

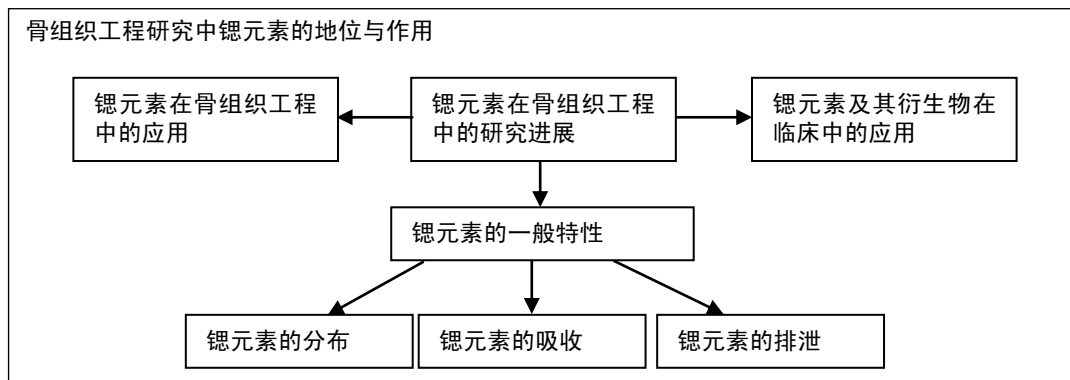
锶元素在骨组织工程研究中的应用与进展

张骏, 尤奇, 邹刚, 葛振, 刘毅(遵义医学院附属医院骨一科, 贵州省遵义市 563000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1712

ORCID: 0000-0002-6798-6156(张骏)

文章快速阅读:



张骏, 男, 1992年生, 四川省达州市人, 汉族, 遵义医学院在读硕士, 主要从事组织工程和运动医学的研究。

通讯作者: 刘毅, 教授, 硕士生导师, 遵义医学院附属医院骨一科, 贵州省遵义市 563000

文献标识码:A

稿件接受: 2019-01-22



文题释义:

锶元素: 是人体的一种必须微量元素, 主要存在于骨骼中, 在成骨和破骨两方面均发挥着重要的作用, 既能促进成骨细胞分化又能抑制破骨细胞的吸收。

骨组织工程: 主要通过将种子细胞与支架材料复合, 然后在各种细胞因子的诱导下促进种子细胞向骨分化, 包括种子细胞、支架材料和生长因子 3 大核心要素, 其中支架材料性质对种子细胞的生物学特性及细胞黏附、生存、迁移、增殖和功能代谢起着决定性的作用, 直接决定了骨组织工程材料构建的成败。

摘要

背景: 锶元素在骨组织工程中已得到广泛应用, 能够促进成骨细胞分化、抑制破骨细胞的吸收。

目的: 综述锶元素在骨组织工程中的应用与研究进展。

方法: 应用计算机检索 CNKI 数据库、PubMed 数据库及 Elsevier 数据库中收录的相关文献, 中文检索词为“锶元素, 锶, 骨, 骨缺损, 骨修复, 组织工程”, 英文检索词为“strontium, Sr, bone, bone defects, bone repair, tissue engineering”。查阅 1960 年 1 月至 2018 年 12 月期间收录的锶元素在骨组织工程中应用的相关文章, 包括综述、基础研究及临床研究, 通过阅读文题和摘要进行初步筛选, 排除与文章主题不相关的文献, 根据纳入标准和排除标准, 最终纳入 48 篇文献进行结果分析。

结果与结论: 锶元素作为骨组织重要的组成成分, 在骨的发育和形成过程中扮演着重要角色。掺锶的骨替代材料已成为目前骨组织工程研究的重点和热点, 大量研究证实, 锶的掺入能够有效改善骨替代材料的力学性能, 提高对成骨细胞的招募能力及分化能力, 同时促进体内成骨和成血管能力。但目前的研究还存在一定的不足: 不同研究使用的掺锶方法不同, 所以研究结果不具有可比性; 不同掺锶量所得出的研究结论不同; 目前尚无一个比较公认的掺锶浓度可用来诱导成骨分化。

关键词:

锶元素; 骨组织工程; 骨缺损; 骨修复; 成骨细胞; 破骨细胞; 成骨能力; 成血管能力

中图分类号: R459.9; R318.08

Application and progress of strontium in bone tissue engineering

Zhang Jun, You Qi, Zou Gang, Ge Zhen, Liu Yi (First Department of Orthopedics, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Strontium has been widely used in bone tissue engineering to promote osteoblast differentiation and inhibit osteoclast absorption.

OBJECTIVE: To review the application and progress of strontium in bone tissue engineering.

METHODS: A computer-based search of CNKI, PubMed, and Elsevier databases was performed for retrieving articles concerning the application of strontium in bone tissue engineering published from January 1960 to December 2018. The keywords were “strontium, Sr, bone, bone defects, bone repair, tissue engineering” in Chinese and English, respectively. The types of literature included review, basic and clinical research. The literature was screened preliminarily by reading title and abstract, and the irrelevant articles were excluded. Finally 48 articles eligible for inclusion and exclusion criteria were enrolled for result analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: As an important component of bones, strontium plays an important role in the

Zhang Jun, Master candidate, First Department of Orthopedics, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Corresponding author: Liu Yi, Professor, Master's supervisor, First Department of Orthopedics, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

development and formation of bone. Strontium-doped bone substitute materials have become the hotspot of bone tissue engineering research. A large number of studies have confirmed that the incorporation of strontium can effectively improve the mechanical properties of bone substitute materials, improve the recruitment ability and differentiation ability of osteoblasts, and promote the osteogenesis and angiogenesis *in vivo*. However, there are still some shortcomings in the current research: the strontium-doping methods used in different studies are different, so the results are not comparable. The results of different studies on the amount of strontium doping are different. There is no relatively well-recognized strontium-incorporating concentration that can be used to induce osteogenic differentiation.

Key words: strontium; bone tissue engineering; bone defects; bone repair; osteoblasts; osteoclasts; osteogenic ability; angiogenesis ability

0 引言 Introduction

不管是创伤导致的骨缺损, 还是肿瘤疾病及感染等原因引起的骨缺损, 在临床上都是比较常见且处理起来较棘手的问题, 一直困扰着广大的临床医生^[1]。目前, 临床上有很多治疗骨缺损的方法, 包括自体骨移植、异体骨移植、同种异体骨移植、人工合成骨等^[2-8], 由于骨修复是一个多因素参与的复杂过程, 虽然上述手段能够在一定程度上解决当今的骨缺损问题, 但还存在一些缺陷和需要进一步改进的地方, 因此急需新的手段和方法来解决目前面临的骨缺损问题^[2-5]。

组织工程研究是目前比较热门的一大领域, 其在再生和修复方面取得了不错的成绩, 最近几年在骨科领域也取得了很大进步^[9]。组织工程研究包括种子细胞、支架材料和生长因子3大核心要素^[10], 其中支架材料性质对种子细胞的生物学特性及细胞黏附、生存、迁移、增殖和功能代谢起着决定性作用, 直接决定了骨组织工程材料构建的成败^[11]。骨组织工程是在体外构建与正常骨组织成分和性能相似的结构, 然后移植到骨缺损部位, 达到修复骨缺损的目的^[12]。理想的组织工程骨应该尽可能地模仿正常骨组织, 并且具有良好的机械性能、组织相容性、生物安全性、可降解性和一定的生物活性, 同时还应具备在体内促进新骨形成和成骨分化的潜能, 这样才能使在体外构建的组织工程骨快速、有效地与宿主骨组织结合在一起, 进而促进骨缺损的修复^[13]。

骨组织工程材料的选择是一大关键因素, 虽然骨替代材料的种类不计其数, 在性能方面各具有其独特的优势, 但目前尚无一种比较理想的骨替代材料。近些年, 在骨替代材料的基础上加入一些能够促进骨修复的因子或材料, 已成为骨替代材料研究的一大热点。锶元素(Sr)是人体中的一种微量元素, 绝大多数存在于骨组织中^[14], 由于其在骨代谢过程中具有增加骨形成和调节干细胞成骨分化的作用, 因此将锶掺入骨替代材料中, 可改善材料自身的不足, 在促进骨缺损修复方面发挥更好的效果。近些年, 关于锶元素在骨组织工程中的应用不断增加, 其研究也不断的深入, 并取得了不错的效果。文章就锶元素的一般特性、在骨组织工程中的应用和在临床应用进行综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 应用计算机检索CNKI数据库、PubMed数据库及Elsevier数据库收录的相关文献, 中文检索词为“锶元素, 锶, 骨, 骨缺损, 骨修复, 组织工程”, 英文检索词为“strontium, sr, bone, bone defects,

bone repair, tissue engineering”, 设定语言为中文和英文。

1.2 入选标准

纳入标准: ①有关锶元素在骨组织工程中应用的实验性或基础研究; ②同一领域中论点、论据可靠的文献。

排除标准: ①重复性研究且与研究目的无相关性的文献; ②资料无法提取的部分文献。

1.3 数据的提取 研究内容由3人独立提取并通过讨论解决分歧, 信息记录侧重于锶元素在骨组织工程中的应用。

1.4 文献证据综合提炼 计算机检索初检得到620篇文献, 通过阅读文题和摘要进行初步筛选, 排除与文章主题不相关的文献, 根据纳入标准和排除标准最后纳入48篇文献进行综述, 见图1。

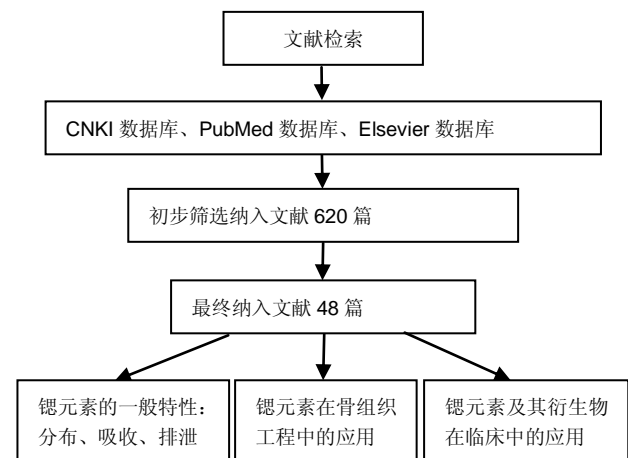


图1 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 锶的一般特性

2.1.1 锶的分布 锶是人体的必须微量元素, 人体内含有大约320 mg锶, 其中约90%以上的锶存在于骨骼中, 仅很少一部分分布于细胞外液, 它是牙齿和骨骼的主要组成成分, 参与骨的形成^[15]。在元素周期表中, 锶元素与钙属于同一族, 因此两者化学性质极其相似, 且均为亲骨性元素。锶作为Ca²⁺激动剂, 能激活Ca²⁺通道, 参与体内各种生化过程, 但其作用效果较Ca²⁺弱^[16]。锶有多种同位素, 其中⁸⁹Sr、⁹⁰Sr具有一定的放射性, 临床上经常用于骨骼系统肿瘤及骨转移瘤的放疗, 两者的治疗效果和作用原理有一定不同: ⁸⁹Sr是通过杀死癌细胞减轻癌症患者的骨痛症状^[17]; ⁹⁰Sr主要在血管瘤治疗方面有较好的效果, 它主要是通过抑制增生的血管瘤细胞

和分化较差的血管瘤细胞来发挥作用的^[18]。

锶是与钙密切相关的代谢微量元素, 锶离子主要通过2种机制进入骨中: ①快速摄取机制: 该过程取决于成骨细胞的活性, 通过与 Ca^{2+} 的交换过程或与骨样蛋白结合, Sr^{2+} 被吸收进入骨组织; ② Sr^{2+} 结合到骨矿物相的晶格中^[19-20]: 当 Sr^{2+} 的存在水平高于正常细胞生理学所需的水平时, 它会通过激活不同的细胞途径来诱导对骨骼的药理作用^[19-20]。

2.1.2 锶的吸收 人体锶的主要来源是经食物摄取, 然后经过消化道吸收, 少部分锶是经过皮肤吸收的^[21]。影响锶吸收的因素很多, 例如: 胃肠道功能、维生素D含量及年龄^[22]。有学者认为随着年龄的增加, 锶的吸收逐渐减少, 但也有人认为锶的吸收与年龄和性别无关^[23]。由于锶和钙属于同一族元素, 所以其化学性质和生理性能与钙极其相似, 其吸收方式、载体也与钙类似。但与钙不同的是, 锶的吸收能力和量极其微弱, 仅为钙的1/2^[24]。关于锶吸收方式的研究也较多, 但尚未得出统一的结论, 有研究者认为锶在消化道的吸收完全是通过被动扩散的, 但也有人认为其吸收既有被动扩散又有主动运输。当小肠内锶的浓度较高时, 其吸收方式是不需要耗能的被动扩散; 当其浓度较低时, 是通过逆浓度梯度的耗能主动运输方式吸收的^[25-26]。

2.1.3 锶的排泄 血中的锶大部分(约96%)是由肾脏经尿液排泄的, 仅有一少部分是通过胃肠道排泄的。因此, 肾功能受损或者肾功能不全的患者, 极易引起锶在体内的过度积蓄, 从而产生不良后果。此外, 肾小管对锶的重吸收小于钙, 并且对锶的排泄远远大于钙^[27]。

2.2 锶的成骨作用机制 骨的形成和骨折后的修复愈合是一个多因子、多细胞参与的复杂过程, 涉及了很多的信号分子通路, 也是成骨细胞和破骨细胞同时参与的一个动态平衡过程。锶能促进成骨细胞分化的同时抑制破骨细胞的吸收, 这已是当今比较公认的一大观点, 目前也有大量体内外研究证实了该观点^[28], 但是锶具体是如何介导成骨效应的目前还不清楚, 有很多种假说和不同的结论。以往的研究结果提示, 锶能够激活不同的信号通路, 从而作用于成骨细胞及破骨细胞, 在分子和细胞水平调节骨的形成, 增加骨质密度, 改善骨的微结构, 进而促进骨的修复。此外, 锶还能够作用于前成骨细胞, 促进其增殖和分化, 进而促进骨的修复。

钙敏感受体是一种G蛋白偶联受体, 广泛存在于骨细胞(成骨细胞、破骨细胞和骨细胞)的细胞膜上, 该受体与细胞外的二价阳离子具有一定的亲和力, 如钙离子和锶离子, 细胞外的信号分子通过激活或者抑制该信号通路来诱导细胞内的反应^[29]。研究发现, 细胞外的钙离子可通过激活钙敏感受体来促进骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化, 由此得出钙敏感受体在介导骨髓间充质干细胞成骨分化中起到的一定的作用^[30]。与钙类似, 研究发现锶也能够激活钙敏感受体, 进一步激活肌醇-1, 4, 5-三磷酸(IP3)的产生和MAPK信号传导, 这些研究表明锶同样可通过钙敏感受体途径促进成骨分化^[28]。

Brennan等^[31]研究发现, 锶通过作用于钙敏感受体促进成骨细胞的增殖分化并延长其寿命, 同时锶还通过钙敏感受体抑制破骨细胞相关分子和蛋白的表达, 证实了锶是通过钙敏感受体途径来促进成骨分化和抑制破骨细胞的。

Wnt信号通路被证实在调控细胞增殖分化过程中有着极其重要的作用, 可分为经典途径和非经典途径2类, 经典的Wnt通路即Wnt/ β -catenin信号通路, 非经典Wnt途径包括 Wnt/Jnk信号通路和Wnt/ Ca^{2+} 信号通路^[32]。研究已证明, Wnt信号传导途径在调节干细胞体内成骨分化和细胞外基质合成中起重要作用^[33]。Yang等^[34]研究表明, 锶能够显著增加 β -catenin的表达, 一方面, 锶可增加 β -连环蛋白和Frizzled受体的表达, 从而转导激活下游成骨转录因子并增强成骨细胞分化的信号; 另一方面, 锶还可抑制Wnt通路抑制剂的表达, 阻止 β -连环蛋白的降解, 促进成骨分化。

2.3 锶在骨组织工程中的应用 天然骨的无机成分主要以羟基磷灰石为主, 但将体外以羟基磷灰石为原料构建的组织工程骨移植到体内修复骨缺损时, 却不能达到令人满意的效果。不仅如此, 其他材料构建的组织工程骨也未能取得满意的效果, 目前尚未寻找到一个比较理想的材料, 因此学者将目光转移到对材料的改性上面。锶作为一种能够促进成骨细胞合成和代谢的亲骨元素, 将其加入到骨组织工程支架材料中, 改善原有骨替代材料的性能, 取得了一定的成绩。

张文等^[35]将锶掺杂入微纳米生物活性玻璃中, 制备出0%, 5%, 10%和15%4个不同浓度梯度的掺锶微纳米生物活性玻璃, 通过体内外实验来研究不同浓度掺锶微纳米生物活性玻璃对小鼠巨噬细胞从M1向M2极化的影响, 以及极化后对小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响, 实验结果发现: 不同掺锶量的掺锶微纳米生物活性玻璃, 均能够促进小鼠巨噬细胞从M1向M2分化, 并且极化后的巨噬细胞能够分泌细胞因子, 促进骨髓间充质干细胞成骨分化。Zhou等^[36]在微弧氧化微孔 TiO_2 基质上用Sr-羟基磷灰石涂层制备出了2种不同形貌的基质表面(纳米短棒状和纳米颗粒状), 并且在其表面培养人胚胎成骨细胞, 实验结果显示: 实验组细胞成骨分化能力较对照组明显增强, 成骨相关标志物如RUNX2、碱性磷酸酶、骨桥蛋白、骨钙蛋白、I型胶原等的含量, 均随时间的增加呈现上升趋势, 并且纳米棒状结构表面涂层的效果较纳米颗粒结构表面涂层更明显。该实验结果提示, Sr-羟基磷灰石能够上调成骨相关基因和蛋白的表达, 分泌更多的基质蛋白, 加速矿化, 且促进成骨分化的效果还与涂层表面形状结构有一定关系。王成健^[37]将锶以SrO的形式与羟基磷灰石掺杂在一起, 制备出SrO/羟基磷灰石复合材料, 通过对该复合材料力学特性、孔隙率等的检测发现: SrO的掺入, 有效改善了羟基磷灰石的力学性能, 复合材料的抗压强度大于335 MPa; 在一定程度上改善了羟基磷灰石的降解性能, 研究还发现含锶量3%-7%的多孔SrO/羟基磷灰石

支架, 具有较好的降解性能和更好的矿化能力。Hulsart-Billström等^[38]将锶与磷酸钙球复合制备出了一种新型的骨替代材料, 即掺锶磷酸钙球, 体外实验发现掺锶磷酸钙球具有良好的生物相容性, 没有纤维化组织或异物反应的迹象; 进一步的体内实验显示, 掺锶20%实验组较未掺锶的对照组具有更强的诱导成骨和促进骨修复的作用。该研究与之前其他研究不同的是, 通过局部锶的释放而非系统的锶处理来观察其成骨效果, 虽然该实验关于来自掺锶磷酸钙球的锶离子释放速率是未知的, 但其释放剂量并没有产生毒副作用, 同时还能促进骨的修复, 表明掺锶磷酸钙球是一种具有应用前景的新型骨替代材料。Catanzano等^[39]研究了一种具有多孔和良好互连结构的大孔藻酸盐泡沫支架材料, 然后在支架材料中加入锶来改善其机械性能和生物性能, 结果发现: 不同的锶浓度会影响支架材料的孔隙率和性状, 并且随着锶浓度的增加, 支架材料在生理条件下更加坚硬和稳定, 且呈剂量依赖性; 进一步的细胞生物相容性研究发现具有较高锶浓度的支架, 能够促进支架上间充质干细胞的增殖与成骨分化能力。

2.4 锶在临床中的应用 骨质疏松症是一种代谢性骨病, 其特征是骨转换率高、骨量低、骨微观结构破坏、骨脆性和骨折风险增加^[40]。患有骨质疏松症的患者, 发生骨退化和破骨细胞增强, 同时成骨细胞功能削弱, 导致身体承重部位骨折的风险增加^[41]。骨质疏松症女性患者远多于男性患者, 因此该病也被认为是一种雌激素缺乏症, 因为雌激素缺乏会增加骨重塑的速度, 这与负重平衡相关, 即吸收超过形成, 从而导致骨骼的结构、质量和强度受损^[41]。此外, 其他遗传和表现遗传因素可能在引发骨质疏松症中起重要作用。对于骨质疏松患者, 预防骨折是治疗的首要目标。锶的衍生物雷奈酸锶, 是临床上比较常见的用于预防和治疗骨质疏松的药物, 在欧洲多个国家已获得批准并应用于临床, 其主要原理是能够促进骨折愈合和骨整合^[42-44]。雷奈酸锶被认为可抑制破骨细胞诱导的骨吸收及破骨细胞活化/分化^[45], 并刺激成骨细胞的骨形成功能和成骨细胞的增殖/分化能力。最新的研究表明, 雷奈酸锶能够增强 I 型胶原和骨桥蛋白的表达, 而它们正是有机骨基质的重要组成部分^[46]。此外, 雷奈酸锶能够促进成骨培养物中大骨样结节的形成并加速前成骨细胞中成骨细胞表型的表达^[46]。基于以上基础研究和理论, 大量临床研究也进一步证实了系统性雷奈酸锶治疗, 可最大限度地减少多发性绝经后骨质疏松症女性椎骨、非椎骨和髌部骨折的风险^[47-48]。

3 总结与展望 Conclusions and prospects

骨缺损一直是目前临床上处理起来比较棘手的问题, 由于传统的治疗方式都很难取得比较满意的远期疗效, 因此急需寻求新的思路和方法来攻克这一难关。组织工程骨的出现, 为临床骨缺损开辟了新的道路和新的方向, 也取得了一定的成绩, 但要使组织工程骨完全达到人体生理状态下骨的结构和机械性能, 还需要研究者

不断的探究。锶元素作为骨组织重要的组成成分, 其在骨的发育和形成过程中扮演着重要角色, 因此文章就锶的一般性质、在骨组织工程中的应用及临床应用进行了综述。掺锶的骨替代材料已成为目前骨组织工程研究的重点和热点, 大量研究都证实了锶的掺入, 能够有效改善骨替代材料的力学性能, 提高对成骨细胞的招募能力及分化能力, 同时促进体内成骨和成血管能力, 但目前的研究还存在一定的不足: ①由于不同研究使用的掺锶方法不同, 所以得出的结果不具有可比性, 甚至可能得出相反的结论; ②掺锶量的不同, 使得所得出的研究结论有所不同; ③目前尚无一个比较公认的掺锶浓度可用来诱导成骨分化。因此, 要想将掺锶骨替代材料应用于临床, 还有很长的一段路要走, 在以后的实验研究中, 需要更多的关注不同浓度锶对成骨的影响, 寻求一个合适浓度作为诱导成骨的标准; 其次, 还要进一步提高和统一掺锶的技术和方法; 同时, 仍然还需要大量的体内实验进一步说明掺锶骨替代材料的生物相容性和成骨效应。坚信随着研究的进一步深入, 掺锶骨替代材料在不久的将来有望成为骨组织工程中理想的人工骨替代材料。

作者贡献: 张骏进行综述设计, 资料收集为张骏、张骏、刘毅、尤奇、葛振, 张骏成文, 刘毅、邹刚审校。

经费支持: 该文章未接受任何经费支持。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊投稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Wu C, Chang J. Multifunctional mesoporous bioactive glasses for effective delivery of therapeutic ions and drug/growth factors. *J Control Release*.2014;193:282-295.
- [2] Merli M, Moscatelli M, Mariotti G, et al. Autogenous bone versus deproteinised bovine bone matrix in 1-stage lateral sinus floor elevation in the severely atrophied maxilla: a randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol*.2013;6(1):27-37.
- [3] Terheyden H, Jepsen S, Moller B, et al. Sinus floor augmentation with simultaneous placement of dental implants using a combination of deproteinized bone xenografts and recombinant human osteogenic protein-1. A histometric study in miniature pigs. *Clin Oral Implants Res*.1999;10(6):510-521.
- [4] Spin-Neto R, Stavropoulos A, Coletti FL, et al. Remodeling of cortical and corticocancellous fresh-frozen allogeneic block bone grafts--a radiographic and histomorphometric comparison to autologous bone grafts. *Clin Oral Implants Res*.2015;26(7):747-752.

- [5] Aroni MAT, de Oliveira GJPL, Spolidório LC, et al. Loading deproteinized bovine bone with strontium enhances bone regeneration in rat calvarial critical size defects. *Clin Oral Investig*. 2018. doi: 10.1007/s00784-018-2588-6. [Epub ahead of print]
- [6] Kotsakis GA, Salama M, Chrepa V, et al. A randomized, blinded, controlled clinical study of particulate anorganic bovine bone mineral and calcium phosphosilicate putty bone substitutes for socket preservation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(1):141-151.
- [7] Toloue SM, Chesnoiu-Matei I, Blanchard SB, et al. A clinical and histomorphometric study of calcium sulfate compared with freeze-dried bone allograft for alveolar ridge preservation. *J Periodontol*. 2012;83(7):847-855.
- [8] Tal H. Autogenous masticatory mucosal grafts in extraction socket seal procedures: a comparison between sockets grafted with demineralized freeze-dried bone and deproteinized bovine bone mineral. *Clin Oral Implants Res*. 1999;10(4):289-296.
- [9] Daly AC, Freeman FE, Gonzalezfernandez T, et al. 3D Bioprinting for Cartilage and Osteochondral Tissue Engineering. *Adv Healthc Mater*. 2017;6(22):1-20.
- [10] Hermanson O. Advances in tissue engineering. *Acta Pædiatrica*. 2010; 98(10):1699-1699.
- [11] Martínez-Vázquez FJ, Cabañas MV, Paris JL, et al. Fabrication of novel Si-doped hydroxyapatite/gelatin scaffolds by rapid prototyping for drug delivery and bone regeneration. *Acta Biomater*. 2015;15:200-209.
- [12] Cui W, Sun G, Qu Y, et al. Repair of rat calvarial defects using Si-doped hydroxyapatite scaffolds loaded with a bone morphogenetic protein-2-related peptide. *J Orthop Res*. 2016;34(11):1874-1882.
- [13] Agarwal R, García AJ. Biomaterial strategies for engineering implants for enhanced osseointegration and bone repair. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;94:53-62.
- [14] 苏文婷, 初晓辉, 谷大海, 等. 锶与骨质疏松症[J]. 微量元素与健康研究, 2011, 28(1):63-65.
- [15] 梁永强, 胡敏. 掺锶复合材料对骨形成影响的研究进展[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2014, 12(1):37-40.
- [16] Coulombe J, Faure H, Robin BM, et al. In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(4):1184-1190.
- [17] 谢玲, 裴志东, 薛琪, 等. 锶治疗骨转移性癌痛的临床观察[J]. 中国乡村医药, 2008, 15(5):19-20.
- [18] 祁岗, 于梅花, 朱艳娟, 等. 锶敷贴器治疗皮肤血管瘤疗效观察[J]. 新医学, 2011, 42(4):260-262.
- [19] Scardueli CR, Bizelli-Silveira C, Marcantonio RAC, et al. Systemic administration of strontium ranelate to enhance the osseointegration of implants: systematic review of animal studies. *Int J Implant Dent*. 2018;4(1):21.
- [20] Dahl SG, Allain P, Marie PJ, et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone*. 2001;28(4):446-453.
- [21] 黄祎雯, 傅远飞, 张保卫, 等. 锶对骨代谢影响的研究进展[J]. 中国口腔种植学杂志, 2010, 15(3):153-156, 164.
- [22] 王亮, 张志敏, 郭前进, 等. 雷奈酸锶对骨质疏松症的治疗作用[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(2):95-96.
- [23] Zamburlini M, Campbell JL, de Silveira G, et al. Strontium depth distribution in human bone measured by microPIXE. *X-Ray Spectrom*. 2009;38:271-277.
- [24] Milsom S, Ibbertson K, Hannan S, et al. Simple test of intestinal calcium absorption measured by stable strontium. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6592):231-234.
- [25] DUMONT PA, CURRAN PF, SOLOMON AK, et al. Calcium and strontium in rat small intestine: Their fluxes and their effect on Na flux. *J Gen Physiol*. 1960;43(7):1119-1136.
- [26] 杨玲, 殷晓进. 锶与骨矿代谢[J]. 中国骨质疏松杂志, 2003, 10(3):384-387.
- [27] 陈兵, 赵婷婷, 王海萍, 等. 血液透析患者外周血铅、镉、锶、铝水平研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(2):152-153.
- [28] Pilmann M, Salma-Ancane K, Loca D, et al. Strontium and strontium ranelate: Historical review of some of their functions. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;78:1222-1230.
- [29] Conigrave AD, Ward DT. Calcium-sensing receptor (CaSR): pharmacological properties and signaling pathways. *Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(3):315-331.
- [30] Gonzalez-Vazquez A, Planell JA, Engel E, et al. Extracellular calcium and CaSR drive osteoinduction in mesenchymal stromal cells. *Acta Biomaterialia*. 2014, 10(6):2824-2833.
- [31] Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol*. 2009;157(7):1291-1300.
- [32] Angers S, Moon RT. Proximal events in Wnt signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10(7):468-477.
- [33] Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell*. 2006; 127(3):469-480.
- [34] Yang F, Yang D, Tu J, et al. Strontium enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and in vivo bone formation by activating Wnt/catenin signaling. *Stem Cells*. 2011; 29(6):981-991.
- [35] 张文, 黄德球, 郭周义, 等. 掺锶生物活性玻璃通过调控巨噬细胞极化促进成骨[J]. 激光生物学报, 2018, 27(3):232-239.
- [36] Zhou J, Li B, Lu S, et al. Regulation of osteoblast proliferation and differentiation by interrod spacing of Sr-HA nanorods on microporous titania coatings. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2013; 5(11):5358-5365.
- [37] 王成健. 多孔SrO/HA生物复合陶瓷骨修复材料的制备及体外生物相容性研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2016.
- [38] Hulsart-Billström G, Wei X, Pankotai E, et al. Osteogenic potential of Sr-doped calcium phosphate hollow spheres in vitro and in vivo. *J Biomed Mater Res A*. 2013;101(8):2322-2331.
- [39] Catanzano O, Soriente A, La Gatta A, et al. Macroporous alginate foams crosslinked with strontium for bone tissue engineering. *Carbohydr Polym*. 2018;202:72-83.
- [40] Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, et al. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Clin Med (Lond)*. 2015; 15(6):92-96.
- [41] Marie PJ, Felsenberg D, Brandi ML, et al. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(6):1659-1667.
- [42] Blake GM, Lewiecki EM, Kendler DL, et al. A review of strontium ranelate and its effect on DXA scans. *J Clin Densitom*. 2007;10(2):113-119.
- [43] Cianferotti L, D'Asta F, Brandi ML, et al. A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013; 5(3):127-139.
- [44] Kyllönen L, D'Este M, Alini M, et al. Local drug delivery for enhancing fracture healing in osteoporotic bone. *Acta Biomaterialia*. 2015;11(1):412-434.
- [45] Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol*. 2002;450(1):11-17.
- [46] Boivin G, Doublier A, Farlay D. Strontium ranelate - a promising therapeutic principle in osteoporosis. *J Trace Elem Med Biol*. 2012;26(2-3):153-156.
- [47] Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2816-2822.
- [48] Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1736-1738.