

组织工程软骨在生长板损伤修复治疗中的作用及特点

<https://doi.org/10.12307/2021.070>

王香港, 万谦, 刘贺, 李容杭, 张妍, 李祖浩, 王金成

投稿日期: 2020-10-15

送审日期: 2020-10-17

采用日期: 2020-11-25

在线日期: 2021-01-06

中图分类号:

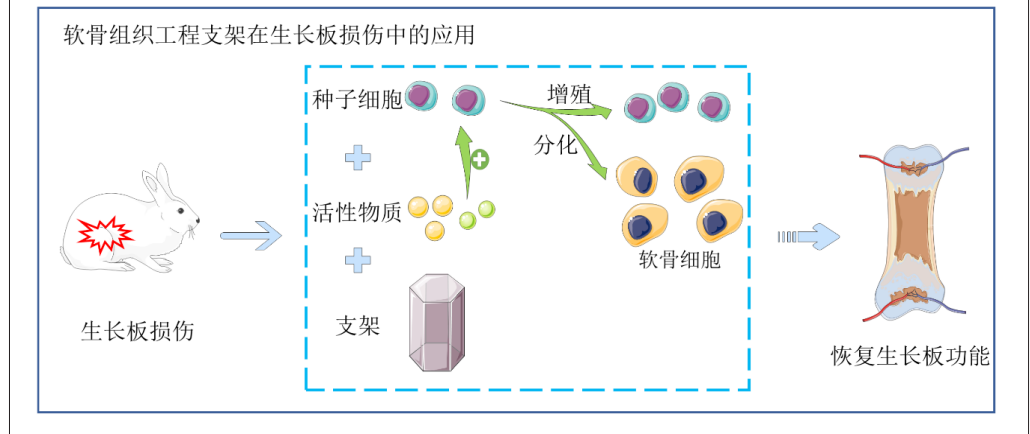
R459.9; R681.3; R318.08

文章编号:

2095-4344(2021)28-04539-07

文献标识码: A

文章快速阅读:



文题释义:

软骨组织工程: 是利用干细胞技术和机械技术制备具有生物活性的三维支架, 植入软骨缺损部位, 可以有效改善损伤处的软骨组织再生微环境, 促进软骨细胞再生和细胞外基质积聚, 从而使受损的软骨组织得到修复, 达到治疗的目的。

支架: 是具有三维结构的软骨组织工程支架, 通常具有相互连通的孔隙结构, 植入缺损部位, 既能够填补生长板处的缺损, 提供机械支持, 也具有有良好的生物相容性, 为干细胞和活性物质发挥功能提供物质载体, 在生长板的损伤修复中起着积极作用。

摘要

背景: 生长板调控着长骨纵向生长, 如果发生损伤并导致骨桥形成会使长骨生长停滞, 造成患肢成角畸形, 而目前临床治疗方法效果不理想, 用软骨组织工程制备的支架为临床治疗带来了希望。

目的: 介绍生长板的生理结构与功能, 讨论并总结软骨组织工程技术在生长板损伤治疗中所取得的进展。

方法: 作者以“Growth plate, Physis, Physeal, Scaffold, Cartilage tissue engineering, 生长板, 骺板, 支架”为关键词, 检索2000至2020年期间PubMed、Web of Science、CNKI和万方数据库中的相关文献, 初检文献292篇, 筛选后对65篇文献进行分析。

结果与结论: 在生长板损伤动物模型中, 软骨组织工程支架表现出很好的治疗效果。具有生物活性的支架既填补了缺损、抑制骨桥形成、减轻了患肢的成角畸形, 又诱导间充质干细胞分化为与生长板生理结构类似, 呈柱状规则排列的软骨细胞。对众多实验结果进行总结发现, 应用间充质干细胞联合适当的软骨诱导因子(如转化生长因子 β 、胰岛素样生长因子1等)可以促进软骨细胞大量生成并且排列有序, 再生的软骨组织可以发挥生长板的正常功能, 刺激长骨继续生长。另外, 作为细胞黏附和生长因子缓释的载体, 软骨组织工程支架应具有有一定机械强度和良好的生物相容性, 以往实验所用的单一天然生物材料或者合成高分子材料存在一定的缺点, 尝试将两者结合制备成复合材料支架效果更好, 但应用于临床治疗还需要更多的实验研究与探索。

关键词: 软骨; 材料; 生长板; 软骨组织工程; 支架; 间充质干细胞; 软骨细胞; 细胞外基质; 综述

Role and characteristics of tissue-engineered cartilage in the treatment of growth plate injuries

Wang Xianggang, Wan Qian, Liu He, Li Ronghang, Zhang Yan, Li Zuhao, Wang Jincheng

Department of Orthopedics, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China

Wang Xianggang, Master candidate, Department of Orthopedics, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China

Corresponding author: Wang Jincheng, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor, Department of Orthopedics, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China**Co-corresponding author:** Li Zuhao, PhD, Department of Orthopedics, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China

Abstract

BACKGROUND: The growth plate regulates the longitudinal growth of long bones. Once damaged and replaced by bony bar formation, it will cause length discrepancy and angular deformity. Considering the unsatisfactory outcome of clinical treatments, it is potential for cartilage tissue engineering scaffolds in

吉林大学第二医院骨科, 吉林省长春市 130041

第一作者: 王香港, 男, 1997年生, 汉族, 吉林大学白求恩第二医院在读硕士, 主要从事生长板损伤修复的研究。

通讯作者: 王金成, 主任医师, 教授, 博士生导师, 吉林大学第二医院骨科, 吉林省长春市 130041

通讯作者: 李祖浩, 博士, 吉林大学第二医院骨科, 吉林省长春市 130041

<https://orcid.org/0000-0001-7994-7763> (王香港)

基金资助: 国家自然科学基金(82001971), 项目负责人: 刘贺

引用本文: 王香港, 万谦, 刘贺, 李容杭, 张妍, 李祖浩, 王金成. 组织工程软骨在生长板损伤修复治疗中的作用及特点 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(28):4539-4545.



treatment of growth plate injuries.

OBJECTIVE: To introduce the physiological structure and functions of the growth plate, and discuss and summarize the progress of cartilage tissue engineering technology in the treatment of growth plate injury.

METHODS: The databases of PubMed, Web of Science, CNKI, and Wanfang were retrieved with "growth plate, physis, physal, scaffold, cartilage tissue engineering" as key words in English and Chinese to collect relevant articles published from 2000 to 2020. Initially, 292 articles were retrieved, and 65 articles were selected for further analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Cartilage tissue engineering scaffolds perform well in treatment of growth plate injuries in animal models. The bioactive scaffold not only fills the defect, inhibits the formation of bone bridge, reduces angular deformity of the affected limb, but also induces the differentiation of mesenchymal stem cells into chondrocytes which are arranged in a columnar regular structure similar to natural growth plates. Many experimental results have found that the application of mesenchymal stem cells combined with appropriate cartilage inducing factors, such as transforming growth factor- β , insulin-like growth factor-1, can promote chondrocytes regeneration and arrange them in order. Regenerated cartilage tissue plays the normal function of growth plate and allows long bone to grow up. In addition, as the carrier of cells and growth factors, the scaffold in cartilage tissue engineering requires suitable mechanical strength and good biocompatibility. Since there are some shortcomings when natural biomaterials or synthetic polymer materials used alone, it is more effective to use scaffolds made of composite materials. However, to be applied to clinical treatment, more experimental researches are required in the future.

Key words: cartilage; materials; growth plate; cartilage tissue engineering; scaffold; mesenchymal stem cells; chondrocytes; extracellular matrix; review

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 82001971 (to LH)

How to cite this article: WANG XG, WAN Q, LIU H, LI RH, ZHANG Y, LI ZH, WANG JC. Role and characteristics of tissue-engineered cartilage in the treatment of growth plate injuries. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2020;25(28):4539-4545.

0 引言 Introduction

生长板又名骺板, 是位于长骨骨髓与干骺端之间的薄片状软骨组织, 在未发育成熟的骨骼系统中, 生长板作为长骨的生长发育中心通过软骨内骨化的方式实现长骨纵向生长^[1-2]。

生长板主要由软骨细胞和细胞外基质组成^[3]。根据组织形态和功能的差异, 从骨髓向骨干的方向生长板被划分为3个不同的区域: 静息区、增殖区和肥大区^[4-5]。其中静息区贮存着扁平状的软骨前体细胞, 当受到相关激素调控时即可分化为软骨细胞进入增殖区。增殖区内的软骨细胞通过有丝分裂细胞数量不断增多, 且呈柱状排列, 是细胞外基质(主要是II型胶原和蛋白聚糖)的重要生成部位, 与长骨生长密切相关。肥大区软骨细胞停止增殖, 体积膨胀, 并过量生成X型胶原, 细胞外基质骨化主要在此处发生^[6]。

由于生长板主要由软骨和细胞外基质组成, 它是长骨最脆弱的部位, 当受到创伤、感染、肿瘤等情况时生长板最易被波及, 流行病学显示, 在儿童骨骼系统损伤中生长板损伤占15%-30%^[7]。在临床上遇到生长板损伤时最常用的是Salter-Harris(SH)系统分类法, 按照损伤部位和预后情况共分为5型^[8]: I型损伤横跨整个生长板并使其断裂, 发生率约为5%; II型损伤面横跨生长板并倾斜穿入干骺端, 此种类型的损伤最常见, 约占75%; III型损伤面穿过生长板并斜入骨髓, 发生率约为10%; IV型损伤面呈纵向由关节面穿入生长板, 最后到达长骨干骺端, 发生率约为10%; V型最罕见, 是生长板挤压性损伤, 但是也最容易导致骨桥形成。在SH分型中, III、IV、V型主要损伤生长板上部, 会破坏生长板营养血管, 容易导致长骨生长停滞、骨桥形成, I和II型一般损伤下部, 很少伤及生长板血供, 预后相对较好^[9]。在人体中最易发生生长板损伤的部位是手腕、脚踝和股骨远端^[6], 腕部生长板损伤尤其是发生在桡骨远端的损伤, 经常是由于高强度的体育运动所引起的, 当损伤严重导致生长板生长停滞时会造成患者双臂出现明显的长度差异, 而患肢角度畸形会使手部力量减弱, 以后还有可能发展为手腕关节炎^[10]。在膝关节处特别是股骨远端的生长板损伤, 对于青少年而言一般后果较严重, 患者双下肢会出现较大的长度差异, 患肢产生非常明显的角度畸形, 这些又会进一步

引起患者出现步态障碍、腰痛或早发性关节炎^[11]。相比之下, 脚踝处胫骨远端生长板损伤所导致的双下肢长度差异较小, 而角度畸形会引起患肢的踝关节旋转障碍并降低其生物力学强度^[12]。

目前, 临床上对于生长板损伤并伴有骨桥形成的治疗效果并不乐观。当骨桥占位小于生长板的50%时, 临床将会采取手术切除骨桥并使用脂肪、骨水泥或肌肉等填充缺损, 但是由于填充物不能与周围组织紧密结合, 因此不良反应较多, 预后不好。当骨桥占位超过生长板的50%时, 临床医生一般采用矫正手术并拉伸患肢, 预后效果较差^[13-14]。软骨组织由于缺乏足够的自我修复能力, 一旦损伤一般很难愈合^[15], 为了改善治疗效果, 基于干细胞研究的软骨组织工程技术以支架为载体, 搭载干细胞和诱导因子, 通过改变受损软骨组织处的再生微环境促进软骨细胞的再生, 进而修复损伤^[16-17]。近些年软骨组织工程技术发展迅速, 随着3D生物打印技术的引进和干细胞研究的不断深入, 支架参数更精准可控, 已经可以做出与软骨基质机械性能类似的梯度支架, 并通过加入特定的生长因子调控干细胞向软骨细胞定向分化^[18-19]。应用软骨组织工程支架治疗生长板损伤的成果显著, 陆续的实验研究结果显示, 基于软骨组织工程技术制备的生物支架能够促进损伤处软骨细胞再生, 促进软骨细胞外基质分泌, 发挥生长板原有功能, 减轻患肢畸形。

该文通过汇总以往软骨组织工程支架治疗生长板损伤的相关研究, 总结了制备支架所用的种子细胞、活性因子和支架材料方面的研究进展, 并预测未来的研究方向。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者在2020年10至11月以“Growth plate, Physis, Physal, Scaffold, Cartilage tissue engineering, 生长板, 骺板, 支架”为关键词, 检索2000至2020年期间PubMed、Web of Science、CNKI和万方数据库中的相关文献。

1.2 入选标准

纳入标准: ①有关软骨组织工程支架治疗生长板损伤的相关研究; ②同一领域中论点、论据可靠的文献。

排除标准: ①陈旧性文章; ②与该文研究目的无关及重

复性研究；③质量较低，证据不足的研究。

1.3 数据提取 先由第一作者与通讯作者分别根据文章标题与摘要剔除重复的文献，再通过文献泛读与精读后得到软骨组织工程技术制备支架来治疗生长板损伤方面的相关文献，然后两人核对纳入的文献，对有争议的文献再由另一位通讯作者决定是否纳入。

1.4 质量评估 经过初检得到研究文献、综述、临床研究、病例报告和论著共 292 篇，首先阅读所有检索文献，并对所有文献的主题和质量进行评估，剔除与该文研究主题无关或重复性的文献，共入选文献 65 篇，见图 1。文献的检索与筛选结果输出均采用文献的引用形式，且保持参考文献的格式一致，文献的引用格式包括作者、题目、期刊名、发表年代、卷数（期数）、页码等。

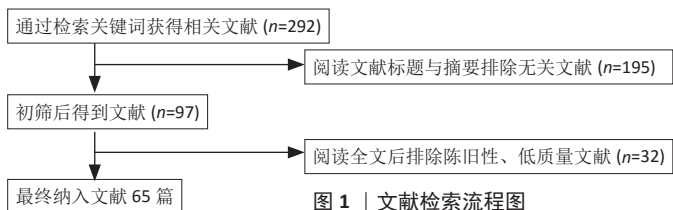


图 1 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 种子细胞 由于受损处的生长板不能提供良好的再生微环境，容易发生骨化和纤维化^[20]，为了达到重塑生长板的目的，需要额外加入细胞用于治疗，因此在应用软骨组织工程技术时种子细胞的选取是一个重要问题，考虑到生长板主要由软骨细胞组成，最常用的两种细胞分别是软骨细胞和具有多向分化潜能的间充质干细胞，见表 1。

表 1 | 软骨组织工程支架治疗生长板损伤相关研究

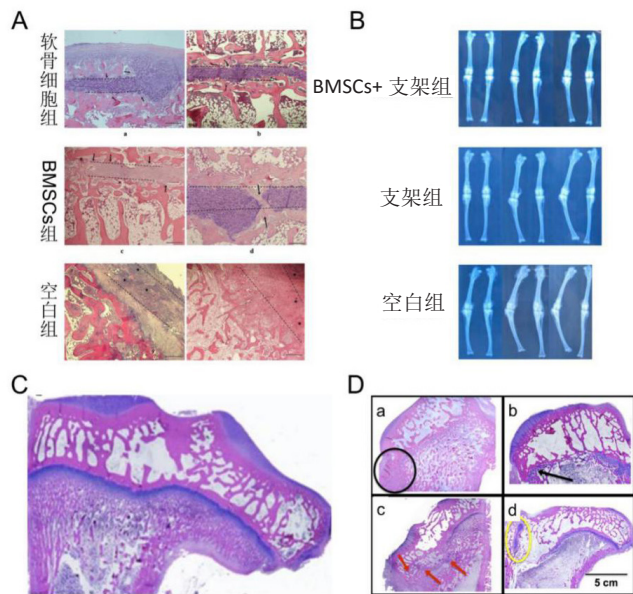
作者	年份	种子细胞	活性物质	支架材料	制备技术	实验动物
GULTEKIN 等 ^[21]	2020	骨髓间充质干细胞或软骨细胞		细胞薄层	细胞培养	家兔
JIANG 等 ^[22]	2020	软骨细胞		脱钙骨基质	脱钙技术	家兔
LI 等 ^[23]	2017	骨髓间充质干细胞		细胞外基质	新型冷冻干燥技术	家兔
SUNDARARAJ 等 ^[24]	2015	骨髓间充质干细胞	胰岛素样生长因子 1	聚乳酸-乙醇酸	盐浸技术	家兔
CLARK 等 ^[25]	2015	骨髓间充质干细胞	胰岛素样生长因子 1	聚乳酸-乙醇酸	盐浸技术	家兔
AZARPIRA 等 ^[26]	2015	骨髓间充质干细胞		壳聚糖	冷冻干燥技术	白化兔子
COLEMAN 等 ^[27]	2013	骨髓间充质干细胞	转化生长因子 β	琼脂糖凝胶	模具	大鼠
LI 等 ^[28]	2013	软骨细胞		海藻酸钠-聚赖氨酸海藻酸钠半透膜	包被技术	家兔
PLANKA 等 ^[29]	2012	骨髓间充质干细胞 + 软骨细胞		I 型胶原 / 壳聚糖	冷冻干燥技术	猪
CHOW 等 ^[30]	2011	软骨细胞			球团培养	家兔
MCCARTY 等 ^[31]	2010	骨髓间充质干细胞	转化生长因子 β	明胶海绵		绵羊
PLANKA 等 ^[32]	2009	骨髓间充质干细胞		I 型胶原 / 壳聚糖	冻干法	猪

2.1.1 间充质干细胞 因为间充质干细胞具有良好的自我更新能力和多向分化潜能，在适当的诱导因子作用下可以分化

为软骨细胞修复软骨组织损伤，是软骨组织工程中最常用的种子细胞^[33]。间充质干细胞可以从多种组织中获得，因此间充质干细胞的来源依然是一个重要的问题。为了评估不同组织来源间充质干细胞的软骨分化潜能，ISOBE 等^[34]选取骨髓、滑液、成人牙髓和脱落乳牙处的间充质干细胞，通过 RT-PCR 检测与软骨分化相关的碱性磷酸酶、II 型胶原和 X 型胶原的表达，结果发现滑液处的间充质干细胞软骨分化性能最好，骨髓来源的间充质干细胞稍次于滑液处间充质干细胞。KHALILIFAR 等^[35]选取家兔骨髓、脂肪和耳朵来源的间充质干细胞，通过体外细胞培养并检测软骨相关分化蛋白基因的表达发现，耳朵来源的间充质干细胞具有最高的软骨分化潜力与增殖率，骨髓来源的次之，脂肪来源的增殖率较高，但软骨分化能力最差。CONTENTIN 等^[36]使用骨形态发生蛋白 2 和转化生长因子 β 作为软骨分化诱导因子，对比体外实验中骨髓和脐血来源的间充质干细胞软骨分化潜能，免疫组化结果显示骨髓来源的细胞可以表达出更高质量的软骨细胞外基质，提示骨髓间充质干细胞更适合应用于软骨组织工程。所以，综合考虑细胞获取的难易程度、增殖和分化潜能，目前实验研究首选的还是骨髓间充质干细胞。

在治疗生长板损伤实验时，骨髓间充质干细胞的表现优异。GULTEKIN 等^[21]将骨髓间充质干细胞细胞薄层植入家兔胫骨近端生长板缺损处，结果发现骨髓间充质干细胞能够有效抑制受损生长板的骨化，并促进长骨继续生长，见图 2A。虽然单纯的骨髓间充质干细胞植入有一定的效果，但是由于生长板损伤处再生微环境较差，治疗效果有限，加入支架和活性物质提供支撑和再生微环境，效果会更好^[6]。AZARPIRA 等^[26]通过切除家兔股骨远端 50% 的生长板进行造模，在壳聚糖支架上加入骨髓间充质干细胞并将复合支架植入缺损处，3 个月后，空白对照组有骨桥形成，提示造模成功；而相比于仅植入壳聚糖支架组，支架与骨髓间充质干细胞细胞结合组的患肢成角畸形明显减轻，显示骨髓间充质干细胞与支架结合能更好地治疗缺损。LI 等^[23]使用生长板细胞外基质制备的支架搭载自体骨髓间充质干细胞植入家兔生长板缺损处，4、8 和 16 周影像学结果显示，对比空白对照组和单纯支架植入组，含有骨髓间充质干细胞的治疗组家兔患肢成角畸形明显减轻，如图 2B。更进一步的研究显示，加入软骨分化诱导因子后，通过定向诱导骨髓间充质干细胞的分化可以更有针对性地治疗软骨类损伤。CLARK 等^[25]通过使用胰岛素样生长因子 1 作为活性物质定向诱导骨髓间充质干细胞的分化，以聚乳酸-乙醇酸支架作为载体，植入家兔生长板骨桥形成处，结果显示相较于空白支架组和胰岛素样生长因子 1 支架组，加入了骨髓间充质干细胞和胰岛素样生长因子 1 的支架组更好地减轻了患肢畸形，并且组织染色分析显示有更多的新生软骨细胞形成，预示着临床应用时在支架和诱导因子的作用下，骨髓间充质干细胞能更好地治愈生长板损伤，见图 2C、D。

2.1.2 软骨细胞 由于生长板的主要组成成分是软骨细胞和



图注：图 A 为软骨细胞与骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 治疗实验，箭头处为生长板缺损部位^[21]；B 为各组术后 4，8，16 周的影像学图片^[23]；C 为正常生长板苏木精 - 伊红染色图片；D 为生长板术后苏木精 - 伊红染色图片，其中 a 为脂肪填充，黑圈处可见有骨组织长入，b 为单纯聚乳酸 - 乙醇酸支架植入组，黑色箭头处可见有软骨生成，c 为含有胰岛素样生长因子 1 的聚乳酸 - 乙醇酸支架组，箭头处可见较多软骨生成，d 为含有骨髓间充质干细胞和胰岛素样生长因子 1 的聚乳酸 - 乙醇酸支架组，黄圈处可见有大量软骨生成 (圆圈处)^[25]

图 2 | 生长板损伤治疗效果

细胞外基质，所以为了更好地模拟原生结构，使用软骨细胞也能达到治疗的目的。因为软骨细胞是已分化细胞，所以在应用软骨细胞进行治疗时首先需要解决的问题就是如何保留其分化状态。一种解决方式是使用三维培养基如琼脂糖、海藻酸钠、合成聚合物凝胶等来培养软骨细胞，CARON 等^[37]通过比较软骨细胞在二维单层培养和三维海藻酸钠微珠培养状态下的基因表达，发现二维培养时软骨细胞丧失了原始分化状态，表现出肥大表型，X 型胶原、Runx-2、骨桥蛋白和碱性磷酸酶相关基因表达水平明显升高，而三维培养时软骨相关基因如 II 型胶原、Sox-9 表达水平较高，证实三维培养有利于维持软骨细胞分化状态。另一种解决方式可以通过在培养基中加入合适的活性物质，如 HAMAMOTO 等^[38]在培养软骨细胞时向培养基中加入骨形态发生蛋白 2 和 TD198946，结果显示这种培养方式能够很好地保持软骨细胞表型，使 II 型胶原、蛋白聚糖、氨基聚糖基因高表达。

以往的实验研究表明，使用软骨细胞治疗生长板损伤具有明显的效果。GULTEKI 等^[21]将软骨细胞薄层植入家兔生长板缺损处，结果显示患肢畸形得到改善，有一定的治疗作用，见图 2A。LI 等^[28]使用海藻酸钠 - 聚赖氨酸海藻酸钠半透膜包裹软骨细胞作为软骨组织工程支架，植入家兔右侧股骨远端生长板缺损处观察 16 周发现，虽然仅植入软骨细胞治疗组的效果优于空白对照组，但是畸形改善效果不如空白支架组，说明仅用软骨细胞治疗效果有限；影像学实验结果显示，软骨细胞与支架结合组家兔患肢成角与长度畸形最小；组织学染色观察发现，软骨细胞与支架结合组在损伤处能看到新

生的软骨细胞呈柱状排列，表明软骨细胞支架能促进生长板软骨再生，抑制骨化。

虽然实验证实软骨细胞可以治疗生长板损伤，但是软骨细胞的获取一般来自髌骨或肋软骨，会造成二次损伤，且软骨细胞是已分化细胞，增殖能力有限，治疗效果不如间充质干细胞^[39-40]。如果将软骨细胞作为生长因子提供者与间充质干细胞一起用于联合治疗时，软骨细胞可以持续分泌转化生长因子 β 等活性因子，促进间充质干细胞的增殖与分化^[41]。PLANKA 等^[29]联合应用间充质干细胞与软骨细胞，通过 I 型胶原 - 壳聚糖支架植入幼猪左侧股骨远端生长板缺损处，术后 16 周的实验结果显示，相比于空白支架组，双细胞治疗组的动物患肢成角畸形明显减轻，长骨继续生长，组织学切片显示生长板损伤处有柱状排列的软骨细胞生成，与正常生长板结构相似，表明间充质干细胞与软骨细胞联合治疗生长板损伤有潜在的临床应用价值。

2.2 活性因子 基于细胞的治疗方法一定程度上会受到损伤部位微环境的影响，而生长因子能够增强细胞的反应能力，诱导其定向分化为所需的细胞谱系，所以在治疗生长板损伤时加入适当的生长因子如转化生长因子 β 、胰岛素样生长因子 1，可以改善损伤处软骨组织的再生微环境。

2.2.1 转化生长因子 β 在软骨细胞中转化生长因子 β 主要通过 SMAD2/3 和 MAPK 信号通路调控细胞外基质的生成，参与软骨组织处的抗炎反应^[42]，并刺激间充质干细胞进行增殖和分化为软骨细胞^[43]。在体内环境中转化生长因子 β 主要有两种存在形式：一种呈结合态，与细胞外基质结合，主要用于储存，占大多数；另一种呈游离态，数量较少，但是发挥主要的作用^[44-45]。转化生长因子 β 是一种短效生长因子，发挥作用后一般会在数分钟内被降解。正因为转化生长因子 β 能很好地诱导软骨定向分化，在制备软骨组织工程支架时一般选用转化生长因子 β 作为活性因子诱导软骨组织的修复。COLEMAN 等^[27]的体外实验在间充质干细胞培养液中加入转化生长因子 β 进行诱导，发现间充质干细胞的成软骨分化相关基因 Sox-9、II 型胶原和蛋白聚糖的表达明显升高，提示体外条件下转化生长因子 β 便显出很好的软骨诱导分化作用。在体内实验中，MCCARTY 等^[31]使用间充质干细胞和转化生长因子 β 并采用明胶海绵作为载体，植入绵羊胫骨近端生长板缺损处，4 周后虽然在缺损处未发现软骨细胞，但是骨桥形成受到了抑制，具有一定的治疗效果。

2.2.2 胰岛素样生长因子 1 在软骨组织中，胰岛素样生长因子 1 对于维持微环境稳态和组织修复起着重要作用。以往的实验研究表明，胰岛素样生长因子 1 既能够促进软骨细胞分泌细胞外基质，也能够抑制软骨细胞的凋亡^[46-47]。为了探究胰岛素样生长因子 1 对于生长板损伤的治疗效果，SUNDARARAJ 等^[24]用聚乳酸 - 乙醇酸支架作为药物缓释载体将胰岛素样生长因子 1 植入家兔生长板缺损处，结果显示该支架可以抑制骨桥形成，在缺损部位虽然排列不规则，但是依然可以观察到新生软骨细胞聚集。在更进一步的实验中，CLARK 等^[25]通

过破坏家兔胫骨近端生长板进行动物造模，植入脂肪组织、聚乳酸-乙醇酸空支架、含有胰岛素样生长因子1的聚乳酸-乙醇酸支架、含有胰岛素样生长因子1和间充质干细胞的聚乳酸-乙醇酸支架来填补缺损，结果发现相较于支架组和脂肪填充组，含有胰岛素样生长因子1的支架组家兔患肢畸形改善更明显，且组织学染色显示缺损处有较多的软骨细胞形成，表明胰岛素样生长因子1本身对生长板损伤就具有治疗作用，见图2D，当然，如果再加上干细胞植入效果会更显著。

2.2.3 其他生长因子 在生长板损伤后的炎症修复过程中还有血管内皮生长因子、骨形态发生蛋白2、骨形态发生蛋白6、成纤维细胞生长因子2等多种生长因子参与^[48]，制备软骨组织工程支架治疗生长板损伤时，除转化生长因子 β 和胰岛素样生长因子1之外，也可以考虑这些生长因子作为活性物质改善损伤修复处的再生微环境。COLEMAN等^[49]使用大鼠骨髓间充质干细胞单层培养，利用转化生长因子 β 作为软骨诱导因子，检测在有和没有成纤维细胞生长因子2的情况下干细胞的软骨分化效果，结果显示在成纤维细胞生长因子作用下，转化生长因子 β 诱导的间充质干细胞产生了更多的软骨组织相关细胞外基质硫酸化糖胺聚糖，表明作为一种联合作用因子，成纤维细胞生长因子2可以增强其他软骨分化诱导因子的作用。至于其他生长因子对于生长板损伤的修复效果，目前还缺乏相关的实验研究证据，有待于进一步探究。

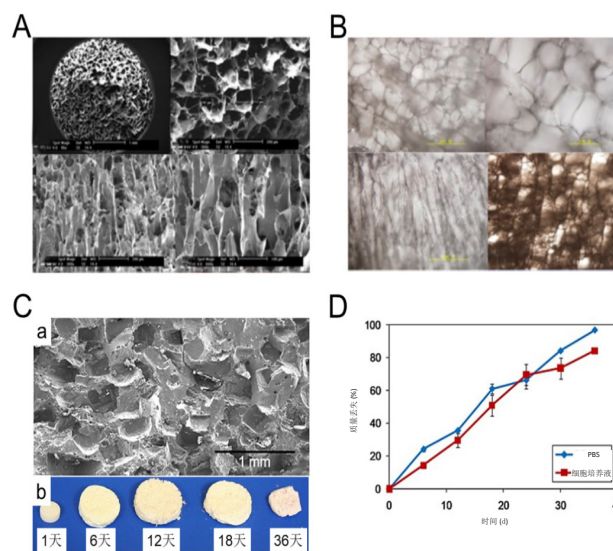
2.3 支架材料 在制备软骨组织工程支架时，选择合适的材料对于治疗结果有很大影响。治疗生长板损伤时，支架材料作为搭载种子细胞和活性因子的物质载体一般需满足以下几个条件：无细胞毒性，无免疫原性，良好的生物相容性，合适的降解速率，互通的孔隙，一定的机械强度。

2.3.1 天然材料 天然材料一般由动物体内分离纯化获得，生物相容性较好，能够为植入细胞提供适宜的再生微环境。最典型的天然材料是生长板处获得的细胞外基质，LI等^[23]将生长板切除分离，经过去细胞化得到主要成分为II型胶原和糖胺聚糖的细胞外基质，再通过冷冻干燥法制备成支架，实验结果证实这种细胞外基质支架具有一定的孔隙结构，见图3A、B，既可以很好地模拟生长板原有结构，也能促进细胞的黏附和生长，在损伤修复过程中发挥重要作用。在另一项研究中，CUNNIFE等^[50]用生长板处的细胞外基质作为支架，体外实验检测其对间充质干细胞分化的影响，在不同的培养条件下，间充质干细胞既能向软骨细胞分化也能向成骨细胞分化，推测原因可能是细胞外基质中含有的骨形态发生蛋白、刺猬蛋白、血管内皮生长因子等多种生长因子在起作用。

除了细胞外基质外，琼脂糖和壳聚糖也被广泛用于制备生长板损伤修复的支架材料。作为一种天然的多糖聚合物，琼脂糖拥有良好的生物降解能力、生物相容性，多用于制成水凝胶在软骨组织工程中发挥着重要作用^[51-52]。当用于生长板修复支架时，琼脂糖与细胞外基质类似，具有较好的吸水性能，能缓释生长因子并促进细胞增殖分化，体外和体内实验均证实琼脂糖支架有利于细胞的黏附、生长和增殖^[29, 53]。

琼脂糖的缺点在于当制成水凝胶后其机械强度较差，不能起到良好的支撑作用，需要与其他强度较大的材料联合使用才行^[54]。壳聚糖是另一种软骨组织工程常用的水凝胶材料，除了良好的生物相容性和可降解性外，它还具有与软骨组织类似的亲水表面，可以促进软骨内透明质酸的合成，有利于软骨修复^[55-57]。在治疗猪生长板损伤实验中，壳聚糖支架很好地搭载了间充质干细胞和软骨细胞，为细胞再生分化提供良好的微环境，有效改善了患肢畸形^[29]。

2.3.2 合成材料 虽然天然生物材料能更好地模拟软骨组织微环境，但是来源有限且制成的支架支撑强度不够，而人工合成的超分子聚合物却能够提供足够的力学强度，并且来源广泛、价格低廉，已被大量应用在软骨组织工程之中^[58-59]。在合成高分子中，聚乳酸-乙醇酸能够在体内相关酶作用下通过正常代谢途径被降解为乳酸和乙醇酸^[60-61]，是美国食品药品监督管理局批准的药物载体，见图3C、D。此外，通过调节聚乳酸-乙醇酸中乳酸和乙醇酸的相对比例还能改变它的机械强度，使其符合软骨组织工程的要求。CLARK等^[25]使用聚乳酸-乙醇酸制成的支架作为假体植入家兔胫骨近端生长板缺损处，通过与临床所用的脂肪填充进行对照研究，发现聚乳酸-乙醇酸支架对于改善家兔的患肢成角畸形和减轻双肢长度差异效果明显优于脂肪，当支架上搭载间充质干细胞和生长因子后还能抑制骨桥长入，促进软骨细胞再生，发挥生长板的正常功能。在制备软骨支架时为了改善聚乳酸-乙醇酸支架周围微环境，一般会加入与软骨基质类似的材料（如琼脂糖^[62]、壳聚糖等^[63]）来提升支架的亲水性并促进细胞黏附。



图注：图A为生长板细胞外基质支架扫描电镜图片；B为生长板细胞外基质支架倒置显微镜图片^[23]；C中所示为聚乳酸-乙醇酸支架，a为扫描电镜图片，b为支架在细胞培养液中的情况；D为聚乳酸-乙醇酸支架在PBS和细胞培养液中的降解速率图^[24]

图3 | 支架材料

3 总结与展望 Summary and prospects

儿童生长板损伤伴有骨桥形成时往往会造成生长纵向生长受限，患肢出现成角畸形，不及时治疗的话后果严重。目前临床治疗主要采用骨桥切除手术并植入填充物，治疗效果并

不令人满意,随着近些年软骨组织工程快速发展,混合着干细胞、活性因子的可降解组织工程支架表现出良好潜能,有望在不远的将来应用于临床生长板缺损的治疗当中。用于治疗生长板损伤的软骨组织工程支架主要由3部分组成:种子细胞、活性物质和载体支架。对于种子细胞,在实验研究中目前应用最广泛,研究最深入的种子细胞是骨髓间充质干细胞,受益于它的增殖性能和多向分化潜能,在合适软骨诱导因子的作用下能够不断扩增,填补生长板缺损,并且持续分化为软骨细胞,形成与正常生长板类似的层柱状结构,达到重塑生长板的目的。但是,如何确定移植后的骨髓间充质干细胞定向分化为生长板特异性的软骨细胞仍然是一个未解决的问题,目前研究中所使用的鉴定方法主要是通过组织切片观察是否生成生长板特异性的层柱状软骨细胞,以及采用免疫组化来检测软骨相关蛋白如II型胶原、软骨蛋白聚糖等的合成分泌情况^[64],来确定骨髓间充质干细胞的分化状态,但这些方法依然存在不足之处,在以后的研究中期待能找到生长板软骨细胞特异性的标记蛋白来明确生长板重塑状态。此外,在已发表的生长板损伤修复相关实验研究中,目前应用的种子细胞主要是骨髓间充质干细胞和软骨细胞,但是考虑到在软骨组织工程中其他种子细胞如胚胎干细胞、诱导多功能干细胞等也被广泛应用,所以,在以后的研究中也需探究其他种子细胞对于生长板损伤的治疗作用。对于活性物质,研究中应用最多的是软骨相关活性因子转化生长因子 β 和胰岛素样生长因子1,且具有较好的效果,但考虑到在生长板发育过程中其他生长因子如骨形态发生蛋白2、刺猬蛋白、甲状旁腺激素相关蛋白、脑钠肽、C型钠尿肽等也起到重要的调节作用^[65],而之前的研究很少应用这些活性物质,因此,在未来的研究中也应该尝试这些生长因子单独或联合应用在软骨组织工程支架上对于生长板损伤修复的治疗效果。除此之外,对于载体支架的制备材料方面,因为支架不仅作为种子细胞和活性因子的搭载方式为干细胞增殖分化提供空间,而且起到支撑体质量和填补缺损的重要作用,所以支架材料不仅要保证无毒无害,也要有一定的机械强度。实验中表现优异的软骨细胞外基质支架虽然很好地模拟了软骨结构,但是不容易获得且价格昂贵,而胶原和壳聚糖等天然生物材料制成的支架则机械强度较低,植入后容易松动变形;与此同时,合成的高分子材料如聚乳酸-乙醇酸、聚己内酯等机械强度虽然较高,但与周围组织的结合强度却不如天然生物材料。所以综上所述,单一材料总有不足之处,要想更好地模拟正常生长板基质结构,达到重塑生长板的目的,选取天然生物材料与合成高分子材料制备的复合型支架也许会是一个更好的办法。然而,在已发表的修复生长板损伤实验研究中,所选用的支架主要还是由单一材料制备而成,而对于复合材料制备支架的治疗效果还缺少相关实验研究证据,所以预测在未来的研究中复合材料支架会得到更为广泛的应用,会有更多的实验来探究复合材料支架在生长板损伤中的治疗效果。

总之,在实验研究中,具有生物活性的软骨组织工程支

架很好地改善了生长板损伤处的再生微环境,恢复了生长板功能,治疗效果相比于临床显著提升,为以后临床生长板损伤的治疗提供了新的方法。但是同时近些年的实验研究成果表明,在治疗生长板损伤时,对于软骨组织工程支架所需要的最合适的种子细胞、生长因子与生物材料还没有定论,目前还处于不断探索阶段,期待未来的实验研究继续深入,争取早日应用于临床解决问题。

作者贡献:所有作者参与文章的设计、实施和评估,通讯作者指导成文,审核论文并提出主要修改意见。

经费支持:该文章接受了“国家自然科学基金(82001971)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

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:该研究遵守《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发稿宗旨。

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

- RACINE HL, SERRAT MA. The Actions of IGF-1 in the Growth Plate and Its Role in Postnatal Bone Elongation. *Curr Osteoporos Rep*. 2020; 18(3):210-227.
- AGIRDIL Y. The growth plate: a physiologic overview. *EFORT Open Rev*. 2020;5(8):498-507.
- MATSUSHITA Y, ONO W, ONO N. Growth plate skeletal stem cells and their transition from cartilage to bone. *Bone*. 2020;136:115359.
- HUNZIKER EB. Elongation of the Long Bones in Humans by the Growth Plates. *Nestle NutrInst Workshop Ser*. 2018;89:13-23.
- MIZUHASHI K, ONO W, MATSUSHITA Y, et al. Resting zone of the growth plate houses a unique class of skeletal stem cells. *Nature*. 2018;563(7730):254-258.
- SHAW N, ERICKSON C, BRYANT SJ, et al. Regenerative Medicine Approaches for the Treatment of Pediatric Physeal Injuries. *Tissue Eng Part B Rev*. 2018;24(2):85-97.
- EID AM, HAFEZ MA. Traumatic injuries of the distal femoral physis. Retrospective study on 151 cases. *Injury*. 2002;33(3):251-255.
- 陈劲松,王中汉,常非,等.多种特殊状态下关节软骨缺损修复的组织工程技术[J]. *中国组织工程研究*,2020,24(8):1272-1279.
- SALTER RB, HARRIS WR. Injuries involving the epiphyseal plate. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83a(11):1753-1753.
- SYURAHBIL AH, MUNAJAT I, MOHD EF, et al. Displaced Physeal and Metaphyseal Fractures of Distal Radius in Children. Can Wire Fixation Achieve Better Outcome at Skeletal Maturity than Cast Alone? *Malays Orthop J*. 2020;14(2):28-38.
- BELLAMY JT, WARD LA, FLETCHER ND. Evaluation of pediatric distal femoral physeal fractures and the factors impacting poor outcome requiring further corrective surgery. *J Pediatr Orthop B*. 2020. doi: 10.1097/BPB.0000000000000733.
- STENROOS A, PUHAKKA J, JALKANEN J, et al. Risk of premature physeal closure in fractures of distal tibia. *J Pediatr Orthop B*. 2020. doi: 10.1097/BPB.0000000000000744.
- SHALABY-RANA E, HINDS TS, DEYE K, et al. Proximal femoral physeal fractures in children: a rare abusive injury. *Pediatr Radiol*. 2020;50(8): 1115-1122.
- BADINA A, VIALLE R, FITOUSSI F, et al. Case reports: Treatment of traumatic triradiate cartilage epiphysiodesis: what is the role of bridge resection? *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(11):3701-3705.
- DAS P, SINGH YP, MANDAL BB, et al. Tissue-derived decellularized extracellular matrices toward cartilage repair and regeneration. *Methods Cell Biol*. 2020;157:185-221.

- [16] UZ U, GUNHAN K, VATANSEVER S, et al. Novel Simple Strategy for Cartilage Tissue Engineering Using Stem Cells and Synthetic Polymer Scaffold. *J Craniofac Surg.* 2019;30(3):940-943.
- [17] CHEN L, LIU J, GUAN M, et al. Growth Factor and Its Polymer Scaffold-Based Delivery System for Cartilage Tissue Engineering. *Int J Nanomedicine.* 2020;15:6097-6111.
- [18] MATAI I, KAUR G, SEYEDSALEHI A, et al. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. *Biomaterials.* 2020;226:119536.
- [19] ZHAO ZY, FAN CJ, CHEN F, et al. Progress in Articular Cartilage Tissue Engineering: A Review on Therapeutic Cells and Macromolecular Scaffolds. *Macromol Biosci.* 2020;20(2):1900278.
- [20] SABHARWAL S, SABHARWAL S. Growth Plate Injuries of the Lower Extremity: Case Examples and Lessons Learned. *Indian J Orthop.* 2018;52(5):462-469.
- [21] GULTEKIN A, AGIRDIL Y, ONCEL DUMAN B, et al. Comparison of mesenchymal stem cell sheets and chondrocyte sheets in a rabbit growth plate injury model. *Turk J Med Sci.* 2020;50(4):1082-1096.
- [22] JIANG F, QIAO F, HU H, et al. Early Closure of Growth Plate Due to Avascular Necrosis of the Femoral Head After Displaced Fracture of the Femoral Neck in Children. *Nanosci Nanotech Lett.* 2020;12(1):34-38.
- [23] LI WC, XU RJ, HUANG JX, et al. Treatment of rabbit growth plate injuries with oriented ECM scaffold and autologous BMSCs. *Sci Rep.* 2017;7:44140.
- [24] SUNDARARAJ SKC, CIEPLY RD, GUPTA G, et al. Treatment of growth plate injury using IGF-I-loaded PLGA scaffolds. *J Tissue Eng Regen Med.* 2015;9(12):E202-E209.
- [25] CLARK A, HILT JZ, MILBRANDT TA, et al. Treating Proximal Tibial Growth Plate Injuries Using Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) Scaffolds. *Biores Open Access.* 2015;4(1):65-74.
- [26] AZARPIRA MR, SHAHCHERAGHI GH, AYATOLLAHI M, et al. Tissue engineering strategy using mesenchymal stem cell-based chitosan scaffolds in growth plate surgery: a preliminary study in rabbits. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015;101(5):601-605.
- [27] COLEMAN RM, SCHWARTZ Z, BOYAN BD, et al. The Therapeutic Effect of Bone Marrow-Derived Stem Cell Implantation After Epiphyseal Plate Injury Is Abrogated by Chondrogenic Predifferentiation. *Tissue Eng Part A.* 2013;19(3-4):475-483.
- [28] LI WC, XU RJ, XUE YL, et al. Treatment of growth plate injury with microencapsulated chondrocytes. *Biotechnol Bioprocess Eng.* 2013;18(4):655-662.
- [29] PLANKA L, SRNEC R, RAUSER P, et al. Nanotechnology and mesenchymal stem cells with chondrocytes in prevention of partial growth plate arrest in pigs. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012;156(2):128-134.
- [30] CHOW SKH, LEE KM, QIN L, et al. Restoration of longitudinal growth by bioengineered cartilage pellet in physal injury is not affected by low intensity pulsed ultrasound. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2011;99(1):36-44.
- [31] MCCARTY RC, XIAN CJ, GRONTHOS S, et al. Application of autologous bone marrow derived mesenchymal stem cells to an ovine model of growth plate cartilage injury. *Open Orthop J.* 2010;4:204-210.
- [32] PLANKA L, STARY D, HLUCILOVA J, et al. Comparison of Preventive and Therapeutic Transplantations of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Healing of the Distal Femoral Growth Plate Cartilage Defects in Miniature Pigs. *Acta Vet Brno.* 2009;78(2):293-U122.
- [33] CHOI JR, YONG KW, CHOI JY. Effects of mechanical loading on human mesenchymal stem cells for cartilage tissue engineering. *J Cell Physiol.* 2018;233(3):1913-1928.
- [34] ISOBE Y, KOYAMA N, NAKAO K, et al. Comparison of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, synovial fluid, adult dental pulp, and exfoliated deciduous tooth pulp. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(1):124-131.
- [35] KHALILIFAR MA, ESLAMINEJAD MB, GHASEMZADEH M, et al. In Vitro and In Vivo Comparison of Different Types of Rabbit Mesenchymal Stem Cells for Cartilage Repair. *Cell J.* 2019;21(2):150-160.
- [36] CONTENTIN R, DEMOOR M, CONCARI M, et al. Comparison of the Chondrogenic Potential of Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow and Umbilical Cord Blood Intended for Cartilage Tissue Engineering. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16(1):126-143.
- [37] CARON MM, EMANS PJ, COOLSEN MM, et al. Redifferentiation of dedifferentiated human articular chondrocytes: comparison of 2D and 3D cultures. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(10):1170-1178.
- [38] HAMAMOTO S, CHIJIMATSU R, SHIMOMURA K, et al. Enhancement of chondrogenic differentiation supplemented by a novel small compound for chondrocyte-based tissue engineering. *J Exp Orthop.* 2020;7(1):10.
- [39] LEE SU, LEE JY, JOO SY, et al. Transplantation of a Scaffold-Free Cartilage Tissue Analogue for the Treatment of Physal Cartilage Injury of the Proximal Tibia in Rabbits. *Yonsei Med J.* 2016;57(2):441-448.
- [40] TOMASZEWSKI R, BOHOSIEWICZ J, GAP A, et al. Autogenous cultured growth plate chondrocyte transplantation in the treatment of physal injury in rabbits. *Bone Joint Res.* 2014;3(11):310-316.
- [41] CHEN MJ, WHITELEY JP, PLEASE CP, et al. Inducing chondrogenesis in MSC/chondrocyte co-cultures using exogenous TGF- β : a mathematical model. *J Theor Biol.* 2018;439:1-13.
- [42] THIELEN NGM, VAN DER KRAAN PM, VAN CAAM APM. TGF β /BMP Signaling Pathway in Cartilage Homeostasis. *Cells.* 2019;8(9):969.
- [43] GRAFE I, ALEXANDER S, PETERSON JR, et al. TGF-beta Family Signaling in Mesenchymal Differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(5):a022202.
- [44] ROTHWEILER R, BASOLI V, DUTTENHOEFER F, et al. Predicting and Promoting Human Bone Marrow MSC Chondrogenesis by Way of TGFbeta Receptor Profiles: Toward Personalized Medicine. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:618.
- [45] WANG W, RIGUEUR D, LYONS KM. TGFbeta as a gatekeeper of BMP action in the developing growth plate. *Bone.* 2020;137:115439.
- [46] CHEN X, ZHANG RH, ZHANG Q, et al. Microtia patients: Auricular chondrocyte ECM is promoted by CGF through IGF-1 activation of the IGF-1R/PI3K/AKT pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234(12):21817-21824.
- [47] HEILIG J, PAULSSON M, ZAUCKE F. Lack of the chondrocyte IGF-I receptor leads to perinatal death and alterations in extracellular matrix protein expression in vitro. *Bone.* 2012;50:S64-S64.
- [48] LUI JC, NILSSON O, BARON J. Recent research on the growth plate: Recent insights into the regulation of the growth plate. *J Mol Endocrinol.* 2014;53(1):T1-T9.
- [49] COLEMAN RM, CASE ND, GULDBERG RE. Hydrogel effects on bone marrow stromal cell response to chondrogenic growth factors. *Biomaterials.* 2007;28(12):2077-2086.
- [50] CUNNIFFE GM, DIAZ-PAYNO PJ, RAMEY JS, et al. Growth plate extracellular matrix-derived scaffolds for large bone defect healing. *Eur Cell Mater.* 2017;33:130-142.
- [51] SINGH YP, BHARDWAJ N, MANDAL BB. Potential of Agarose/Silk Fibroin Blended Hydrogel for in Vitro Cartilage Tissue Engineering. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016;8(33):21236-21249.
- [52] BONHOME-ESPINOSA AB, CAMPOS F, DURAND-HERRERA D, et al. In vitro characterization of a novel magnetic fibrin-agarose hydrogel for cartilage tissue engineering. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020;104:103619.
- [53] CHEN F, HUI JH, CHAN WK, et al. Cultured mesenchymal stem cell transfers in the treatment of partial growth arrest. *J Pediatr Orthop.* 2003;23(4):425-429.
- [54] CAMPOS F, BONHOME-ESPINOSA AB, CHATO-ASTRAIN J, et al. Evaluation of Fibrin-Agarose Tissue-Like Hydrogels Biocompatibility for Tissue Engineering Applications. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:596.
- [55] SHAMEKHI MA, RABIEE A, MIRZADEH H, et al. Fabrication and characterization of hydrothermal cross-linked chitosan porous scaffolds for cartilage tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;80:532-542.
- [56] DEGHAN-BANIANI D, CHEN Y, WANG D, et al. Injectable in situ forming kartogenin-loaded chitosan hydrogel with tunable rheological properties for cartilage tissue engineering. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020;192:111059.
- [57] SADEGHIANMARYAN A, NAGHIEH S, SARDROUD HA, et al. Extrusion-based printing of chitosan scaffolds and their in vitro characterization for cartilage tissue engineering. *Int J Biol Macromol.* 2020;164:3179-3192.
- [58] WEI P, XU Y, GU Y, et al. IGF-1-releasing PLGA nanoparticles modified 3D printed PCL scaffolds for cartilage tissue engineering. *Drug Deliv.* 2020;27(1):1106-1114.
- [59] CHOU SF, WOODROW KA. Relationships between mechanical properties and drug release from electrospun fibers of PCL and PLGA blends. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2017;65:724-733.
- [60] ABID Z, DALSKOV MOSGAARD M, MANFRONI G, et al. Investigation of Mucoadhesion and Degradation of PCL and PLGA Microcontainers for Oral Drug Delivery. *Polymers (Basel).* 2019;11(11):1828.
- [61] MACHATSCHKEK R, LENDLEIN A. Fundamental insights in PLGA degradation from thin film studies. *J Control Release.* 2020;319:276-284.
- [62] STEFANI RM, LEE AJ, TAN AR, et al. Sustained low-dose dexamethasone delivery via a PLGA microsphere-embedded agarose implant for enhanced osteochondral repair. *Acta Biomater.* 2020;102:326-340.
- [63] BOUKARI Y, QUTACHI O, SCURR DJ, et al. A dual-application poly (dl-lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-chitosan composite scaffold for potential use in bone tissue engineering. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2017;28(16):1966-1983.
- [64] 赵守军, 熊文化, 许柯. 细胞因子基因转染的骨髓干细胞复合明胶-硫酸软骨素-透明质酸钠支架修复大鼠骨骺生长板缺损的实验研究[J]. 中医正骨, 2018,30(2):10-15.
- [65] 徐真然, 罗飞宏. 生长板的局部调控新进展[J]. 医学综述, 2018, 24(19):3772-3776.

(责任编辑: GW, ZN, DL)