alginate hydrogels for bone tissue engineering [J]. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17(21-22): 2713-2722. DOI: 10.1089/ten.TEA.2011.0059
- [9] Kargozar S, Montazerian M, Fiume E, et al. Multiple and Promising Applications of Strontium (Sr) - Containing Bioactive Glasses in Bone Tissue Engineering [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7: 161. DOI:10.3389/fbioe.2019.00161.
- [10] 胡凯,郝作琦,郝作琦,等. 人下颌关节节盘、软骨及下颌骨的纳米弹性性能[J]. *解放军医学杂志*, 2002, 27(1):24-26. DOI:10.3321/j.issn:0577-7402.2002.01.010.
- [11] 薄斌,周树夏. 人下颌骨在不同应变率下的压缩强度[J]. *第四军医大学学报*, 2000, 21(3): 261-263. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-2790.2000.03.001.
- [12] Lei Y, Xu Z, Ke Q, et al. Strontium hydroxyapatite/chitosan nanohybrid scaffolds with enhanced osteoinductivity for bone tissue engineering [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 72: 134-142. DOI:10.1016/j.msec.2016.11.063.
- [13] Roohaniesfahani I, Wang J, No YJ, et al. Modulatory effect of simultaneously released magnesium, strontium, and silicon ions on injectable silk hydrogels for bone regeneration [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 94: 976 - 987. DOI: 10.1016/j.msec.2018.10.053.
- [14] Safronov AP, Mikhnevich EA, Lotfollahi Z, et al. Polyacrylamide Ferrogels with Magnetite or Strontium Hexaferrite: Next Step in the Development of Soft Biomimetic Matter for Biosensor Applications [J]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18(1): 257. DOI: 10.3390/s18010257.
- [15] Salarian M, Xu WZ, Bohay R, et al. Angiogenic Rg/Sr-Doped TiO₂ Nanowire/Poly (Propylene Fumarate) Bone Cement Composites [J]. *Macromol Biosci*, 2017, 17(2). DOI: 10.1002/mabi.201600156.
- [16] Oh H, Lu AX, Javvaji V, et al. Light-Directed Self-Assembly of Robust Alginate Gels at Precise Locations in Microfluidic Channels [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(27): 17529-17538. DOI:10.1021/acsami.6b03826.
- [17] Kaklamani G, Cheneler D, Grover LM, et al. Mechanical properties of alginate hydrogels manufactured using external gelation [J]. *J Mech Beha Biomed Mater*, 2014, 36: 135 - 142. DOI:10.1016/j.jmbbm.2014.04.013.
- [18] Arepalli SK, Tripathi H, Hira SK, et al. Enhanced bioactivity, biocompatibility and mechanical behavior of strontium substituted bioactive glasses [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 69:108-116. DOI:10.1016/j.msec.2016.06.070.
- [19] Gao C, Liu H, Luo ZP, et al. Modification of calcium phosphate cement with poly (γ - glutamic acid) and its strontium salt for kyphoplasty application [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 80:352-361. DOI:10.1016/j.msec.2017.05.070.
- [20] Goodarzi H, Hashemi - Najafabadi S, Baheiraei N, et al. Preparation and Characterization of Nanocomposite Scaffolds (Collagen/ β -TCP/SrO) for Bone Tissue Engineering [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2019, 16(3): 237-251. DOI: 10.1007/s13770-019-00184-0.
- [21] Shahrouzifar MR, Salahinejad E, Sharifi E. Co-incorporation of strontium and fluorine into diopside scaffolds: Bioactivity, biodegradation and cytocompatibility evaluations [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 103: 109752. DOI: 10.1016/j.msec.2019.109752.
- [22] Frasnelli M, Cristofaro F, Sglavo VM, et al. Synthesis and Characterization of Strontium - Substituted Hydroxyapatite Nanoparticles for Bone Regeneration [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 71:653-662. DOI: 10.1016/j.msec.2016.10.047.
- [23] Xing M, Wang X, Wang E, et al. Bone tissue engineering strategy based on the synergistic effects of silicon and strontium ions [J]. *Acta Biomater*, 2018, 72: 381 - 395. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.03.051.
- [24] AlQaysi M, Aldaadaa A, Mordan N, et al. Zinc and strontium based phosphate glass beads: a novel material for bone tissue engineering [J]. *Biomed Mater*, 2017, 12(6): 065011. DOI: 10.1088/1748-605X/aa8346.
- [25] Mao L, Xia L, Chang J, et al. The synergistic effects of Sr and Si bioactive ions on osteogenesis, osteoclastogenesis and angiogenesis for osteoporotic bone regeneration [J]. *Acta Biomater*, 2017, 61: 217 - 232. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.08.015.
- [26] Lino AB, McCarthy AD, Fernández JM. Evaluation of Strontium-Containing PCL-PDIPF Scaffolds for Bone Tissue Engineering: In Vitro and In Vivo Studies [J]. *Ann Biomed Eng*, 2019, 47(3): 902-912. DOI:10.1007/s10439-018-02183-z.
- [27] Koç Demir A, Elçin AE, Elçin YM. Strontium-modified chitosan/montmorillonite composites as bone tissue engineering scaffold [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 89: 8 - 14. DOI: 10.1016/j.msec.2018.03.021.
- [28] Wang S, Yang Y, Li Y, et al. Strontium/adiponectin co-decoration modulates the osteogenic activity of nano-morphologic polyetheretherketone implant [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 176:38-46. DOI:10.1016/j.colsurfb.2018.12.056.
- [29] Birgani ZT, Malhotra A, van Blitterswijk CA, et al. Human mesenchymal stromal cells response to biomimetic octacalcium phosphate containing strontium [J]. *J Biomed Mater Res Part A*,

- 2016, 104(8):1946-1960. DOI:10.1002/jbm.a.35725.
- [30] Jiang QH, Gong X, Wang XX, et al. Osteogenesis of rat mesenchymal stem cells and osteoblastic cells on strontium-doped nanohydroxyapatite-coated titanium surfaces[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2015, 30(2):461-471. DOI:10.11607/jomi.3798.
- [31] Zhang X, Li H, Lin CC, et al. Synergetic topography and chemistry cues guiding osteogenic differentiation in bone marrow stromal cells through ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathway [J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(2):418-430. DOI:10.1039/C7BM01044C.
- [32] Ye H, Zhu J, Deng D, et al. Enhanced osteogenesis and angiogenesis by PCL/chitosan/Sr-doped calcium phosphate electrospun nanocomposite membrane for guided bone regeneration[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2019, 30(16):1505-1522. DOI:10.1080/09205063.2019.1646628.
- [33] Chen Y, Zheng Z, Zhou R, et al. Developing a Strontium-Releasing Graphene Oxide-/Collagen-Based Organic-Inorganic Nanobiocomposite for Large Bone Defect Regeneration via MAPK Signaling Pathway [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(17):15986-15997. DOI:10.1021/acsami.8b22606.
- [34] Li JJ, Dunstan CR, Entezari A, et al. A Novel Bone Substitute with High Bioactivity, Strength, and Porosity for Repairing Large and Load-Bearing Bone Defects[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(8):e1801298. DOI:10.1002/adhm.201801298.
- [35] Yan S, Xia P, Xu S, et al. Nanocomposite Porous Microcarriers Based on Strontium-Substituted HA-g-Poly(γ -benzyl-L-glutamate) for Bone Tissue Engineering [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(19):16270-16281. DOI:10.1021/acsami.8b02448.
- [36] Oryan A, Baghaban Eslaminejad M, Kamali A, et al. Synergistic effect of strontium, bioactive glass and nano-hydroxyapatite promotes bone regeneration of critical-sized radial bone defects [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(1):50-64. DOI:10.1002/jbm.b.34094.
- [37] Mørch YA, Donati I, Strand BL, et al. Effect of Ca²⁺, Ba²⁺, and Sr²⁺ on alginate microbeads[J]. *Biomacromolecules*, 2006, 7(5):1471-1480. DOI:10.1021/bm060010d.
- [38] Zhou Q, Kang H, Bielec M, et al. Influence of different divalent ions cross-linking sodium alginate-polyacrylamide hydrogels on antibacterial properties and wound healing [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 197:292-304. DOI:10.1016/j.carbpol.2018.05.078.
- [39] Iskandar L, Rojo L, Di Silvio L, et al. The effect of chelation of sodium alginate with osteogenic ions, calcium, zinc, and strontium [J]. *J Biomater Appl*, 2019, 34(4):573-584. DOI:10.1177/0885328219861904.
- [40] Cattalini JP, Hoppe A, Pishbin F, et al. Novel nanocomposite biomaterials with controlled copper/calcium release capability for bone tissue engineering multifunctional scaffolds [J]. *J R Soc Interface*, 2015, 12(110):0509. DOI:10.1098/rsif.2015.0509.
- [41] Li K, Xia C, Qiao Y, et al. Dose-response relationships between copper and its biocompatibility/antibacterial activities [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2019, 55:127-135. DOI:10.1016/j.jtemb.2019.06.015.
- [42] Zhu X, Kong Y, Huang Y, et al. Influence of Strontium on Vascular Endothelial Growth Factor and Fibroblast Growth Factor 2 Expression in Rat Chondrocytes Cultured In Vitro [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 190(2):466-471. DOI:10.1007/s12011-018-1564-y.
- [43] Xin X, Wu J, Zheng A, et al. Delivery vehicle of muscle-derived irisin based on silk/calcium silicate/sodium alginate composite scaffold for bone regeneration[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14:1451-1467. DOI:10.2147/ijn.s193544.
- [44] Loozen LD, Kruyt MC, Kragten AHM, et al. BMP-2 gene delivery in cell-loaded and cell-free constructs for bone regeneration [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7):e0220028. DOI:10.1371/journal.pone.0220028.
- [45] Klontzas ME, Reakasame S, Silva R, et al. Oxidized alginate hydrogels with the GHK peptide enhance cord blood mesenchymal stem cell osteogenesis: A paradigm for metabolomics-based evaluation of biomaterial design [J]. *Acta Biomater*, 2019, 88:224-240. DOI:10.1016/j.actbio.2019.02.017.
- [46] Reakasame S, Boccaccini AR. Oxidized Alginate-Based Hydrogels for Tissue Engineering Applications: A Review [J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(1):3-21. DOI:10.1021/acs.biomac.7b01331.
- [47] Bendtsen ST, Quinnell SP, Wei M. Development of a novel alginate-polyvinyl alcohol-hydroxyapatite hydrogel for 3D bioprinting bone tissue engineered scaffolds [J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2017, 105(5):1457-1468. DOI:10.1002/jbm.a.36036.
- [48] Gonzalez-Fernandez T, Tierney EG, Cunniffe GM, et al. Gene Delivery of TGF- β 3 and BMP2 in an MSC-Laden Alginate Hydrogel for Articular Cartilage and Endochondral Bone Tissue Engineering [J]. *Tissue Eng Part A*, 2016, 22(9-10):776-787. DOI:10.1089/ten.TEA.2015.0576.
- [49] Sharma C, Dinda AK, Potdar PD, et al. Fabrication and characterization of novel nano-biocomposite scaffold of chitosan-gelatin-alginate-hydroxyapatite for bone tissue engineering [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 64:416-427. DOI:10.1016/j.msec.2016.03.060.
- [50] Jeon O, Bouhadir KH, Mansour JM, et al. Photocrosslinked alginate hydrogels with tunable biodegradation rates and mechanical properties [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(14):2724-2734. DOI:10.1016/j.biomaterials.2009.01.034.
- [51] Jeon O, Alt DS, Ahmed SM, et al. The effect of oxidation on the degradation of photocrosslinkable alginate hydrogels [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(13):3503-3514. DOI:10.1016/j.biomaterials.2012.01.041.
- [52] Jeon O, Samorezov JE, Alsberg E. Single and dual crosslinked oxidized methacrylated alginate/PEG hydrogels for bioadhesive applications [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(1):47-55. DOI:

- 10.1016/j.actbio.2013.09.004.
- [53] Jeon O, Alsberg E. Photofunctionalization of alginate hydrogels to promote adhesion and proliferation of human mesenchymal stem cells[J]. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19(11-12):1424-1432. DOI:10.1089/ten.TEA.2012.0581.
- [54] Jeong SI, Jeon O, Krebs MD, et al. Biodegradable photo-crosslinked alginate nanofibre scaffolds with tuneable physical properties, cell adhesivity and growth factor release[J]. *Eur Cell Mater*, 2012, 24:331-343. DOI:10.22203/eCM.v024a24.
- [55] Yin M, Xu F, Ding H, et al. Incorporation of magnesium ions into photo-crosslinked alginate hydrogel enhanced cell adhesion ability[J]. *J Tissue Eng Rege Med*, 2015, 9(9):1088-1092. DOI:10.1002/term.2011.
- [56] Segredo - Morales E, García - García P, Reyes R, et al. Bone regeneration in osteoporosis by delivery BMP-2 and PRGF from tetrionic-alginate composite thermogel[J]. *Int J Pharm*, 2018, 543(1-2):160-168. DOI:10.1016/j.ijpharm.2018.03.034.
- [57] Jahangir S, Hosseini S, Mostafaei F, et al. 3D - porous β - tricalcium phosphate - alginate - gelatin scaffold with DMOG delivery promotes angiogenesis and bone formation in rat calvarial defects[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2018, 30(1):1. DOI:10.1007/s10856-018-6202-x.
- [58] Kong Y, Zhao Y, Li D, et al. Dual delivery of encapsulated BM- MSCs and BMP -2 improves osteogenic differentiation and new bone formation[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2019, 107(10):2282-2295. DOI:10.1002/jbm.a.36737.
- [59] Ruvinov E, Tavor Re'em T, Witte F, et al. Articular cartilage regeneration using acellular bioactive affinity - binding alginate hydrogel: A 6-month study in a mini-pig model of osteochondral defects[J]. *J Orthop Translat*, 2018, 16:40-52. DOI:10.1016/j.jot.2018.08.003.
- [60] Lu Y, Li L, Zhu Y, et al. Multifunctional Copper - Containing Carboxymethyl Chitosan/Alginate Scaffolds for Eradicating Clinical Bacterial Infection and Promoting Bone Formation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(1):127-138. DOI:10.1021/acsami.7b13750.
- [61] Luo S, Wu J, Jia Z, et al. An Injectable, Bifunctional Hydrogel with Photothermal Effects for Tumor Therapy and Bone Regeneration[J]. *Macromol Biosci*, 2019, 19(9):e1900047. DOI:10.1002/mabi.201900047.
- [62] Höllriegel V, Röhmuß M, Oeh U, et al. Strontium biokinetics in humans: influence of alginate on the uptake of ingested strontium[J]. *Health Phys*, 2004, 86(2):193-196. DOI:10.1097/00004032-200402000-00011.
- [63] 赵德路,铁朝荣,王新,等.复合锶离子光交联海藻酸盐水凝胶支架的机械和生物学性能[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(18):2880-2887. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1711.
- [64] Carbohydr O, Soriente A, La Gatta A, et al. Macroporous alginate foams crosslinked with strontium for bone tissue engineering[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 202:72-83. DOI:10.1016/j.carbpol.2018.08.086.
- [65] Henriques Lourenço A, Neves N, Ribeiro - Machado C, et al. Injectable hybrid system for strontium local delivery promotes bone regeneration in a rat critical - sized defect model[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5098. DOI:10.1038/s41598-017-04866-4.
- [66] Valiense H, Barreto M, Resende RF, et al. In vitro and in vivo evaluation of strontium - containing nanostructured carbonated hydroxyapatite/sodium alginate for sinus lift in rabbits[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2016, 104(2):274-282. DOI:10.1002/jbm.b.33392.

(收稿日期:2019-10-25)

(本文编辑:王嫚)