

柚皮苷对骨细胞的作用以及负载柚皮苷的羟基磷灰石复合支架治疗骨缺损的研究

梁 健 苏 睿 宋泉生 伍 亮

摘 要 由外伤、感染、肿瘤等因素引起的骨缺损是骨科常见的疾病,也是世界性的难题。随着医疗技术的提高,对骨缺损修复材料的要求也越来越高。在骨缺损处植入支架材料可以恢复损伤局部的组织结构,促进骨缺损的修复。柚皮苷是中药骨碎补的有效活性单体成分,具有促进成骨细胞增殖、分化、修复骨缺损的作用。研究表明,负载柚皮苷的羟基磷灰石复合支架具备良好的生物相容性、骨传导性、可降解性以及缓释性等性能,可用于骨缺损的修复。笔者通过总结柚皮苷对骨细胞的作用以及负载柚皮苷的羟基磷灰石复合支架治疗骨缺损的研究进行概括,为临床和科研上研究柚皮苷及复合支架修复骨缺损提供相关依据。

关键词 柚皮苷 羟基磷灰石 骨缺损 复合材料 研究进展

中图分类号 R285

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.05.005

骨缺损(bone defect)是指因感染、创伤、肿瘤等因素引起的骨质短缺、骨的结构完整性破坏,增加了骨折不愈合、延迟愈合及骨不连的风险,提高了患肢功能障碍及残疾概率的疾病^[1]。骨骼对于较小的缺损具有自我修复的能力,但较大面积缺损会严重影响骨骼的完整性,导致骨骼无法自我修复^[2]。骨移植技术被认为是修复骨缺损的有效方式,常见的骨移植材料有自体骨、同种异体骨和人工骨,其中自体骨因具有良好的组织相容性,移植后不会产生免疫排斥反应,是治疗骨缺损的金标准,但因其供应的骨量有限,且容易引起供体部位的感染、不愈合等并发症,难以应用于大面积骨缺损的修复,限制了其在临床上的应用^[3,4]。异体骨移植会产生免疫排斥反应,增加传染病的风险,且价格相对昂贵,难以普及临床^[5]。随着组织工程的飞速发展,研究发现,负载中药活性单体的复合支架对于骨缺损的治疗具有明显的促进作用^[6,7]。

柚皮苷(naringin, NAR)是一种黄酮类化合物,是中药骨碎补的主要有效活性单体成分,可以通过提高碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性、Runt相关的转录因子2(RUNX2)和骨形态发生蛋白(bone

morphogenetic protein, BMP)等成骨相关基因的表达促进骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化,促进成骨细胞的钙化,并可改变核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)相互作用和诱导破骨细胞凋亡来抑制破骨细胞生成^[8,9]。此外,还具有促进血管生成的作用。将柚皮苷与生物支架制成复合物,可以有效修复骨缺损。本文通过总结应用负载柚皮苷的支架材料修复骨缺损的相关研究进行综述,以期为后续的临床和科研工作者提供相应依据。

一、柚皮苷对骨细胞的影响

1. 柚皮苷对成骨细胞的影响:骨组织的稳定依赖于成骨细胞与破骨细胞分化和凋亡的动态平衡,当这种平衡被打破,将会导致骨代谢疾病的发生^[10]。成骨细胞是调节骨形成的细胞,对骨骼的生长和维持至关重要,通过分泌相关活性物质骨钙素、硬化素等,促进骨形成,维持骨量的相对稳定^[11]。

刘小坡等^[12]应用柚皮苷灌服老年大鼠骨质疏松性骨折模型发现,4周后能明显观察到大鼠股骨组织骨小梁数量明显增加,并且出现较多的成熟小梁状骨,同时BMP-7的表达量明显上调,表明柚皮苷可以促进新骨形成。侯婷婷等^[8]通过使用含有柚皮苷的复合支架对人牙髓干细胞进行体外培养发现,应用含有柚皮苷的复合支架可以增加ALP的活性,提高RUNX2、BMP-2蛋白的表达量,促进矿化结节的形成,表明柚皮苷可以促进人牙髓干细胞的增殖以及成

基金项目:广西壮族自治区自然科学基金资助项目(面上项目)(2018GXNSFAA281119)

作者单位:530023 南宁,广西中医药大学(梁健、苏睿);530023 南宁,广西中医药大学第一附属医院仙仙院区骨一科(宋泉生、伍亮)

通信作者:伍亮,副主任医师,硕士生导师,电子信箱:450414883@qq.com

骨分化。覃浩然等^[13]通过使用不同浓度的柚皮苷对兔骨髓基质细胞进行体外干预发现,48h 后细胞内有明显的钙沉积物形成,并且可增加细胞内骨保护素(osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG)、RUNX2 mRNA 和蛋白表达水平,促进兔骨髓基质细胞成骨分化。

2. 柚皮苷对破骨细胞的影响:破骨细胞是骨组织中唯一的骨吸收细胞。RANKL/RANK/OPG 信号通路是调节破骨细胞分化、成熟的重要信号通路^[14]。破骨细胞分泌的受体 RANK 是成骨细胞所分泌的 RANKL 的信号受体,两者相互结合可促进破骨细胞的活化和成熟,并且抑制其凋亡^[15]。OPG 是一种调节骨吸收的可溶性蛋白,又称破骨细胞生成抑制因子,具有诱导破骨细胞凋亡、抑制骨吸收的作用^[16]。OPG 可竞争性结合 RANK,阻断 RANKL 与 RANK 结合,阻止破骨细胞的分化和成熟,发挥骨保护因子的作用^[15]。

秦红霞等^[16]对成骨细胞前体细胞(MC3T3 - E1)进行培养,3 天后检测 OPG 和 RANKL 的表达水平,发现在脂多糖刺激下 OPG 表达水平均较低,RANKL 表达水平较高,而加入柚皮苷后能明显增加成骨细胞增殖能力、ALP 活性,同时提高 OPG/RANKL 的比值,表明柚皮苷通过上调成骨细胞 OPG/RANKL 的比值,抑制破骨细胞的分化和骨吸收。此外,赵志虎等^[15]研究显示,在成骨细胞 - 破骨细胞共培养体系中,柚皮苷可以促进成骨细胞 OPG、RANKL 的表达,提高 OPG/RANKL 的比值,抑制破骨细胞的分化。

二、负载柚皮苷的羟基磷灰石复合材料

羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)和纳米羟基磷灰石(nano - hydroxyapatite, n - HAP)具有良好的生物相容性、生物活性、生物降解性、无毒性、骨传导性,在体内能够与骨骼形成强有力的结合,并让药物缓慢结合并释放到骨骼上,在降解同时释放的无机离子可诱导骨生长,促进骨缺损的修复,作为促进骨再生的药物输送载体而受到骨组织工程的广泛关注^[17,18]。

1. 柚皮苷复合纳米羟基磷灰石 - 胶原蛋白:nHAp 是人体骨、牙无机组成的主要成分,植入体内后可被人体组织吸收和取代,有效促进骨骼的生长,是一种理想的骨修复材料,被广泛应用于骨科、口腔组织工程等领域^[19,20]。胶原具有良好的生物相容性,有助于促进细胞的增殖和成骨分化^[21]。纳米羟

基磷灰石/胶原(collagen, COL)复合材料结合了纳米羟基磷灰石、胶原的优势,具有良好的生物相容性、可降解性以及骨传导性,通过提高血管内皮生长因子水平促进局部微血管的形成,加速骨缺损部位修复,是一种相对理想的、新型可降解的骨替代材料^[22]。侯婷婷等^[8]研究发现,柚皮苷 - 羟基磷灰石/胶原复合支架(NAR - HAP/COL)具有良好的结构和生物性能,在体内不易降解,能够为种子细胞的生长、增殖、分化和黏附提供优良条件,在体外可促进人牙髓干细胞的增殖以及成骨分化。左艳萍等^[23]采用原位合成法制备柚皮苷 - 纳米羟基磷灰石胶原复合材料(NAR - nHAP/COL),发现该材料抗压强度为 119.74MPa,与人体骨骼接近,且柚皮苷的化学结构基本稳定,性能良好,有利于柚皮苷生物活性的发挥。然而,李晋玉等^[24]将骨碎补总黄酮置于纳米羟基磷灰石 - 胶原复合材料与成骨细胞 - 血管内皮细胞共培养体系中发现,成骨细胞和血管内皮细胞均表现出良好贴附、生长和增殖能力,但骨碎补总黄酮并不能促进该共培养体系中血管内皮细胞的增殖,认为血管内皮细胞的增殖可能与成骨细胞分泌成纤维细胞生长因子 - 2(fibroblast growth factor - 2, FGF - 2)有关。

2. 柚皮苷复合羟基磷灰石 - 壳聚糖:壳聚糖是一种具备良好的生物相容性、吸附性、生物降解性以及骨传导性的聚合物,在促进神经修复、伤口愈合、药物运输方面具有较大优势,是治疗骨缺损的理想材料^[25]。梁卫寰等^[26]采用共沉淀的方法制备载柚皮苷的羟基磷灰石/壳聚糖人工骨载药体系,发现该复合物具有良好的抗压强度以及药物缓释作用,在降解的过程中可以缓慢释放柚皮苷,可持续地发挥促进成骨的作用,并且其药物释放速率以及降解速率随壳聚糖含量的增大而增大。卢育南等^[27]将柚皮苷 - 壳聚糖/羟基磷灰石复合支架植入大鼠颅骨骨缺损模型中,4 周后发现该支架可提高缺损部位骨形态发生蛋白 2 和血管内皮生长因子的表达,同时 CT 扫描显示新生骨广泛填充了缺损孔隙,骨缺损修复良好,与对照组比较,壳聚糖/羟基磷灰石为柚皮苷提供了良好的载体,加速新生骨组织的形成。

3. 柚皮苷复合羟基磷灰石 - 丝素蛋白:丝素蛋白(silk fibroin, SF)作为一种天然聚合物,具有优异的机械强度、良好的生物相容性、可塑性以及生物可降解性,可与其他生物材料结合形成复合支架,模拟自然骨环境,诱导成骨,是目前组织工程中的研究热点

材料之一^[28]。Zhao 等^[29]研究发现,运用镶嵌柚皮苷的复合丝素蛋白/羟基磷灰石 (NG/SF/HAP) 支架培养人脐带间充质干细胞,与不含柚皮苷的 SF/HAP 支架比较,柚皮苷可以促进人脐带间充质干细胞长入 SF/HAP 支架并促进成骨分化,并且在 NG/SF/HAP 支架中培养的细胞的成骨和血管生成能力优于在 SF/HAP 支架中培养的细胞,表明掺入柚皮苷的 SF/HAP 复合支架具有具有骨诱导性、血管生成活性以及骨再生的潜力。Yu 等^[30]先把柚皮苷加载到明胶微球 (GM) 中,在将这些微球被封装在丝素蛋白 (SF)/纳米羟基磷灰石 (nHAP) 支架中制成柚皮苷/明胶微球/纳米羟基磷灰石/丝素蛋白 (NG/GMs/nHAP/SF) 三维支架,并指出该支架具有良好的生物相容性、生物力学强度,并促进 BMSCs 黏附、增殖和体外钙结节的形成,植入实验动物体内后可促进骨缺损的修复。

三、展 望

柚皮苷是中药骨碎补的主要有效单体成分,是一类天然存在的二氢黄酮类化合物。现代药理学研究发现,柚皮苷可通过促进成骨细胞的增殖和抑制破骨细胞的分化,进而促进骨形成,调节骨代谢,可用于治疗骨质疏松症、骨缺损等骨科疾病。羟基磷灰石是一种天然的生物材料,是人体骨骼中的主要无机成分之一,具有良好的生物相容性、降解性和骨传导性,可与胶原蛋白、壳聚糖、丝素蛋白等生物材料结合形成复合支架,并作为药物载体负载柚皮苷,增强成骨分化、促进骨形成的能力,是组织工程的研究热门材料,可用于骨缺损的修复。目前,负载柚皮苷的羟基磷灰石复合支架材料修复骨缺损仍处于细胞实验和动物实验阶段,均取得明显的修复骨缺损的治疗效果,在理论和实践上表明了负载柚皮苷的羟基磷灰石复合支架材料的安全性和有效性,然而,尚未有关于临床应用的报道。随着骨组织工程和再生医学的飞速发展,期望今后深入开展负载柚皮苷的羟基磷灰石复合支架研究,为骨缺损的治疗提供更多途径。

参考文献

- Zhang R, Liu J, Yu S, *et al.* Osteoprotegerin (OPG) promotes recruitment of endothelial progenitor cells (EPCs) via CXCR4 signaling pathway to improve bone defect repair[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5572–5579
- Kjalarsdóttir L, Dyrfjörð A, Dagbjartsson A, *et al.* Bone remodeling effect of a chitosan and calcium phosphate – based composite[J]. *Regen Biomater*, 2019, 6(4): 241–247
- Huang Z, Xu J, Chen J, *et al.* Photoacoustic stimulation promotes the

osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells to enhance the repair of bone defect[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15842

- 曹国定, 裴豫琦, 刘军, 等. 骨缺损修复材料的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2021, 34(4): 382–388
- 秦宇星, 任前贵, 沈佩锋. 组织工程骨技术治疗骨缺损的优越性[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(24): 3877–3882
- 负霄, 丁童, 杨卫强, 等. 负载木通皂苷 D 的纳米羟基磷灰石/壳聚糖支架修复骨缺损[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(27): 4293–4299
- 侯雪峰, 柏鑫, 高玉海, 等. 负载淫羊藿苷的骨缺损修复支架材料研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(5): 771–775
- 侯婷婷, 潘爽, 李艳萍, 等. 载柚皮苷羟基磷灰石胶原支架对牙髓干细胞体外增殖及成骨向分化的影响[J]. *口腔医学研究*, 2019, 35(8): 744–747
- Wu GJ, Chen KY, Yang JD, *et al.* Naringin improves osteoblast mineralization and bone healing and strength through regulating estrogen receptor alpha – dependent alkaline phosphatase gene expression[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(44): 13020–13033
- Tresguerres FGF, Torres J, López – Quiles J, *et al.* The os – teocyte: a multifunctional cell within the bone[J]. *Ann Anat*, 2020, 227: 151422
- Dirckx N, Moorers MC, Clemens TL, *et al.* The role of osteoblasts in energy homeostasis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(11): 651–665
- 刘小坡, 冯云波, 曹国龙, 等. 柚皮苷对老年大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(9): 1117–1120
- 覃浩然, 宋泉生, 覃海鹰, 等. 柚皮苷对兔骨髓基质细胞成骨分化、增殖和迁移及对 OPG/RANKL 信号通路的调节作用[J]. *西部医学*, 2022, 34(1): 51–56
- 刘强. OPG – RANKL – RANK 信号通路——绝经后骨质疏松症的重要作用机制[J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(10): 668–674
- 赵志虎, 李风波, 马信龙, 等. 柚皮苷对其培养体系中成骨细胞活性及破骨细胞分化的影响[J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2015, 1(2): 13–18
- 秦红霞, 张坦, 郭春杰. 柚皮苷对脂多糖刺激下成骨细胞碱性磷酸酶活性、骨保护素 mRNA 和 RANKL mRNA 的影响[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(28): 5192–5195
- 唐亚楠, 高腾, 任贵云. 掺锌羟基磷灰石的制备及生物性能[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(16): 2602–2607
- Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, *et al.* Nano – hydroxyapatite as a delivery system for promoting bone regeneration in vivo: a systematic review[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 11(10): 2569
- 仇旭童, 饶晨煜, 李婷, 等. 骨组织工程中纳米羟基磷灰石的仿生合成研究进展[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2021, 52(5): 740–746
- 郭晓鹏, 刘莹松, 尚晖. 丝素蛋白/纳米羟基磷灰石/淫羊藿苷可促进移植骨髓间充质干细胞增殖分化为髓核样细胞[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(22): 3528–3534
- 孙浩远, 宋科官. 纳米羟基磷灰石复合物治疗骨缺损的研究进展[J]. *中国骨科临床与基础研究杂志*, 2019, 11(5): 300–307

(下转第 110 页)

综上所述,术前 PNI 值在腹腔镜贲门癌根治术后并发症中具有一定的预测价值,术前低 PNI 值为术后并发症发生的独立危险因素。对于术前 PNI 值较低的患者,术后应加强监护,积极预防术后并发症的发生。

参考文献

- 1 朱旭阳, 朱学锋. 探究腹腔镜胃癌 D2 根治术与传统开腹胃癌 D2 根治术治疗进展期胃癌的手术疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(72): 4-5
- 2 Xiao Q, Li X, Duan B, *et al.* Clinical significance of controlling nutritional status score (CONUT) in evaluating outcome of postoperative patients with gastric cancer[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 93
- 3 Rosania R, Chiapponi C, Malferteiner P, *et al.* Nutrition in patients with gastric cancer: an update [J]. Gastrointest Tumors, 2016, 2(4): 178-187
- 4 Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients [J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 1984, 85(9): 1001-1005
- 5 喻莹, 石林林, 李佳怡, 等. 营养、免疫与食管癌患者的生存和预后研究进展 [J]. 食管疾病, 2022, 4(1): 64-69
- 6 Mirili C, Yilmaz A, Demirkan S, *et al.* Clinical significance of prognostic nutritional index (PNI) in malignant melanoma [J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(10): 1301-1310
- 7 Cadwell JB, Afonso AM, Shahrokni A. Prognostic nutritional index (PNI), independent of frailty is associated with six-month postoperative mortality [J]. J Geriatr Oncol, 2020, 11(5): 880-884
- 8 Xu S, Cao S, Geng J, *et al.* High prognostic nutritional index (PNI) as a positive prognostic indicator for non-small cell lung cancer patients with bone metastasis [J]. Clin Respir J, 2021, 15(2): 225-231
- 9 Hirahara N, Tajima Y, Fujii Y, *et al.* Controlling nutritional status (CONUT) as a prognostic immunonutritional biomarker for gastric cancer after curative gastrectomy: a propensity score-matched analysis [J]. Surg Endosc, 2019, 33(12): 4143-4152
- 10 马军兴, 刘振军. 腹腔镜辅助胃癌根治术对患者术后并发症及应激反应的影响 [J]. 腹腔镜外科杂志, 2020, 25(8): 567-570
- 11 Takeuchi H, Miyata H, Ozawa S, *et al.* Comparison of short-term outcomes between open and minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer using a nationwide database in Japan [J]. Ann Surg

Oncol, 2017, 24(7): 1821-1827

- 12 徐世斌, 徐美青, 孙效辉, 等. 预后营养指数与食管鳞癌患者术后并发症和远期预后的相关性研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(15): 789-794
- 13 Toya Y, Endo M, Akasaka R, *et al.* Prognostic nutritional index is an independent prognostic factor for older patients aged ≥ 85 years treated by gastric endoscopic submucosal dissection [J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 328
- 14 Xie H, Tang S, Wei L, *et al.* Geriatric nutritional risk index as a predictor of complications and long-term outcomes in patients with gastrointestinal malignancy: a systematic review and Meta-analysis [J]. Cancer Cell Int, 2020, 20(1): 530
- 15 Sasahara M, Kanda M, Ito S, *et al.* The preoperative prognostic nutritional index predicts short-term and long-term outcomes of patients with stage II/III gastric cancer: analysis of a multi-institution dataset [J]. Dig Surg, 2020, 37(2): 135-144
- 16 王艳莉, 周秀耕, 冯晔, 等. 食管癌术后感染性并发症的影响因素分析 [J]. 肠外与肠内营养, 2021, 28(5): 291-295
- 17 宋应周, 吴新军. 预后营养指数联合中性粒细胞与淋巴细胞比值早期预测胃癌根治术后吻合口漏的临床价值 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28(7): 915-919
- 18 Yoon JP, Nam JS, Abidin M, *et al.* Comparison of preoperative nutritional indexes for outcomes after primary esophageal surgery for esophageal squamous cell carcinoma [J]. Nutrients, 2021, 13(11): 4086
- 19 Nozoe T, Kimura Y, Ishida M, *et al.* Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma [J]. Eur J Surg Oncol, 2002, 28(4): 396-400
- 20 朱希山, 赵业, 马飞艳, 等. 营养状态评价在胃癌患者全胃切除术预后中的价值 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(6): 421-428
- 21 Ding P, Guo H, Sun C, *et al.* Combined systemic immune-inflammatory index (SII) and prognostic nutritional index (PNI) predicts chemotherapy response and prognosis in locally advanced gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with PD-1 antibody sintilimab and XELOX: a prospective study [J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 121
- 22 Singh S, Gupta P, Meena A, *et al.* Acacetin, a flavone with diverse therapeutic potential in cancer, inflammation, infections and other metabolic disorders [J]. Food Chem Toxicol, 2020, 145: 111708

(收稿日期: 2022-05-24)

(修回日期: 2022-07-21)

(上接第 20 页)

- 22 李冬梅, 刘新晖, 李庆星. 纳米羟基磷灰石/胶原复合材料修复猪下颌骨缺损后血管内皮生长因子的变化 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(26): 4148-4153
- 23 左艳萍, 王路明, 崔晓明, 等. 柚皮苷-纳米羟基磷灰石胶原复合材料的制备及性能初探 [J]. 化工管理, 2020, 9: 23-25
- 24 李晋玉, 俞兴, 姜俊杰, 等. 骨碎补总黄酮对纳米羟基磷灰石-胶原复合材料与成骨细胞-血管内皮细胞共培养体系中血管内皮细胞增殖的影响 [J]. 中医正骨, 2019, 31(7): 1-8
- 25 Covarrubias C, Cádiz M, Maureira M, *et al.* Bionanocomposite scaffolds based on chitosan-gelatin and nanodimensional bioactive glass particles: in vitro properties and in vivo bone regeneration [J]. J Biomater Appl, 2018, 32(9): 1155-1163
- 26 梁卫寰, 谭竹钧, 区硕俊, 等. 羟基磷灰石/壳聚糖-柚皮苷缓释材料的制备及性能初探 [J]. 功能材料, 2015, 46(19): 19131-19135

- 27 卢育南, 张信照, 林斌斌, 等. 柚皮苷-壳聚糖/羟基磷灰石复合支架修复大鼠颅骨缺损 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(28): 4441-4445
- 28 贾明鲲, 闫景龙. 生物可降解丝素蛋白在骨科中的应用与进展 [J]. 北京生物医学工程, 2021, 40(6): 629-634
- 29 Zhao ZH, Ma XL, Zhao B, *et al.* Naringin-inlaid silk fibroin/hydroxyapatite scaffold enhances human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-based bone regeneration [J]. Cell Prolif, 2021, 54(7): e13043
- 30 Yu X, Shen G, Shang Q, *et al.* A naringin-loaded gelatin-microsphere/nano-hydroxyapatite/silk fibroin composite scaffold promoted healing of critical-size vertebral defects in ovariectomized rat [J]. Int J Biol Macromol, 2021, 193(Pt A): 510-518

(收稿日期: 2022-04-15)

(修回日期: 2022-05-05)