

生物陶瓷支架的功能改性及应用研究进展

董少杰^{1,2}, 王旭东², 沈国芳^{2,3}, 王晓虹¹, 林开利²

(1. 同济大学口腔医学院, 上海牙组织修复与再生工程技术研究中心, 上海 200072; 2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院, 上海 200011; 3. 上海健康医学院, 上海 201318)

摘要: 生物陶瓷支架具有良好的生物相容性和引导组织再生特性, 并可提供多孔的表面形貌和孔道结构, 以促进新生组织的长入, 在硬组织修复和骨组织工程支架领域获得了广泛的关注和临床应用。当前, 生物陶瓷支架仍然存在骨诱导活性差、生物功能单一、力学性能差等缺陷, 极大限制了它们的临床治疗效果和应用范围。本文从生物陶瓷支架的功能改性角度出发, 对材料实施表面功能涂层修饰、微纳结构改性、功能元素掺杂、力学增强等策略, 及其在改善植入体生物相容性、促进成骨活性、药物递送、抗肿瘤和抗菌等方面的应用进展进行了归纳和总结, 并对功能改性生物陶瓷支架的未来发展趋势作了展望。

关键词: 生物陶瓷; 骨组织工程支架; 表面改性; 微纳结构改性; 元素掺杂改性; 药物递送; 综述

中图分类号: TQ174 文献标识码: A

Research Progress on Functional Modifications and Applications of Bioceramic Scaffolds

DONG Shaojie^{1,2}, WANG Xudong², SHEN Steve Guofang^{2,3}, WANG Xiaohong¹, LIN Kaili²

(1. Shanghai Engineering Research Center of Tooth Restoration and Regeneration, School & Hospital of Stomatology, Tongji University, Shanghai 200072, China; 2. Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 3. Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China)

Abstract: Porous bioceramic scaffolds, which possess attractive biocompatibility, ability to guide tissue regeneration and porous surface morphologies and channels beneficial to ingrowth of new born tissues, have seized increasing attentions and been widely applied in the field of hard tissue restoration. Whereas, the weak osteoinductive activity, monotonous biological function and poor mechanical property have restrained the therapeutic efficacy and wider application of bioceramic scaffolds. In view of this, we intended to introduce the existing modification methods of bioceramic scaffolds, including the surface modification with functional coating, construction of surface micro-/nano-structures, functional element doping and enhancement of mechanical property, along with the state of the research progresses in the improvement of biocompatibility, bone defect restoration, drug delivery, tumor therapy, and antibacterial capacity of multifunctional bioceramic scaffolds. In addition, potential research directions and applications of

收稿日期: 2019-11-04; 收到修改稿日期: 2019-11-24

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81871490, 81672134, 81970973); 上海市科委项目(19XD1434500, 17510710800, 17410710500); 浦东新区卫生和计划生育委员会资助(PW2016E-1)
National Natural Science Foundation of China (81871490, 81672134, 81970973); Program of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (19XD1434500, 17510710800, 17410710500); Pudong New Area Commission of Health and Family Planning (PW2016E-1)

作者简介: 董少杰(1992-), 男, 博士研究生. E-mail: dentist_dongsj@163.com

DONG Shaojie(1992-), male, PhD candidate. E-mail: dentist_dongsj@163.com

通讯作者: 王晓虹, 副主任医师. E-mail: xiaohongwang@tongji.edu.cn; 林开利, 教授. E-mail: lklecnu@aliyun.com

WANG Xiaohong, associate chief physician. E-mail: xiaohongwang@tongji.edu.cn; LIN Kaili, professor. E-mail: lklecnu@aliyun.com

functionally modified bioceramic scaffolds are prospected to provide references for the related exploration afterwards.

Key words: bioceramic; bone tissue engineering scaffold; surface modification; micro-/nano-structure; functional element doping; drug delivery; review

生物医用材料是用于生物系统疾病的诊断、治疗、修复或替换生物体组织或器官, 增进或恢复其功能的材料^[1-2]。由于人体自体组织移植来源有限、而异体和异种来源的组织存在潜在疾病传播等问题, 人工合成材料愈来愈受到业界的关注, 并成为组织缺损修复材料的未来发展方向。

生物陶瓷材料具有稳定的理化性质、良好的生物相容性, 以及多种理化和生化功能, 被广泛应用于生物医药、硬组织修复和骨组织工程支架材料等领域。如羟基磷灰石($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, HAp)、磷酸三钙($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, TCP)等磷酸钙类 Ca-P 基生物陶瓷的元素组成与天然骨的无机成分类似, 具有良好的生物相容性和骨引导功能^[3-5]; 而硅酸盐类 Ca-Si 基生物陶瓷降解释放形成的硅等活性离子微环境能够调控骨髓间充质干细胞(Bone mesenchymal stem cells, BMSCs)向成骨细胞分化, 并促进成骨基因的表达, 具有良好的成骨活性^[6]。

在骨缺损修复和骨组织工程支架材料领域, 良好的孔连通结构和孔径尺寸是实现材料引导细胞迁移、新生骨组织和血管组织的长入、并保障骨组织再生修复过程中营养物质的输运与新陈代谢的关键, 在临床应用上有十分重要的意义。研究也发现, 若骨修复材料与天然骨组织结构具有相近的三维结构特征, 则材料不仅能为成骨细胞的迁移、黏附、增殖和成骨分化提供空间, 还有利于营养物质的渗透和输运、血管化的形成和骨组织的重建, 并有助于血管化组织工程骨的构建与应用^[7-9]。研究也证实孔径尺寸介于 5~50 μm 时适合纤维组织长入; 50~150 μm 能够促进类骨质的形成; 孔径在 150~500 μm 且孔隙率超过 50% 的多孔支架材料, 则能形成矿化骨, 在骨缺损修复和骨组织工程构建领域应用效果良好^[10]。因此, 生物陶瓷支架材料的三维孔道结构和尺寸的调控尤为重要。此外, 与缺损组织三维形态相匹配的多孔支架材料的构建则是实现个性化治疗和精准化组织缺损修复的关键。

目前, 制备多孔生物陶瓷支架的技术较为成熟, 可通过添加造孔剂法、有机泡沫浸渍法、浇注成型等多种技术构建具有不同孔隙率、孔径尺寸的多孔陶瓷支架^[11]。但是, 这些方法对于孔结构的设计和调控仍有不足, 难以满足个性化、精准化的医疗需求。3D(three-dimensional)打印技术在骨缺损修复与骨组

织工程支架材料制备领域显示了极大的优势, 其最大优点是能够获得与病损组织三维形态几乎完全相符的精确几何结构, 并使生物陶瓷材料在复杂形状的三维尺寸和形态适配、不同成分的有序堆积和空间布局的精确调控等方面成为可能^[12]。

然而, 当前生物陶瓷支架材料仍然存在诱导成骨活性差、成分和生物学功能单一、力学性能欠佳等缺陷, 极大限制了它们的临床治疗效果和应用范围。随着生物材料研究和临床应用的不断深入, 生物陶瓷支架被赋予了更多的期望, 例如抗菌、抗肿瘤或药物控释等各类功能改性的需求等。因此, 迫切需要对生物陶瓷支架进行功能改性^[13]。本文从生物陶瓷支架的改性角度出发, 对功能涂层修饰、表面微纳结构改性、功能元素掺杂、力学性能增强、基于多孔生物陶瓷支架多功能平台的构建, 及其在骨缺损修复、药物递送、肿瘤治疗和抗菌等方面的应用进行了归纳和总结; 并对生物陶瓷支架的潜在改性方法及应用做了展望, 期望为拓展生物陶瓷支架的临床应用范围, 以及新型多功能生物陶瓷支架的设计与开发提供借鉴意义。

1 生物陶瓷支架功能改性策略

1.1 生物陶瓷支架表面改性

材料植入体内时, 首先发生的是细胞/组织表面受体与材料表面的相互识别和作用。细胞膜受材料形貌刺激, 细胞张力发生改变, 相关信号传导通路被激活, 进而促进相关基因表达, 并调控细胞分化方向, 最终促进组织的修复与再生^[14]。尽管生物陶瓷支架的良好多孔结构为满足组织液渗透、细胞迁移、新生组织长入、营养物质输运与新陈代谢等提供了结构基础, 但材料的表面结构在调控细胞的早期黏附、诱导成骨分化的过程中扮演着重要的角色。为了提高支架材料和宿主组织的骨结合能力, 增强材料表面对细胞的识别和生物学功能的响应, 最终促进成骨并赋予相关的生物学功能, 迫切需要对生物陶瓷支架进行适当的表面改性, 以增强其生物学功能。目前, 关于陶瓷支架表面改性的策略主要有以下几方面。

1.1.1 功能涂层修饰

在陶瓷支架表面实施功能涂层修饰改性, 以获

得促进细胞黏附、组织再生活性和其他生物学功能是支架表面改性的目标之一。陶瓷材料化学性质较稳定, 通常难以通过官能团枝接、化学键合等方式实施表面改性, 目前主要采用物理吸附或有机高分子材料涂覆的方法。

将纳米颗粒等功能材料通过物理吸附的方式负载到生物陶瓷支架表面, 具有反应条件温和、方法简便的特点, 得到了广泛的研究。有学者利用直接沉积的方法, 在超声作用下将直径约 10 nm 的 HAp 纳米颗粒沉积在 β -TCP 生物陶瓷支架表面, 极大改善了 β -TCP 生物陶瓷支架的骨诱导和骨传导能力^[15]。Yang 等^[16]将生物玻璃(Bioglass, BG)支架直接浸泡在黑磷纳米片悬液中, 制备了黑磷涂层修饰的多功能生物活性玻璃支架。该支架释放的磷元素可以明显促进骨组织的再生, 而黑磷涂层还具有良好的光热效果。此外, 可以利用还原银离子的方法, 在 GO 表面负载银离子, 构建 Ag@GO 纳米复合体, 之后再利用超声分散方法将其吸附到 3D 打印 β -TCP 支架表面, 改性后的支架材料具有优异的抗菌功能和良好的成骨活性^[17]。除了常规的物理吸附方法, 本课题组^[18]利用磁控管溅射技术, 在 β -TCP 生物陶瓷支架表面实现了无定形碳(Amorphous carbon, α -C)涂层修饰。 α -C 的修饰显著增强了材料对功能蛋白的募集能力, 促进了 BMSCs 纤黏连蛋白(Fibronectin, FN)和碱性磷酸酶(ALP)表达(图 1), 并揭示了 FAK/ERK1/2 信号通路介导 α -C 涂层修饰促成骨的生物学机制。

从上述研究可以发现, 生物陶瓷支架具有较高的孔隙率, 可通过物理吸附方式在其表面负载功能

修饰成分。这种改性途径具有方法简便、反应条件温和、可以在不破坏支架本体材料的前提下实现生物陶瓷支架的表面功能改性。但是, 物理吸附存在涂层结合能力差、易脱落、负载效率低等缺陷, 将其用于生物陶瓷支架的表面改性尚需进一步完善。

生物高分子材料具有分子结构多样化且可设计剪裁、降解性能可调、易接枝活性小分子或生物活性蛋白因子, 以及成型方法多样化等优点, 被广泛用于材料表面改性修饰。常用的生物高分子材料包括聚己内酯(PCL)、聚乳酸(PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA), 以及各类水凝胶等, 其塑型不需要高温烧结等极端条件, 而且可在涂覆前于溶剂内复合其他的功能性药物或材料组分以实现综合性能改良。此外, 生物高分子材料具有较好的韧性, 在生物陶瓷支架表面实施生物高分子的涂覆修饰, 既能改善生物陶瓷支架的力学性能, 又能充分利用生物高分子的官能团提高功能药物分子的负载并调控其释放行为。针对该设想, Touri 等^[19]首先进行了尝试, 在制备 PCL 溶液的过程中掺入 CaO_2 纳米颗粒, 并在双相磷酸钙支架表面进行均匀涂覆, 实现了支架表面复合 PCL 涂层改性。研究表明: 随着 PCL 逐渐降解, 掺入的 CaO_2 可缓慢与体液反应并释放 O_2 , 进而有效改善缺氧状态下成骨细胞的增殖活性, 并且对大肠杆菌等厌氧菌株具有明显的抑制作用。此外, 还可以利用聚酯类生物高分子降解产物为酸性的特性, 通过这类高分子的涂覆来中和生物玻璃或玻璃陶瓷材料降解形成的碱性界面或细胞培养微环境, 进而改善这类材料的细胞相容性^[20]。

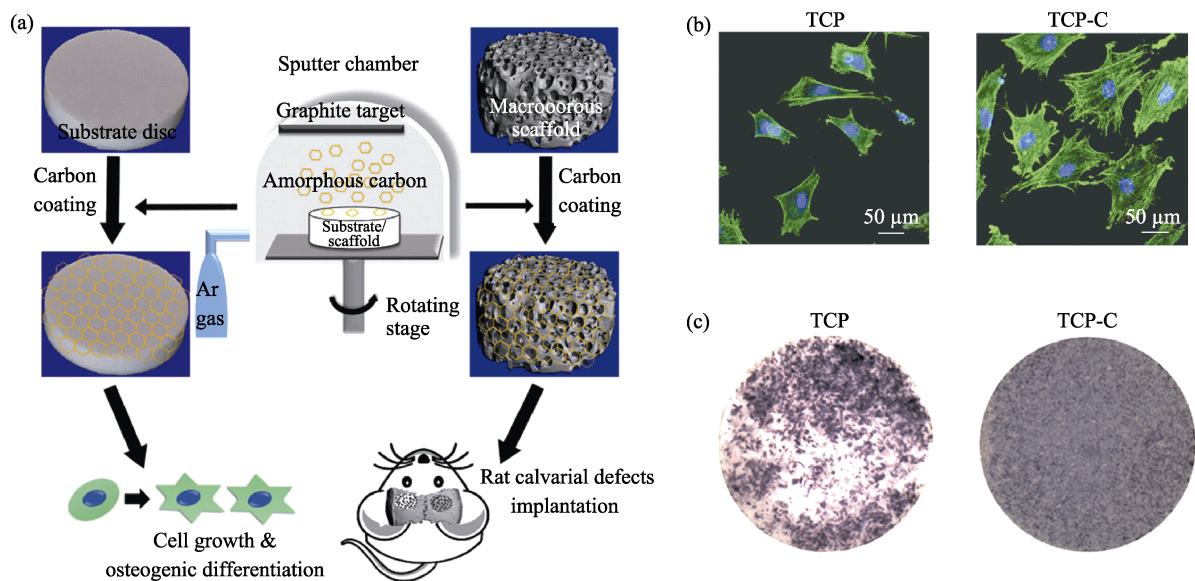


图 1 无定形碳涂层 β -TCP 支架的制备流程图(a)及材料对 BMSCs 细胞黏附(b)、ALP 表达(c)的调控^[18]

Fig. 1 Procedure for the fabricating of β -TCP scaffold coated with amorphous carbon (a), and adhesion (b) and ALP activity (c) of BMSCs cultured on the samples^[18]

同时,可以进一步通过涂覆的高分子的官能团实施后续的药物分子化学修饰或负载,或者在涂覆前于高分子溶液中复合功能性药物或材料组分以实现材料的综合功能改良。而且高分子材料涂层具有可调的降解速率,可以实现功能成分的稳定释放,为在生物陶瓷支架表面负载药物、生物活性分子或材料组分等提供重要的技术路径。

1.1.2 表面微纳结构改性

材料表面特异的微纳结构有助于获得更好的细胞生物学效应和成骨活性,原因在于微纳结构形成的高比表面积有助于募集宿主部位的活性功能蛋白和细胞生长因子;能够较好地模拟细胞在天然骨基质中所处的结构微环境,以引导细胞的黏附和迁移、细胞丝状伪足的伸展并改变细胞骨架和细胞的组织结构;调整细胞黏着斑的形成,进而影响细胞的增殖和成骨基因及蛋白的表达水平^[21-25]。表面微纳结构改性是改善包括生物陶瓷在内的各类组织修复与再生材料生物活性的重要策略。

将生物陶瓷浸渍于溶液体系中,利用水解、化学

沉淀、复分解反应等,可以在生物陶瓷表面构筑微纳结构、并通过改变化学反应条件实现微纳结构和形貌的调控^[26]。采用这种基于陶瓷表面原位化学反应形成的微纳结构与生物陶瓷能够形成更为牢固稳定的化学界面。该方法与前述的物理吸附或涂覆改性技术的最大区别在于在材料表面形成的结构附着牢固,并能通过调控化学反应的成分、浓度、温度、时间、溶液介质和表面活性剂等成分,以及水热、微波处理等工艺,以调控表面微纳结构改性层的拓扑形貌、晶粒尺寸和取向性^[21]并实现功能元素的同步掺杂^[27]。

吴成铁等^[29]将制备的硅酸三钙(Ca_3SiO_5 , C_3S)生物陶瓷支架浸泡于 37°C 下的 Na_2HPO_4 和 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 水溶液中,通过在 C_3S 表面发生碱性水解反应生成纳米结构 HAp 修饰层。在 Na_2HPO_4 和 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 水溶液中浸泡 3 d 后,分别在支架表面形成了纳米针和纳米片状结构的修饰层。纳米结构修饰层明显促进大鼠 BMSCs 的黏附、增殖及成骨分化,其中纳米针样结构的促成骨分化能力较好。Wang 等^[30]将镁黄

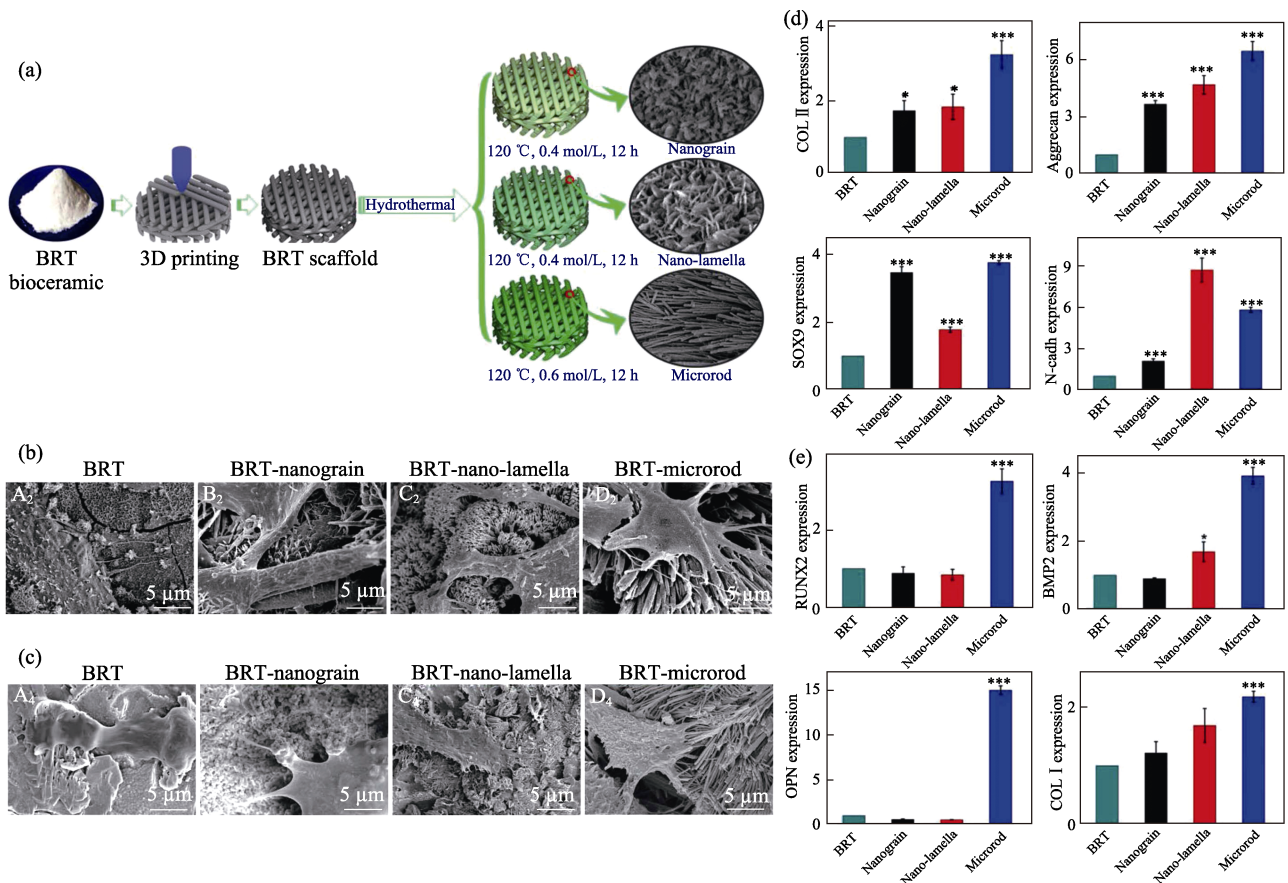


图 2 白硅钙石支架的(a)制备及表面微纳结构改性,促(b)软骨和(c)BMSCs 细胞的黏附,及其促进(d)成软骨和(e)成骨分化相关基因表达的能力^[28]

Fig. 2 (a) Fabrication procedure of bredigite (BRT) scaffolds with modified micro/nanostructure on the surface, cell adhesion behavior of (b) chondrocytes and (c) BMSCs cultured on different scaffolds, and expression level of (d) chondrogenesis of chondrocytes and (e) osteogenesis related genes of BMSCs cultured on different scaffolds, respectively^[28]

长石(Akermanite, AKT)生物陶瓷支架浸泡于含有钼酸铵($(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$)和硫脲(H_2NCSNH_2)的水溶液中,并在高压反应釜内 $180\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 24 h,在支架表面原位反应形成一层均匀的纳米 MoS 薄膜。纳米结构 MoS 修饰层使 AKT 支架获得了良好的光热性能以及更好的促进骨形成能力,可同步实现骨肿瘤的光热治疗及骨缺损的修复。

此外,生物活性陶瓷可在特定的环境下(如水热、碱性 pH 环境等)发生相态转换并直接在生物陶瓷表面发生化学反应形成纳米结构修饰层。目前已有研究对这一思路进行了验证。Deng 等^[28]在 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 浓度/反应时间分别为 $0.4\text{ mol}/(\text{L}\cdot 12\text{ h})$ 、 $0.4\text{ mol}/(\text{L}\cdot 24\text{ h})$ 、 $0.6\text{ mol}/(\text{L}\cdot 12\text{ h})$ 的反应条件下,经过 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 水热处理在白硅钙石支架(Bredigite, BRT)表面获得了纳米粒、纳米片和微米棒等微纳结构,能通过激活整合素 $\alpha v\beta 1$ 和 $\alpha 5\beta 1$ 促进软骨细胞黏附和分化,并通过整合素 $\alpha 5\beta 1$ 和 RhoA 通路促进 BMSCs 的成骨分化(图 2)。本课题组^[27,31]发展了以降解性较好的 α -TCP 陶瓷为前驱体,通过水热转化法获得表面不同微纳结构的 HAp 生物陶瓷。通过调控水热反应的介质,可以实现表面纳米片、纳米棒、微米/纳

米组合结构的调控。研究证实微纳结构修饰能够很好地募集功能蛋白,促进间充质干细胞的黏附和成骨/成血管分化,并促进成骨;并显示微米/纳米组合结构因其能够更好地模拟人骨的多级结构而具有理想的促成骨效应。此外,本课题组^[32]利用碳气凝胶(Carbon Aerogel, CA)的密度低、比表面积大、孔隙率高及生物相容性好的理化性质,采用溶胶-凝胶转换法,在 β -TCP 陶瓷及支架表面获得了均匀、稳定的 CA 涂层。CA 涂层赋予了材料良好的光热能力;同时 CA 修饰层粗糙度的微纳形貌能促进 BMSCs 的黏附及合成 FN 蛋白,从而增强材料的成骨能力(图 3)。

1.2 生物陶瓷支架功能元素掺杂改性

生物陶瓷支架作为植入体,需要长期植入并停留在体内发挥功能。这类材料植入体内后,会与宿主的体液、细胞、组织等发生交互作用,在体液和细胞作用下发生降解或离子释放。因此,除支架表面涂层修饰和微纳结构改性外,对生物陶瓷支架的本体材料进行功能元素的掺杂改性,也是调控其生物学功能的重要途径之一。

钙(Ca)和镁(Mg)人体常量元素,及硅(Si)、锌(Zn)、锶(Sr)、铜(Cu)等人体必须微量元素,已被证实

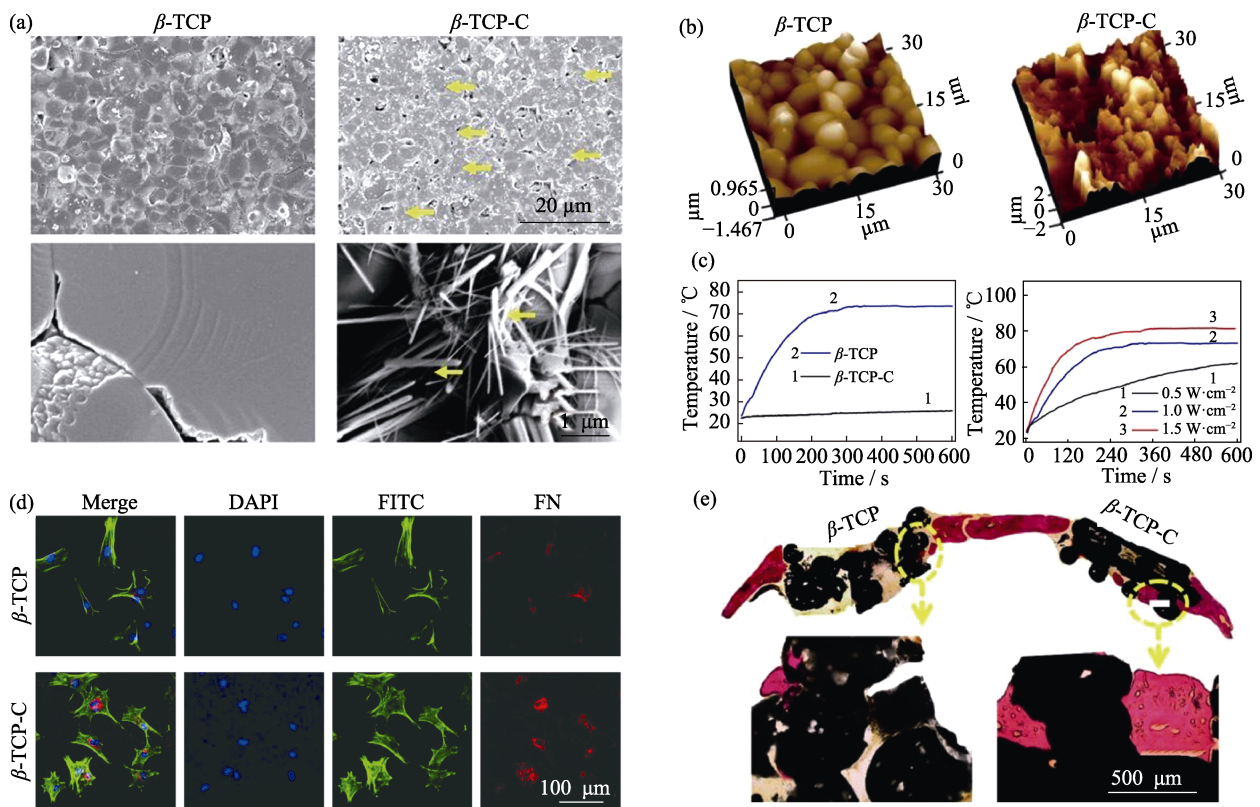


图 3 β -TCP 和 CA 修饰的 β -TCP 陶瓷的(a)SEM 形貌(黄色箭头为碳气凝胶)和(b)原子力显微镜结构, (c)光热能力, (d)材料调控 BMSCs 黏附及 FN 表达和(e)大鼠颅骨缺损修复能力^[32]

Fig. 3 Surface morphology of β -TCP and CA coated β -TCP (β -TCP-C) detected with (a) SEM (yellow, CA) and (b) atomic force microscope, (c) photothermal performance of β -TCP and β -TCP-C, (d) cell adhesion behavior and FN-expression of BMSCs cultured on β -TCP and β -TCP-C, and (e) osteogenesis capability of β -TCP and β -TCP-C scaffold *in vivo*^[32]

具有促进骨修复、调控血管化、抗菌等生物学功能。如 Si 被证实可在软骨、骨和肌腱的生长与发育, 以及血管化方面起到重要的作用^[27,33]; Mg 是影响细胞表面整合素表达和功能发挥的重要因素, 并在骨的钙化、矿化及代谢方面起到重要作用^[34-36]; Zn 能够调控细胞周期和凋亡, 促进骨基质蛋白的合成、提高 ALP 活性, 促进新骨的形成和矿化、并有效抑制骨吸收^[37-38]; Sr 能抑制骨吸收, 在骨质疏松骨缺损修复领域受到关注^[39-43]。因此, 可以将含有这些功能元素的单质或化合物与生物陶瓷复合, 或将这类元素掺杂到生物陶瓷中去, 以改善支架的生物学功能。

本课题组报道了 Sr 掺杂硅酸钙(Calcium silicate, CS)陶瓷(Sr-CS)支架^[39,44]。Sr 掺杂能够导致 CS 晶体结构畸变, 进而加速材料的降解速率。降解释放的 Sr²⁺离子能够协同 Si 组分促进骨质疏松动物模型(Ovariectomized, OVX)来源的 BMSCs 的增殖和成骨分化、促进人脐带血管内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cell, HUVECs)增殖和成血管分化, 其生物学机制在于 ERK/p38 信号通路介导了 Sr 掺杂调控成骨和成血管, 进而促进血管化骨组织的再生过程^[39,45], 在 OVX 症骨缺损修复领域有重要应用前景(图 4)。同时, Sr 掺杂还能调控巨噬细胞(M0)从促炎的 M1 极化向抗炎的 M2 极化转化, 进而为软骨组织的修复创造更好的微环境^[44]。Bose 等^[46]在磷酸钙

(CaPs)支架中复合 ZnO 和 SiO₂ 成分, 使 CaPs 支架获得了良好的骨诱导能力。引入的 Zn 和 Si 元素可明显促进成骨细胞黏附和分化、及 Col I 和骨钙素的分泌; 大鼠股骨缺损模型也证实相比于纯 CaPs 支架, Zn 和 Si 组分的释放可明显促进新生骨和新生血管的形成。同时, Sr²⁺离子可以下调破骨相关基因的表达, 老年性骨修复材料设计领域有重要意义^[27,39,47]。

铜离子(Cu²⁺)因其具有独特的抗菌、抗炎、促进血管化以及骨形成的能力, 近年来受到了学者的广泛关注^[48]。吴成铁等^[49-52]制备了 Cu 掺杂的多功能 3D 打印 BG 陶瓷支架, 发现这类可释放 Cu²⁺的支架材料在植入体内后对关节炎具有明显的治疗效果, 并能进一步促进软骨和骨组织的再生^[53]。此外, Fe、Mn、Co 等多种元素掺杂的 BG 支架也具有良好的细胞相容性, 并具有光热效果以及促进软骨和骨组织修复与再生的能力^[54-55]。在实现骨肿瘤治疗-骨/软骨缺损修复一体化的材料研发及临床应用探索中, 功能元素掺杂的多功能生物陶瓷支架展现出良好的应用潜力。

1.3 生物陶瓷支架力学性能改性

生物陶瓷支架具有良好的多孔孔道结构和较高的孔隙率, 以利于新生组织和血管的长入、便于营养物质的运输和新生组织的新陈代谢。但较高的孔隙率和良好的孔连通性会极大牺牲陶瓷材料的力学性

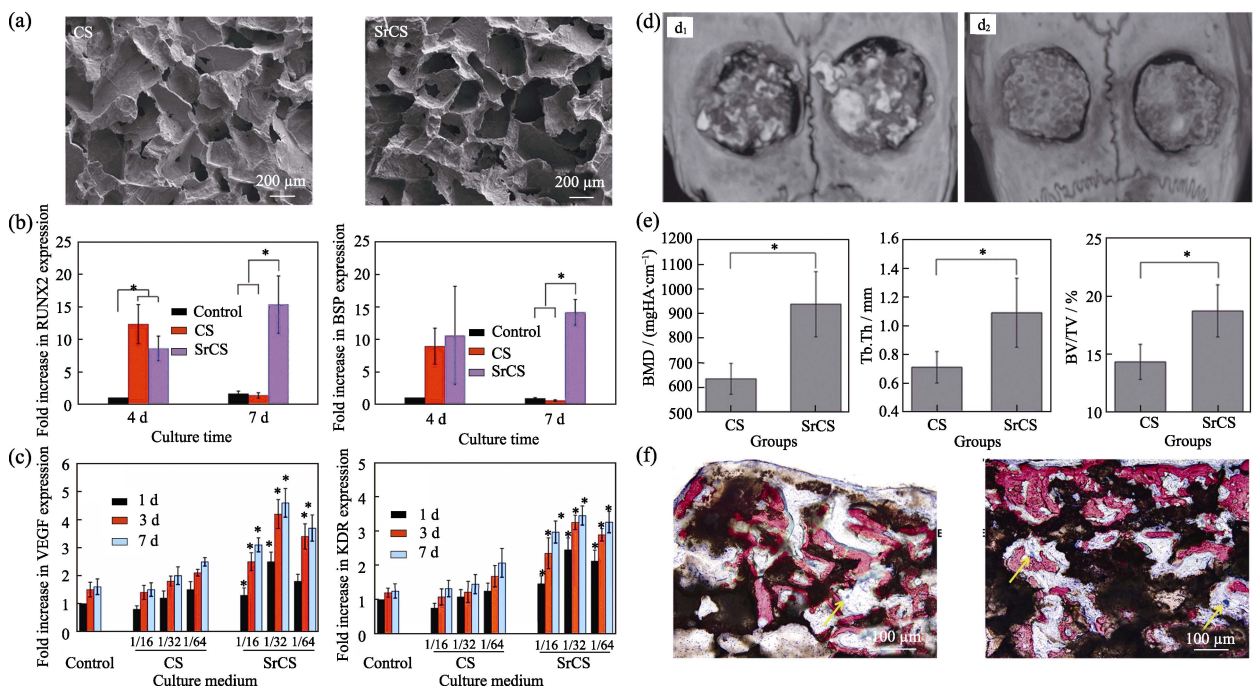


图 4 CS 和 Sr-CS 支架的(a)SEM 照片, 材料浸提液对(b)BMSCs-OVX 成骨分化和(c)HUVECs 成血管分化的促进作用, (d)颅骨(d₁, CS; d₂, Sr-CS)micro-CT 影像和(e)定量分析, 及(f)新生骨的 VG 染色结果(左: CS; 右: Sr-CS)^[39]

Fig. 4 (a) Morphologies of CS and Sr-CS scaffolds, expression level of (b) osteogenic genes of BMSCs-OVX and (c) angiogenic genes of HUVECs cultured with the extracts of CS and Sr-CS scaffolds, (d) micro-CT images (d₁, CS; d₂, Sr-CS), (e) morphometric analysis and (f) VG staining results of the new formed bone (left: CS; right: Sr-CS)^[39]

能。目前生物陶瓷支架多用于非承重区的骨缺损修复。相关研究也集中在孔隙率、孔道结构与成骨活性之间的关系, 对于如何增强生物陶瓷支架的机械性能的研究相对较少。因此, 如何在骨组织修复效果与力学性能之间取得平衡, 获得最优成分配比、孔隙率、孔道结构等同时影响组织修复活性和力学性能的相关参数, 以提高生物陶瓷支架在不同受力区组织的适用范围, 在承重型骨修复陶瓷支架的设计与制备领域有重要的意义。

1.3.1 成分改性调控力学性能

通过调整生物陶瓷原料的化学成分或元素掺杂, 从而改变陶瓷烧结活性与显微结构, 是增强陶瓷支架材料力学性能的重要途径。有研究发现, 在可降解磷酸镁($Mg_3(PO_4)_2$)陶瓷支架构建过程中掺杂 Sr 元素, 从而获得更高的压缩、弯曲和抗拉伸强度。在 Mg : Sr 摩尔比为 2.5 : 0.5 时, 抗压缩强度最高, 达到 15 MPa, 可适用于应力要求较高的受力骨缺损区域的修复。另外, Sr 掺杂的陶瓷支架浸泡在 3.5 mol/L 磷酸铵溶液($(NH_4)_2HPO_4$)中可发生缓慢化学固化, 使其机械强度得到进一步的增强^[56-57]。而在 CS 陶瓷浆料中添加适量 Mg^{2+} 离子, Mg^{2+} 离子可以显著促进 3D 打印 CS 支架的烧结活性, 获得的支架压缩强度高达 120 MPa, 能够满足承重部位骨缺损修复的力学需求^[58]。

不仅离子掺杂可以改变陶瓷显微结构, 进而影响陶瓷的机械性能, 在陶瓷粉中复合特定化学组成

的低熔点玻璃或氧化物组分, 也可以实现机械强度的调控。Ke 等^[59]在 AKT 陶瓷粉末中掺入了 30% 的低熔点 BG 粉体, 经过 3D 打印和烧结后其抗压缩强度相比于纯 AKT 支架提高了 5 倍。BG 组分的复合还能明显促进成骨细胞的增殖和 ALP 的表达。Zhu 等^[60]发现在 3D 打印 CS 陶瓷原料中复合 ZrO_2 组分, 也可以显著提高支架的力学强度, 同时材料的成骨能力也得到了明显的增强。

1.3.2 多孔结构设计调控力学性能

通过三维多孔空间结构优化是提高力学性能的另一可行途径。吴成铁课题组^[62]通过将 3D 打印机多个喷嘴重构和组合, 打印出了“莲藕状”、具有中空管道的多孔 AKT 生物陶瓷支架。获得了有利于血管长入和骨组织形成的多级孔道结构, 并可以通过对孔道参数、方向的调控获得具有不同机械强度的 AKT 生物陶瓷支架, 可满足不同部位骨缺损修复的力学要求。天然长骨具有良好的力学性能, 通过模拟天然骨的结构, 可以构建具有更好力学性能的陶瓷支架。Zhang 等^[61]基于仿生梯度多孔结构理念, 建立了支架高密度/低密度区域面积比与材料压缩强度的定量函数关系, 采用浇注成型工艺制备得到具有模拟皮质骨-松质骨的复合结构的力学增强型 β -TCP 生物陶瓷支架, 其外层高密度区和内层低密度区的孔隙率分别为 5%~10%和 70%~90%, 整体压缩强度可达到 80 MPa, 可以用于承重部位的骨修复领域(图 5),

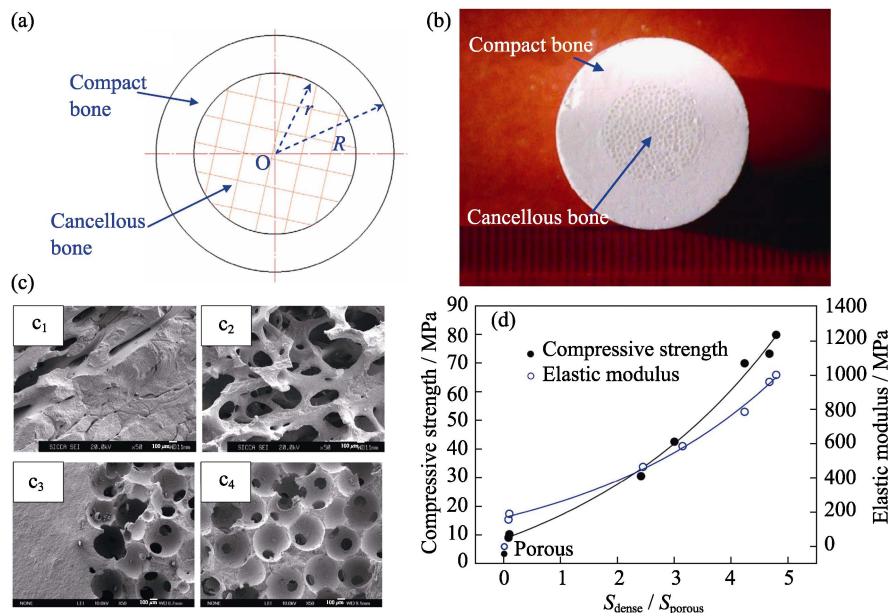


图 5 仿生梯度多孔结构 β -TCP 支架的(a)结构示意图及(b)数码照片, (c)天然骨(c₁-c₂)皮质-松质交界区与支架(c₃-c₄)高密度-低密度交界区 SEM 照片, (d)高密度/低密度区域面积比与材料压缩强度的定量函数关系^[61]

Fig. 5 (a) Structure-diagram and (b) digital images of biomimetic β -TCP scaffolds (c) SEM images of (c₁-c₂) compact/cancellous interface of natural bone and (c₃-c₄) dense/porous interface of scaffold, (d) function curves of compression strength, modulus of elasticity and dense/porous cross-sectional area ratio^[61]

并在临床中获得了良好的应用。Almela 等^[63]则通过 3D 打印技术,制备了模拟皮质骨-松质骨双层结构的 β -TCP 生物陶瓷支架,在保留较高的孔隙率($(64.8\pm 1.4)\%$)的同时,机械性能有了显著提升,其弹性模量可达到 55.5 MPa,同时又具有良好的促进骨缺损修复的能力。另外,内部孔隙的排列分布也可以影响支架整体的机械性能。如 Lee 等^[64]利用平板印刷法,设计并制备了孔隙率不变、具有不同孔隙排列方向的 CaPs 生物陶瓷支架。作者发现不同层间支架以 $0^\circ/90^\circ$ 交叉时,材料具有更好的正面抗压缩性能,以 $0^\circ/30^\circ/60^\circ/90^\circ/120^\circ/150^\circ$ 交叉时,材料抗压缩性能则具有更好的各向同性,为提高生物陶瓷支架力学强度的结构设计提供了有益参考。

1.3.3 高分子材料涂覆调控力学性能

引入复合材料体系,构建有机-陶瓷复合支架是提高支架力学性能的另一可行思路。聚酯类生物高分子支架材料的特点是弹性好、韧性强、延展性高,且降解速率较快;而陶瓷材料虽然硬度高,但弹性较差,属于脆性较高的材料。这两类材料的特性若能实现互补将使支架材料的力学性能获得明显提升^[65-66]。根据这一思路,Zhao 等^[67]将硅酸钙支架浸泡在不同分子量及浓度的 PLGA 溶液中得到了 PLGA 涂覆的复合支架,其压缩强度可达到纯硅酸钙支架的 4 倍以上,并能通过 PLGA 的分子量和涂覆浓度来调控支架的力学性能。Li 等^[68]受到双层玫瑰花茎结构的启发,在脆性较高的氧化锆陶瓷做出了尝试,利用热喷涂层法在支架表面均匀覆盖一层厚度约 1 mm 的异氰酸树脂,并在树脂表面构建一层 ZnO_2 纳米片结构,在不影响陶瓷材料的骨诱导能力的情况下,其抗冲击和抗弯曲性能均得到了明显提高。Kim 等^[69]利用 3D 打印技术制备出半水硫酸钙($CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$)支架,并通过水热转换法获得 HAp 支架,之后再再将支架分别浸没在 PCL 含量为 5%和 10wt%的二氯甲烷溶液中,实现了 HAp 支架表面 PCL 涂层改性。研究表明:不同浓度 PCL 涂覆在陶瓷支架表面并未明显改变支架的孔隙率,但其压缩模量分别是纯 HAp 支架的 2 倍和 4 倍。同时,PCL 涂层改性后还可以显著促进 MG-63 细胞的黏附、增殖和成骨分化,为构建高强度、具有成骨活性的有机/陶瓷复合支架提供了可行方案。

2 功能改性生物陶瓷支架的应用进展

2.1 改善生物陶瓷支架的生物相容性

生物相容性是评价材料毒性的一个重要指标,是材料能否获得临床应用的最根本要求。一般来说,

生物相容性较好的材料,可避免出现局部溶血、血凝块和炎症反应^[70]。轻微的炎症会刺激新生组织形成,但严重而长期的炎症则会阻碍组织的愈合和功能恢复^[71]。因此,对于生物相容性不佳的植入材料,可采用 TiO_2 、碳化硅、氮化物及聚多糖薄膜涂覆包被的方法,阻止材料与机体组织直接或过多接触,以改善材料的表面亲和性^[72-73]。本课题组的研究证实,通过在硅酸钙生物陶瓷支架表面构建 PLGA 高分子涂层,可以有效提高材料的生物相容性,其原理在于 PLGA 涂层降解形成的酸性组分能够中和硅酸钙陶瓷支架降解形成的碱性离子微环境,使支架周围的 pH 保持在适宜水平,从而改善硅酸钙类生物陶瓷的生物相容性^[67,74]。亲水性也是材料生物相容性的影响因素之一,亲水性较高的材料更易吸附亲水性白蛋白,竞争性抑制疏水性纤维蛋白原的表面吸附,抑制表面血小板的吸附和血凝块的形成^[70,75]。另外,研究证实在亲水性较高的材料表面,细胞更易黏附、分泌基质,使材料具有更好的骨传导能力^[76]。Teng 等^[77]利用聚 3-己基噻吩构建了多孔导电薄膜结构,并实现了电场作用下疏水-亲水质性的快速转换,为实现材料表面亲水性的调控提供了新的技术路径。Chen 等^[78]在氧化铝支架表面构建了一层硼酸盐涂层,使支架的亲水性得到了明显提升,材料表面水接触角可从 80° 降低至 0° 。此外,研究发现在纳米双相磷酸钙生物陶瓷支架表面修饰富血小板纤维蛋白,可以明显提高材料表面亲水性、降低细胞毒性,并显著促进细胞黏附、成骨基因的表达以及体内新生骨的形成,证实了提高生物陶瓷支架表面亲水性的重要意义^[79]。

由于生物陶瓷自身具有较好的生物相容性和亲水性,支架材料自身的多孔空间结构诱导成骨能力较强,目前对于生物陶瓷支架的生物相容性和亲水性的研究较少。尽管如此,已有研究发现多孔支架的孔隙率、显微结构、表面电势等因素同样是影响其生物相容性的相关因素^[70],改善生物陶瓷支架的生物相容性仍具有重要的研究价值。

2.2 功能改性生物陶瓷支架促骨缺损修复

外伤、肿瘤手术等通常会遗留较大的骨组织缺损,而超过自愈范围的骨缺损,需要植骨材料的植入以引导骨组织的再生并修复缺损部位。生物陶瓷支架因具有稳定理化性质、交联互通的孔隙结构,可为骨缺损部位组织生长提供适宜的三维环境,被广泛应用于骨缺损的修复和骨组织工程支架材料领域^[80-81]。为获得更理想的成骨效果,骨缺损修复和骨组织工程领域中的生物陶瓷支架的功能改性研究越来越受到重视。Deng 等^[28]通过在白硅钙石支架表面

构建纳米结构修饰层以促进成骨。也有学者^[15-16,82]利用物理吸附沉积的方法, 将 HAp、黑磷纳米片、GO/Fe₃O₄ 等纳米材料沉积在 β -TCP 等生物陶瓷支架表面来提高支架的骨诱导能力。吴成铁课题组^[54-55]制备了 Cu、Fe、Mn、Co 等多种元素掺杂的 BG 支架, 从功能元素掺杂的途径增强了生物陶瓷支架的血管形成、软骨和骨组织再生的能力(图 6)。

功能改性后的生物陶瓷支架材料在表面性质、成分、结构等方面具有与人体组织相似的生物学特性, 有效避免了植入物的沉降、塌陷及其他并发症的出现^[83-84]。但是, 目前生物陶瓷支架还存在力学强度低, 难以用于受力区缺损修复的缺陷。针对这些问题, 研究者采用多种解决方案, 包括在打印过程中引入 Mg、Sr 等元素改变陶瓷的显微结构, 调整支架孔隙空间排列, 掺入 ZnO、SiO₂、ZrO₂ 等氧化物或者引入高分子树脂材料增强等方法, 使生物陶瓷支架获得了更高的力学强度^[56-58,64,68]; 同时又提高了材料的成骨能力, 促进了成骨细胞黏附、分化以及缺损部位新生骨和新生血管的生成^[46]。

上述研究通过功能元素掺杂、涂层修饰或者孔道结构的重新设计, 对用于骨缺损修复的生物陶瓷支架进行了旨在增强其成骨能力的功能改性, 丰富

了骨修复生物陶瓷支架的可选种类, 为构建具有促进骨组织再生能力的新型骨植入材料提供了研究基础和技术积累。

2.3 功能改性生物陶瓷支架用于药物递送

作为植入体的陶瓷支架, 需要在体内长期存在, 可作为长期、稳定释放药物的良好载体, 从而获得局部药物浓度高、全身毒性低、不易被血液循环代谢清除等优势^[85]。另外, 陶瓷支架材料具有较高的孔隙率, 大量微孔在支架表面均匀分布, 为药物的负载提供了空间。Meißner 等^[86]在 α -TCP 陶瓷粉末混入庆大霉素, 并在打印成型后利用低温、湿润环境水解转换为缺钙型 HAp。该工艺实现了药物分子在支架内部的装载, 并实现了长效可控缓释的特点, 在载药型骨缺损修复材料的制备与临床应用方面有重要的参考借鉴意义。Touri 等^[19]利用掺有 CaO₂ 的 PCL 溶液, 在双相磷酸钙支架表面构建 PCL/CaO₂ 复合涂层。该复合涂层可缓慢释放 O₂, 可以用于改善缺氧状态下成骨细胞的增殖活性。吴成铁等^[87]则从优化调整 3D 打印支架制备工艺的角度, 制备了“热狗”状、具有多级孔道结构的生物陶瓷支架。多级孔道的引入, 为血管长入、组织生长提供了更多的空间, 也显著提高了生物陶瓷支架的载药能力, 如对淫羊藿苷和牛血清

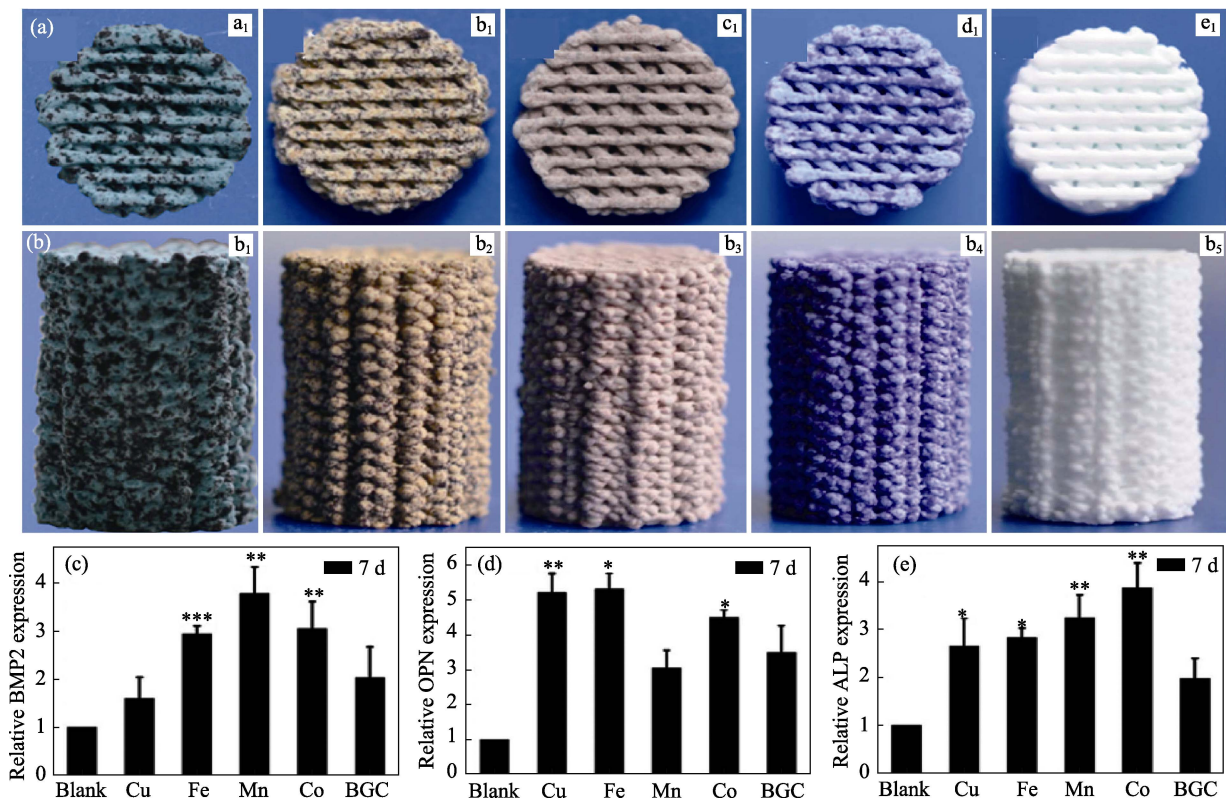


图 6 Cu、Fe、Mn、Co 元素掺杂生物玻璃支架的截面(a₁~a₅)和侧面(b₁~b₅)形貌及(c~e)促成骨分化能力^[55]
 Fig. 6 Morphologies (top view (a) and side view (b)) of 3D printing bioglass scaffolds containing Cu, Fe, Mn, Co elements and pure bioglass, (c-e) expression of osteogenic genes of BMSCs cultured on culture plate, 3D printing bioglass scaffolds containing Cu, Fe, Mn, Co elements doping and pure bioglass^[55]

蛋白的负载效率分别达到了 7.45% 和 55%，显示出良好的应用前景。

但是，相比于有机高分子支架或水凝胶材料，通常陶瓷支架对药物的负载容量仍然较低、对药物分子释放行为的调控能力弱^[88]。因此，寻找更高效的载药和药物控释方式仍将是今后提高生物陶瓷支架药物递送效率的关键。

2.4 功能改性生物陶瓷支架用于肿瘤治疗

传统的抗肿瘤药物存在靶向效应差、易耐受及全身毒副作用强等缺陷。纳米技术的发展，为肿瘤治疗带来新机遇。纳米材料的理化特性在精准化疗、光热治疗、光动力治疗、磁热治疗等方面具有独特优势^[7,89]。然而，传统的全身静脉给药途径，使得进入血液的纳米材料除小部分会通过血管渗透作用进入肿瘤组织外，大部分则进入并富集在机体的主要脏器内，为纳米药物载体的临床应用带来极大风险^[90]。另外，纳米载体长期安全性尚需全面评估，较低的治疗效率、较多的全身毒性以及肿瘤坏死区域并不通畅的血运限制了其作用效率^[91]。因此，肿瘤的

局部治疗越来越受到重视，尤其在原位肿瘤治疗领域具有极大的优势^[92-94]。

Yang 等^[16]在 BG 支架表面负载二维黑磷纳米片，成功构建了局部光热治疗及骨缺损修复的双功能材料体系(BP-BG)，获得了良好的光热肿瘤消融效果和大鼠颅骨缺损修复效果(图 7)。在 β -TCP 表面实现 GO 的涂覆改性，也可以获得类似的光热肿瘤治疗效果，而 GO 还具有较好的促成骨效应^[95]。此外，针对骨肉瘤侵袭性强、多伴随较大骨缺损等特点，本课题组^[7]构建了 3D 打印多功能 AKT- Fe_3O_4 - CaO_2 支架，通过在 AKT 支架表面负载 Fe_3O_4 和 CaO_2 纳米颗粒，实现了骨肉瘤的催化-磁热联合治疗，并使 AKT 支架获得了更好的促成骨能力(图 8(a,b))。通过调控负载的 Fe_3O_4 悬液浓度，可以获得不同磁化强度的支架(图 8(c))，适用于不同种类、部位的肿瘤治疗。负载的 CaO_2 则可以在酸性肿瘤微环境中产生 H_2O_2 ，在 Fe_3O_4 的作用下发生类“芬顿”反应产生羟基自由基($\cdot\text{OH}$)，实现对肿瘤的催化-磁热联合治疗(图 8(d-f))。同时， CaO_2 反应后生成的 Ca^{2+} 离子能显著促进骨缺

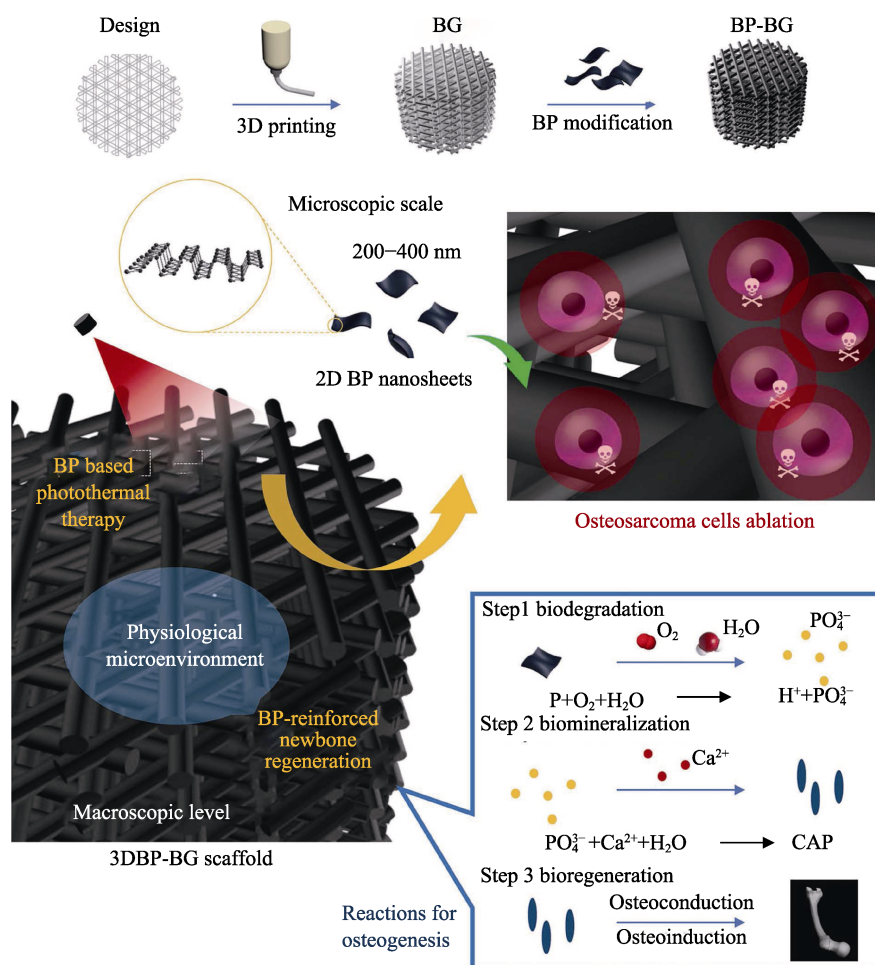


图 7 BP-BG 支架的制备以及骨肉瘤治疗-骨缺损修复机制示意图^[16]

Fig. 7 Schematic illustration of fabrication process of BP-BG scaffold and stepwise therapeutic strategy for the elimination of osteosarcoma followed by osteogenesis by BP-BG^[16]

损的修复(图 8(g-i))。

生物陶瓷支架生物相容性好, 用于肿瘤局部治疗时范围精确、效率较高, 同时兼具促进成骨细胞和 BMSCs 的黏附、迁移、增殖、成骨分化以及引导组织修复与再生的能力。通过在生物陶瓷支架上负载具有肿瘤治疗能力的纳米材料, 将纳米材料的诊疗特性赋予陶瓷支架, 实现了微观尺寸向宏观尺寸的转变, 提高了治疗效率, 避免了传统的全身静脉或口服给药引起的全身毒性副作用, 在肿瘤诊疗领域展现出极大的潜力。

2.5 功能改性生物陶瓷支架用于抗菌

生物陶瓷支架大多作为植入体发挥作用, 在材料界面发生的感染往往会引起植入体的过早松动、脱落或者组织不愈合, 并引发邻近组织和器官的感染甚至坏死。因此, 除了材料的生物活性、成骨活性及力学相容性等因素外, 植入体周围的细菌感染也是影响

植入术成功与否的一个重要因素。此外, 耐药性细菌的存在、植入体周围血运不佳, 也会导致常规抗生素治疗植入体感染的效果减弱^[96]。因此, 开发新型的、具备抗菌能力的生物陶瓷材料具有重要的临床意义。

Cu、Zn、Ag 等元素具有广谱抗菌功能, 其抗菌主要机制是产生活性氧, 引起细菌脂质过氧化、蛋白质失活和 DNA 降解等^[97-100]。Li 等^[68]首先利用热喷涂层法在支架表面均匀覆盖一层异氰酸树脂, 然后再负载 ZnO 纳米颗粒, 取得了良好的抗菌效果。Wang 等^[101]构建的 Zn 掺杂 HAp 支架也具有优良的抗菌作用。Touri 等^[19]在磷酸钙支架表面构建 PCL/CaO₂ 复合涂层, 不仅能缓慢释放 O₂ 用于改善乏氧状态, 而且可明显抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的生长。另外, 多项研究证实, 在生物陶瓷内掺杂铈、锶、镓等金属离子也可获得良好的抗菌效果, 可为生物陶瓷支架改善抗菌能力提供不同选择^[102-105]。

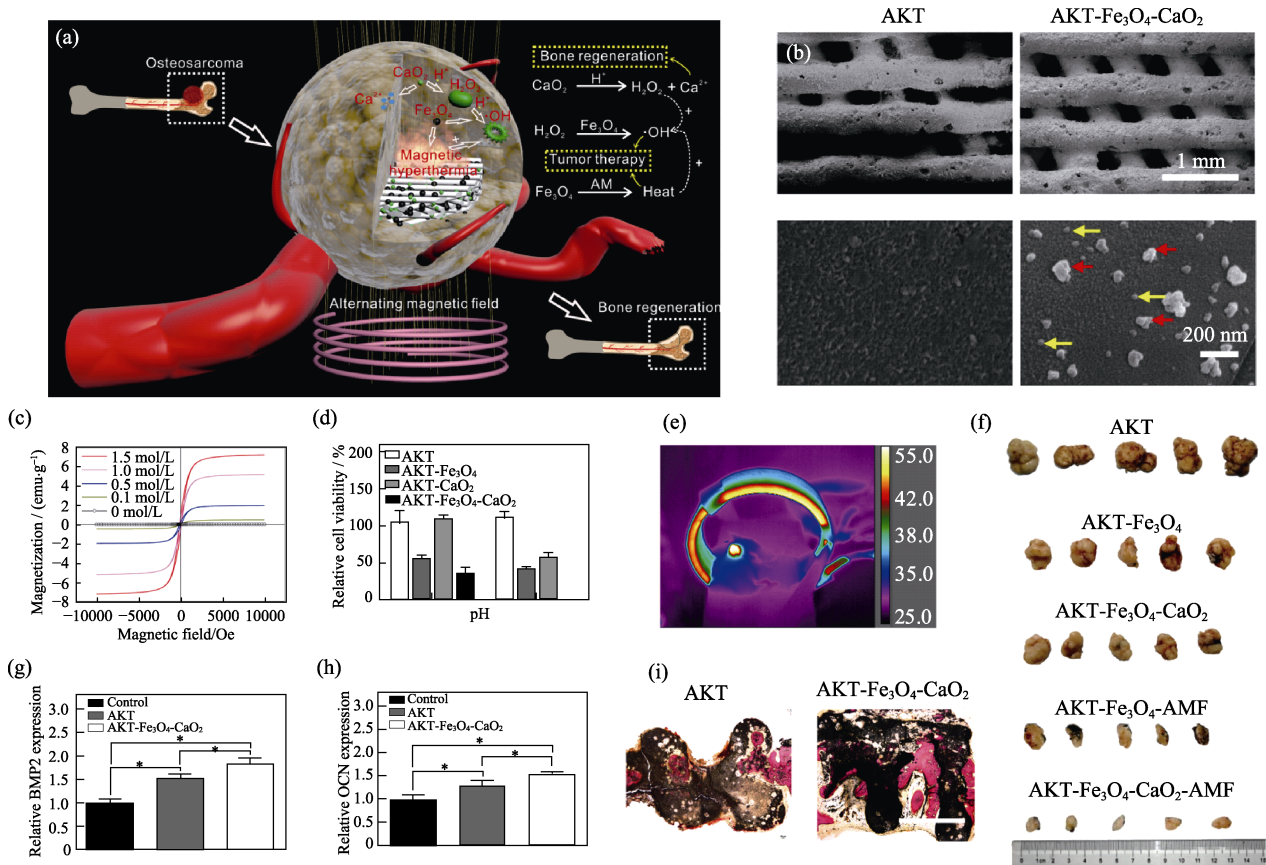


图 8 功能改性的多功能 AKT-Fe₃O₄-CaO₂ 支架的(a)作用机制、(b)表面形貌、(c)可控磁化强度、(d-f)骨肿瘤的磁热-催化联合治疗及(g-i)促进成骨基因表达和肿瘤治疗后的骨缺损修复^[7]

Fig. 8 (a) Schematic diagram of AKT-Fe₃O₄-CaO₂ scaffold functioning to obtain efficient tumor ablation and enhanced bone regeneration, (b) SEM images of AKT and AKT-Fe₃O₄-CaO₂ scaffold (red arrows: Fe₃O₄ nanoparticles; yellow arrows: CaO₂ nanoparticles), (c) magnetization curves of AKT-Fe₃O₄-CaO₂ scaffolds soaked in Fe₃O₄ suspensions with various concentrations, (d) *in vitro* therapeutic effect of AKT-Fe₃O₄-CaO₂ scaffold, (e) infrared images of nude mice in alternating magnetic fields, (f) *in vivo* therapeutic effect of AKT-Fe₃O₄-CaO₂ scaffold, (g, h) expression of osteogenic genes of BMSCs, and (i) regeneration of cranium defects implanted with AKT and AKT-Fe₃O₄-CaO₂ scaffolds^[7]

(1 emu·g⁻¹ = 1 × 10³ A·m⁻¹·g⁻¹, 1 Oe = 80 A·m⁻¹)

3 总结与展望

生物陶瓷支架,其化学成分与人体骨组织中的无机成分相近,而其交联的孔隙和多孔网络空间可为新骨生成和血管长入、营养物质运输和组织新陈代谢提供有利通道。因此,生物陶瓷支架已经被广泛应用于骨缺损修复和骨组织工程支架领域。既往研究已经证实:通过表面功能涂层修饰、微纳结构改性、功能元素掺杂和复合等方式,可提高生物陶瓷支架的生物相容性、成骨活性、力学性能等,并赋予支架额外的诸如抗菌、药物递送和肿瘤治疗等能力,为拓广其临床治疗效果和应用范围提供了重要的材料制备基础和器械保障。随着 3D 打印等新型多孔陶瓷支架制备技术的发展和应用的深入,生物陶瓷支架将在抗菌、肿瘤治疗、药物递送、组织工程和再生医学等领域发挥越来越重要作用。

但需要注意的是,迄今的研究表明功能涂层修饰仍然是基于陶瓷基底的局部修饰,其表面修饰受到支架表面积或负载能力的限制,而功能元素掺杂等成分改性方式则要考虑陶瓷本体材料晶体结构的稳定性,均较大程度地限制了材料功能改性的潜能。为解决这一问题,可以考虑借鉴现有的其他材料的改性技术,如采用选择性激光烧结技术利用激光束将纳米/微粒子熔合成固体成分,直接制备支架材料并精确控制表面形貌;采用气相沉积技术在支架表面构建微纳结构;采用等离子体浸没技术对支架进行功能离子改性,并避免对材料内部结构的破坏。此外,在微纳结构改性领域,如何在生物陶瓷表面实施微纳结构的精细调控仍然面临极大的挑战。同时,微纳结构改性调控成骨的确切生物学机制还有待揭示,而生物信息学技术在该领域将会发挥重要的作用。

组织修复再生过程中,需要多种生长因子、蛋白和多肽等生物活性分子的参与并发挥重要的生物学作用,其在调控细胞黏附、增殖、分化、成骨/成血管和组织愈合与修复等方面发挥重要的作用。针对某些生物陶瓷成骨活性不足的缺点,将来可以在生物陶瓷支架表面负载 RGD、VEGF、BMP2 等生物活性分子,或者以具有促成骨、成血管、抗炎、免疫调节功能的小分子药物对陶瓷支架进行功能修饰,以获得更优良的成骨/成血管能力、抗炎和骨免疫调节等生物学功能^[106-107]。有机/无机复合支架材料的发展,为提高生物分子药物的负载量并在支架内使其保持活性提供了有利的条件。

开发新的复合材料体系,仍将是今后生物陶瓷支架负载生物活性分子的发展方向。尽管通过掺入 Mg、Sr 等功能元素、添加 ZrO₂ 等氧化物以及优化支架微孔及孔道结构使陶瓷支架的强度有了很大的提升,但仍不能完全满足承重部位骨缺损修复及力学功能的重建要求。今后,需要在高强度陶瓷材料设计、技术设备和支架材料化学组分设计、结构梯度生物陶瓷的数字化设计、陶瓷纤维增强生物陶瓷支架、陶瓷基质的致密化烧结工艺等方面做细致深入的研究与探索^[108-109]。

随着纳米材料、医用高分子材料、生物打印等新材料新技术的研究兴起,生物陶瓷支架在肿瘤治疗、药物递送、组织再生等领域发挥越来越重要的作用。多学科交叉融合、各技术互相促进也将成为今后生物材料发展的主要趋势。因此,克服生物陶瓷的单一属性并在新兴领域发挥作用,将成为生物陶瓷支架功能改性研究的长期目标。

参考文献:

- [1] GEORGAKILAS V, TIWARI J N, KEMP K C, *et al.* Noncovalent functionalization of graphene and graphene oxide for energy materials, biosensing, catalytic, and biomedical applications. *Chemical Reviews*, 2016, **116(9)**: 5464–5519.
- [2] HABRAKEN W, HABIBOVIC P, EPPLER M, *et al.* Calcium phosphates in biomedical applications: materials for the future? *Materials Today*, 2016, **19(2)**: 69–87.
- [3] LIN K L, WU C T, CHANG J. Advances in synthesis of calcium phosphate crystals with controlled size and shape. *Acta Biomaterialia*, 2014, **10(10)**: 4071–4102.
- [4] WANG X L, REN Z M, CHANG J. Synthesis and orientation of Fe-doped hydroxyapatite in high magnetic field. *Journal of Inorganic Materials*, 2018, **33(1)**: 75–80.
- [5] ZHANG B, YANG C A, SHI P. Synthesis of graphene/hydroxyapatite composite bioceramics via plasma Activated sintering. *Journal of Inorganic Materials*, 2018, **33(12)**: 1355–1359.
- [6] WU C T, CHANG J. Silicate bioceramics for bone tissue regeneration. *Journal of Inorganic Materials*, 2013, **28(1)**: 29–39.
- [7] DONG S, CHEN Y, YU L, *et al.* Magnetic hyperthermia-synergistic H₂O₂ self-sufficient catalytic suppression of osteosarcoma with enhanced bone-regeneration bioactivity by 3D-printing composite scaffolds. *Advanced Functional Materials*, 2019, **30(4)**: 1907071–1–15.
- [8] SHI Z Y, LI Q, TANG S C, *et al.* Surface modification on property of mesoporous calcium magnesium silicate/polyetheretherketone composites. *Journal of Inorganic Materials*, 2018, **33(1)**: 67–74.
- [9] BAI F, WANG Z, LU J, *et al.* The correlation between the internal structure and vascularization of controllable porous bioceramic materials *in vivo*: a quantitative study. *Tissue Engineering Part A*, 2010, **16(12)**: 3791–3803.
- [10] LIN K L, CHANG J, ZENG Y, *et al.* Preparation of macroporous calcium silicate ceramics. *Materials Letters*, 2004, **58(15)**: 2109–2113.
- [11] BAINO F, FIUME E, BARBERI J, *et al.* Processing methods for making porous bioactive glass-based scaffolds—a state-of-the-art review. *International Journal of Applied Ceramic Technology*,

- 2019, **16(5)**: 1762–1796.
- [12] XIN C, QI X, ZHU M, *et al.* Hydroxyapatite whisker-reinforced composite scaffolds through 3D printing for bone repair. *Journal of Inorganic Materials*, 2017, **32(8)**: 837–844.
- [13] MA H, FENG C, CHANG J, *et al.* 3D-printed bioceramic scaffolds: from bone tissue engineering to tumor therapy. *Acta Biomaterialia*, 2018, **79**: 37–59.
- [14] VON ERLACH T C, BERTAZZO S, WOZNIAK M A, *et al.* Cell-geometry-dependent changes in plasma membrane order direct stem cell signalling and fate. *Nature Materials*, 2018, **17(3)**: 237–242.
- [15] ROGOWSKA-TYLMAN J, LOCS J, SALMA I, *et al.* In vivo and in vitro study of a novel nanohydroxyapatite sonocoated scaffolds for enhanced bone regeneration. *Materials Science & Engineering: C*, 2019, **99**: 669–684.
- [16] YANG B W, YIN J H, CHEN Y, *et al.* 2D-black-phosphorus-reinforced 3D-printed scaffolds: a stepwise countermeasure for osteosarcoma. *Advanced Materials*, 2018, **30(10)**: 1705611–1–12.
- [17] ZHANG Y L, ZHAI D, XU M C, *et al.* 3D-printed bioceramic scaffolds with antibacterial and osteogenic activity. *Biofabrication*, 2017, **9(2)**: 025037–1–12.
- [18] ZHANG X, LI H, LIU J, *et al.* Amorphous carbon modification on implant surface: a general strategy to enhance osteogenic differentiation for diverse biomaterials via FAK/ERK1/2 signaling pathways. *Journal of Materials Chemistry B*, 2019, **7(15)**: 2518–2533.
- [19] TOURI M, MOZTARZADEH F, OSMAN N A A, *et al.* 3D-printed biphasic calcium phosphate scaffolds coated with an oxygen generating system for enhancing engineered tissue survival. *Materials Science and Engineering: C*, 2018, **84**: 236–242.
- [20] WANG C, LIN K, CHANG J, *et al.* Osteogenesis and angiogenesis induced by porous beta-CaSiO₃/PDLGA composite scaffold via activation of AMPK/ERK1/2 and PI3K/Akt pathways. *Biomaterials*, 2013, **34(1)**: 64–77.
- [21] LIN K, XIA L, GAN J, *et al.* Tailoring the nanostructured surfaces of hydroxyapatite bioceramics to promote protein adsorption, osteoblast growth, and osteogenic differentiation. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2013, **5(16)**: 8008–8017.
- [22] ZHAO C, XIA L, ZHAI D, *et al.* Designing ordered micropatterned hydroxyapatite bioceramics to promote the growth and osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, **3(6)**: 968–976.
- [23] MAO L, LIU J, ZHAO J, *et al.* Effect of micro-nano-hybrid structured hydroxyapatite bioceramics on osteogenic and cementogenic differentiation of human periodontal ligament stem cell via Wnt signaling pathway. *International Journal of Nanomedicine*, 2015, **10**: 7031–7044.
- [24] XIA L, LIN K, JIANG X, *et al.* Effect of nano-structured bioceramic surface on osteogenic differentiation of adipose derived stem cells. *Biomaterials*, 2014, **35(30)**: 8514–8527.
- [25] WANG X, ZHOU Y, XIA L, *et al.* Fabrication of nano-structured calcium silicate coatings with enhanced stability, bioactivity and osteogenic and angiogenic activity. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 2015, **126**: 358–366.
- [26] XIA L, XIE Y, FANG B, *et al.* In situ modulation of crystallinity and nano-structures to enhance the stability and osseointegration of hydroxyapatite coatings on Ti-6Al-4V implants. *Chemical Engineering Journal*, 2018, **347**: 711–720.
- [27] XIA L, ZHANG N, WANG X, *et al.* The synergetic effect of nano-structures and silicon-substitution on the properties of hydroxyapatite scaffolds for bone regeneration. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, **4(19)**: 3313–3323.
- [28] DENG C J, LIN R C, ZHANG M, *et al.* Micro/nanometer-structured scaffolds for regeneration of both cartilage and subchondral bone. *Advanced Functional Materials*, 2019, **29(4)**: 1806068–15.
- [29] YANG C, WANG X Y, MA B, *et al.* 3D-printed bioactive Ca₃SiO₅ bone cement scaffolds with nano surface structure for bone regeneration. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, **9(7)**: 5757–5767.
- [30] WANG X C, LI T, MA H S, *et al.* A 3D-printed scaffold with MoS₂ nanosheets for tumor therapy and tissue regeneration. *NPG Asia Materials*, 2017, **9**: e376–1–14.
- [31] XIA L, LIN K, JIANG X, *et al.* Enhanced osteogenesis through nano-structured surface design of macroporous hydroxyapatite bioceramic scaffolds via activation of ERK and p38 MAPK signaling pathways. *Journal of Materials Chemistry B*, 2013, **1(40)**: 5403–5416.
- [32] DONG S, ZHANG Y-N, WANG J, *et al.* A novel multifunctional carbon aerogel coated platform for osteosarcoma therapy and enhanced bone regeneration. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, **8(3)**: 368–379.
- [33] WANG C, LIN K, CHANG J, *et al.* The stimulation of osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and vascular endothelial growth factor secretion of endothelial cells by beta-CaSiO₃/beta-Ca₃(PO₄)₂ scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2014, **102(7)**: 2096–2104.
- [34] WITTE F, KAESE V, HAFERKAMP H, *et al.* In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials*, 2005, **26(17)**: 3557–3563.
- [35] YOSHIZAWA S, BROWN A, BARCHOWSKY A, *et al.* Magnesium ion stimulation of bone marrow stromal cells enhances osteogenic activity, simulating the effect of magnesium alloy degradation. *Acta Biomaterialia*, 2014, **10(6)**: 2834–2842.
- [36] XIA L, YIN Z, MAO L, *et al.* Akermanite bioceramics promote osteogenesis, angiogenesis and suppress osteoclastogenesis for osteoporotic bone regeneration. *Scientific Reports*, 2016, **6**: 22005–1–17.
- [37] AMIN N, CLARK C C T, TAGHIZADEH M, *et al.* Zinc supplements and bone health: the role of the RANKL-RANK axis as a therapeutic target. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2019, DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126417.
- [38] QIAO Y Q, ZHANG W J, TIAN P, *et al.* Stimulation of bone growth following zinc incorporation into biomaterials. *Biomaterials*, 2014, **35(25)**: 6882–6897.
- [39] LIN K L, XIA L G, LI H Y, *et al.* Enhanced osteoporotic bone regeneration by strontium-substituted calcium silicate bioactive ceramics. *Biomaterials*, 2013, **34(38)**: 10028–10042.
- [40] LIU W, WANG T, YANG C, *et al.* Alkaline biodegradable implants for osteoporotic bone defects-importance of microenvironment pH. *Osteoporosis International*, 2016, **27(1)**: 93–104.
- [41] GUO X, WEI S, LU M, *et al.* Dose-dependent effects of strontium ranelate on ovariectomy rat bone marrow mesenchymal stem cells and human umbilical vein endothelial cells. *International Journal of Biological Sciences*, 2016, **12(12)**: 1511–1522.
- [42] GUO X, WEI S, LU M, *et al.* RNA-Seq investigation and in vivo study the effect of strontium ranelate on ovariectomized rat via the involvement of ROCK1. *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*, 2018, **46**: S629–S641.
- [43] LIN K, WANG X, ZHANG N, *et al.* Strontium (Sr) strengthens the silicon (Si) upon osteoblast proliferation, osteogenic differentiation and angiogenic factor expression. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, **4(21)**: 3632–3638.
- [44] WANG C Y, CHEN B, WANG W, *et al.* Strontium released bi-lineage scaffolds with immunomodulatory properties induce a

- pro-regenerative environment for osteochondral regeneration. *Materials Science & Engineering: C*, 2019, **103**: 109833–1–12.
- [45] ZHANG X, LI H, LIN C, *et al.* Synergetic topography and chemistry cues guiding osteogenic differentiation in bone marrow stromal cells through ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathway. *Biomaterials Science*, 2018, **6(2)**: 418–430.
- [46] FIELDING G, BOSE S. SiO₂ and ZnO dopants in three-dimensionally printed tricalcium phosphate bone tissue engineering scaffolds enhance osteogenesis and angiogenesis *in vivo*. *Acta Biomaterialia*, 2013, **9(11)**: 9137–9148.
- [47] WU C, ZHAI D, MA H, *et al.* Stimulation of osteogenic and angiogenic ability of cells on polymers by pulsed laser deposition of uniform akermanite-glass nanolayer. *Acta Biomaterialia*, 2014, **10(7)**: 3295–3306.
- [48] KONG N, LIN K, LI H, *et al.* Synergy effects of copper and silicon ions on stimulation of vascularization by copper-doped calcium silicate. *Journal of Materials Chemistry B*, 2014, **2(8)**: 1100–1110.
- [49] SHI M C, CHEN Z T, FARNAGHI S, *et al.* Copper-doped mesoporous silica nanospheres, a promising immunomodulatory agent for inducing osteogenesis. *Acta Biomaterialia*, 2016, **30**: 334–344.
- [50] LI J Y, ZHAI D, LV F, *et al.* Preparation of copper-containing bioactive glass/eggshell membrane nanocomposites for improving angiogenesis, antibacterial activity and wound healing. *Acta Biomaterialia*, 2016, **36**: 254–266.
- [51] LI H, LI J Y, JIANG J, *et al.* An osteogenesis/angiogenesis-stimulation artificial ligament for anterior cruciate ligament reconstruction. *Acta Biomaterialia*, 2017, **54**: 399–410.
- [52] ZHOU Y H, HAN S W, XIAO L, *et al.* Accelerated host angiogenesis and immune responses by ion release from mesoporous bioactive glass. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, **6(20)**: 3274–3284.
- [53] LIN R C, DENG C J, LI X X, *et al.* Copper-incorporated bioactive glass-ceramics inducing anti-inflammatory phenotype and regeneration of cartilage/bone interface. *Theranostics*, 2019, **9(21)**: 6300–6313.
- [54] DANG W T, WANG X Y, LI J Y, *et al.* 3D printing of Mo-containing scaffolds with activated anabolic responses and bi-lineage bioactivities. *Theranostics*, 2018, **8(16)**: 4372–4392.
- [55] LIU Y Q, LI T, MA H S, *et al.* 3D-printed scaffolds with bioactive elements-induced photothermal effect for bone tumor therapy. *Acta Biomaterialia*, 2018, **73**: 531–546.
- [56] MEININGER S, MANDAL S, KUMAR A, *et al.* Strength reliability and *in vitro* degradation of three-dimensional powder printed strontium-substituted magnesium phosphate scaffolds. *Acta Biomaterialia*, 2016, **31**: 401–411.
- [57] MEININGER S, MOSEKE C, SPATZ K, *et al.* Effect of strontium substitution on the material properties and osteogenic potential of 3D powder printed magnesium phosphate scaffolds. *Materials Science and Engineering: C*, 2019, **98**: 1145–1158.
- [58] XIE J, SHAO H, HE D, *et al.* Ultrahigh strength of three-dimensional printed diluted magnesium doping wollastonite porous scaffolds. *MRS Communications*, 2015, **5(4)**: 631–639.
- [59] KE X, ZHANG L, YANG X, *et al.* Low-melt bioactive glass-reinforced 3D printing akermanite porous cages with highly improved mechanical properties for lumbar spinal fusion. *J Tissue Eng. Regen. Med.*, 2018, **12(5)**: 1149–1162.
- [60] FU S Y, YU B, DING H F, *et al.* Zirconia incorporation in 3D printed beta-Ca₂SiO₄ scaffolds on their physicochemical and biological property. *Journal of Inorganic Materials*, 2019, **34(4)**: 444–454.
- [61] ZHANG F, CHANG J, LU J, *et al.* Bioinspired structure of bio-ceramics for bone regeneration in load-bearing sites. *Acta Biomaterialia*, 2007, **3(6)**: 896–904.
- [62] FENG C, ZHANG W, DENG C, *et al.* 3D Printing of lotus root-like biomimetic materials for cell delivery and tissue regeneration. *Advanced Science*, 2017, **4(12)**: 1700401–1–9.
- [63] ALMELA T, BROOK I M, KHOSHROO K, *et al.* Simulation of cortico-cancellous bone structure by 3D printing of bilayer calcium phosphate-based scaffolds. *Bioprinting*, 2017, **6**: 1–7.
- [64] JUNG-BIN L, WOO-YOUL M, YOUNG-HAG K, *et al.* Porous calcium phosphate ceramic scaffolds with tailored pore orientations and mechanical properties using lithography-based ceramic 3D printing technique. *Materials*, **11(9)**: 1711–1718.
- [65] MATHARU G S, DANIEL J, ZIAEE H, *et al.* Failure of a novel ceramic-on-ceramic hip resurfacing prosthesis. *Journal of Arthroplasty*, 2015, **30(3)**: 416–418.
- [66] MANNY P, JAVAD P, SHARKEY P F, *et al.* Causes of failure of ceramic-on-ceramic and metal-on-metal hip arthroplasties. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 2012, **470(2)**: 382–387.
- [67] ZHAO L, WU C T, LIN K L, *et al.* The effect of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) coating on the mechanical, biodegradable, bioactive properties and drug release of porous calcium silicate scaffolds. *Bio-medical Materials and Engineering*, 2012, **22(5)**: 289–300.
- [68] LI CHEN, AI FANRONG, MIAO XINXIN, *et al.* “The return of ceramic implants”: rose stem inspired dual layered modification of ceramic scaffolds with improved mechanical and anti-infective properties. *Materials Science and Engineering: C*, 2018, **93**: 873–879.
- [69] KIM B S, YANG S S, PARK H, *et al.* Improvement of mechanical strength and osteogenic potential of calcium sulfate-based hydroxyapatite 3-dimensional printed scaffolds by epsilon-polycarbonate coating. *Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition*, 2017, **28(13)**: 1256–1270.
- [70] DÍAZ-RODRÍGUEZ P, GONZÁLEZ P, SERRA J, *et al.* Key parameters in blood-surface interactions of 3D bioinspired ceramic materials. *Materials Science and Engineering: C*, 2014, **41**: 232–239.
- [71] LIENEMANN P S, LUTOLF M P, MARTIN E. Biomimetic hydrogels for controlled biomolecule delivery to augment bone regeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, **64(12)**: 1078–1089.
- [72] LI M, CHENG Y, ZHENG Y F, *et al.* Surface characteristics and corrosion behaviour of WE43 magnesium alloy coated by SiC film. *Applied Surface Science*. 2012, **258(7)**: 3074–3081.
- [73] YANG Y, LAI Y, ZHANG Q, *et al.* A novel electrochemical strategy for improving blood compatibility of titanium-based biomaterials. *Colloids & Surfaces B Biointerfaces*, 2010, **79(1)**: 309–313.
- [74] ZHAO L, LIN K L, ZHANG M L, *et al.* The influences of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) coating on the biodegradability, bioactivity, and biocompatibility of calcium silicate bioceramics. *Journal of Materials Science*, 2011, **46(14)**: 4986–4993.
- [75] WEI T, DANG-SHENG X. Bioinspired superhydrophobic progress and recent advances of its functional application. *Journal of Inorganic Materials*, 2019, **34(11)**: 1133–1144.
- [76] ARIMA Y, IWATA H, Effect of wettability and surface functional groups on protein adsorption and cell adhesion using well-defined mixed self-assembled monolayers. *Biomaterials*, 2007, **28(20)**: 3074–3082.
- [77] TENG Y Q, ZHANG Y Q, HENG L P, *et al.* Conductive polymer porous film with tunable wettability and adhesion. *Materials*, 2015, **8(4)**: 1817–1830.
- [78] CHEN Z, ZHANG D, PENG E, *et al.* 3D-printed ceramic structures with in situ grown whiskers for effective oil/water separation.

- Chemical Engineering Journal*, 2019, **373**: 1223–1232.
- [79] SONG Y, LIN K, HE S, *et al.* Nano-biphasic calcium phosphate/polyvinyl alcohol composites with enhanced bioactivity for bone repair via low-temperature three-dimensional printing and loading with platelet-rich fibrin. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, **13**: 505–523.
- [80] TROMBETTA R, INZANA J A, SCHWARZ E M, *et al.* 3D printing of calcium phosphate ceramics for bone tissue engineering and drug delivery. *Annals of Biomedical Engineering*, 2017, **45**(1): 1–22.
- [81] BOSE S, VAHABZADEH S, BANDYOPADHYAY A. Bone tissue engineering using 3D printing. *Materials Today*, 2013, **16**(12): 496–504.
- [82] ZHANG Y L, ZHAI D, XU M C, *et al.* 3D-printed bioceramic scaffolds with a Fe₃O₄/graphene oxide nanocomposite interface for hyperthermia therapy of bone tumor cells. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, **4**(17): 2874–2886.
- [83] TORRES P M C, VIEIRA S I, CERQUEIRA A R, *et al.* Effects of Mn-doping on the structure and biological properties of β -tricalcium phosphate. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2014, **136**: 57–66.
- [84] MIN Z, SHICHANG Z, CHEN X, *et al.* 3D-printed dimethylallyl glycine delivery scaffolds to improve angiogenesis and osteogenesis. *Biomater. Sci.*, 2015, **3**(8): 1236–1244.
- [85] DIAZ-RODRIGUEZ P, SANCHEZ M, LANDIN M. Drug-loaded biomimetic ceramics for tissue engineering. *Pharmaceutics*, 2018, **10**(4): 272–1–20.
- [86] MEIBNER R, BERTOL L, REHMAN M A U, *et al.* Bioprinted 3D calcium phosphate scaffolds with gentamicin releasing capability. *Ceramics International*, 2019, **45**(6): 7090–7094.
- [87] LI T, ZHAI D, MA B, *et al.* 3D printing of hot dog-like biomaterials with hierarchical architecture and distinct bioactivity. *Advanced Science*, 2019, **6**(19): 1901146–8.
- [88] SONG J J, CHEN B, LIN K L. Core-shell structured hydroxyapatite/mesoporous silica nanoparticle: preparation and application in drug delivery. *Journal of Inorganic Materials*, 2018, **33**(6): 623–628.
- [89] CHEN G, ROY I, YANG C, *et al.* Nanochemistry and nanomedicine for nanoparticle-based diagnostics and therapy. *Chemical Reviews*, 2016, **116**(5): 2826–2885.
- [90] ZHEN F, YAN C, CUI C, *et al.* Near infrared fluorescent peptide nanoparticles for enhancing esophageal cancer therapeutic efficacy. *Nature Communications*, 2018, **9**(1): 2605–1–11.
- [91] WANG S, CHEN Y, LI X, *et al.* Injectable 2D MoS₂-integrated drug delivering implant for highly efficient NIR-triggered synergistic tumor hyperthermia. *Advanced Materials*, 2015, **27**(44): 7117–7122.
- [92] CHANDRAWATI D R, CHANG D J Y H, REINATORRES D E, *et al.* Localized and controlled delivery of nitric oxide to the conventional outflow pathway via enzyme biocatalysis: toward therapy for glaucoma. *Advanced Materials*, 2017, **29**(16): 1604932–1–7.
- [93] BADGWELL B, BLUM M, ESTRELLA J, *et al.* Personalised therapy for localised gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Lancet Oncology*, 2016, **17**(12): 1628–1629.
- [94] YANG B W, GU Z, CHEN Y. Nanomedicine-augmented cancer-localized treatment by 3D theranostic implants. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2017, **13**(8): 871–890.
- [95] MA H, JIANG C, ZHAI D, *et al.* A bifunctional biomaterial with photothermal effect for tumor therapy and bone regeneration. *Advanced Functional Materials*, 2016, **26**(8): 1197–1208.
- [96] WU P, GRAINGER D W. Drug/device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis. *Biomaterials*, 2006, **27**(11): 2450–2467.
- [97] ARIJIT KUMAR C, RUCHIRA C, TARAKDAS B. Mechanism of antibacterial activity of copper nanoparticles. *Nanotechnology*, 2014, **25**(13): 135101–1–13.
- [98] SCHRAND A M, RAHMAN M F, HUSSAIN S M, *et al.* Metal-based nanoparticles and their toxicity assessment. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2010, **2**(5): 544–568.
- [99] LIAO F, MA J Q, GE H G. Preparation, characterization and antimicrobial activity of core-satellite Ag/PDA@SiO₂@CoFe₂O₄ magnetic composites. *Journal of Inorganic Materials*, 2017, **32**(5): 523–528.
- [100] LIU Y L, WANG R L, LI N, *et al.* Preparation of zinc oxide mesocrystal filler and the properties of dental composite resins. *Journal of Inorganic Materials*, 2019, **34**(10): 1077–1084.
- [101] WANG Q, TANG P F, GE X, *et al.* Experimental and simulation studies of strontium/zinc-codoped hydroxyapatite porous scaffolds with excellent osteoinductivity and antibacterial activity. *Applied Surface Science*, 2018, **462**: 118–126.
- [102] VALAPPIL S P, COOMBES M, WRIGHT L, *et al.* Role of gallium and silver from phosphate-based glasses on in vitro dual species oral biofilm models of porphyromonas gingivalis and *Streptococcus gordonii*. *Acta Biomaterialia*, 2012, **8**(5): 1957–1965.
- [103] GOH Y F, ALSHEMERY A Z, AKRAM M, *et al.* In-vitro characterization of antibacterial bioactive glass containing ceria. *Ceramics International*, 2014, **40**(1): 729–737.
- [104] CHATZISTAVROU X, FENNO J C, FAULK D, *et al.* Fabrication and characterization of bioactive and antibacterial composites for dental applications. *Acta Biomaterialia*, 2014, **10**(8): 3723–3732.
- [105] BRAUER D S, KARPUKHINA N, KEDIA G, *et al.* Bactericidal strontium-releasing injectable bone cements based on bioactive glasses. *Journal of the Royal Society Interface*, 2013, **10**(78): 20120647–1–8.
- [106] WU Y, XIA L, ZHOU Y, *et al.* Evaluation of osteogenesis and angiogenesis of icariin loaded on micro/nano hybrid structured hydroxyapatite granules as a local drug delivery system for femoral defect repair. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, **3**(24): 4871–4883.
- [107] ZHOU Y, WU Y, MA W, *et al.* The effect of quercetin delivery system on osteogenesis and angiogenesis under osteoporotic conditions. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, **5**(3): 612–625.
- [108] ZHANG F M, CHANG J, LIN K L, *et al.* Preparation, mechanical properties and in vitro degradability of wollastonite/tricalcium phosphate macroporous scaffolds from nanocomposite powders. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, 2008, **19**(1): 167–173.
- [109] ZHANG F, LIN K, CHANG J, *et al.* Spark plasma sintering of macroporous calcium phosphate scaffolds from nanocrystalline powders. *Journal of The European Ceramic Society*, 2008, **28**(3): 539–545.