

无机非金属生物材料在骨肉瘤治疗与伴发骨缺损再生中的应用

牛林^{1,2,3}, 梅钰坤^{1,2}, 邹蕊^{1,2}, 张雨薇^{1,2}, 张翼飞^{1,2}, 郝雅琪^{1,2,3}, 董少杰^{1,2,3}

https://doi.org/10.12307/2023.110

投稿日期: 2022-04-13

采用日期: 2022-05-11

修回日期: 2022-06-02

在线日期: 2022-06-29

中图分类号:

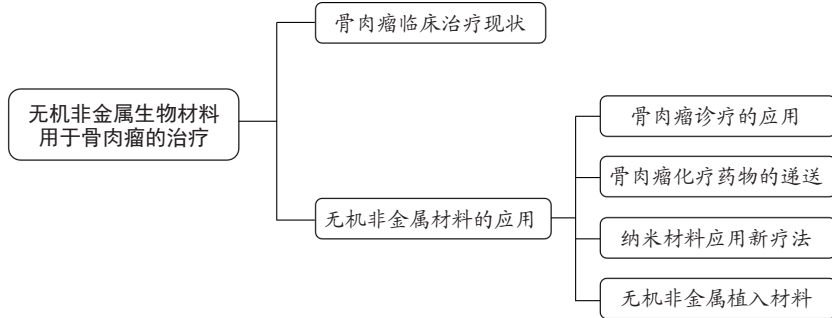
R459.9; R363; R605

文章编号:

2095-4344(2023)21-03368-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 无机非金属生物材料在骨肉瘤治疗中的应用价值



文题释义:

无机非金属生物材料: 包括生物玻璃、生物陶瓷、生物水泥及生物玻璃陶瓷等, 近年来多用于药物递送载体或植入材料, 在骨肉瘤治疗、预防复发、缺损修复方面显示了良好的效果和巨大的潜力。

新兴肿瘤治疗方法: 骨肉瘤传统的治疗方法为手术治疗加术后放疗, 其预后欠佳, 且患者生存质量较差。目前新兴的研究方法主要包括化学动力学疗法、免疫疗法和光热疗法等, 可为临床治疗骨肉瘤提供新思路。

摘要

背景: 骨肉瘤是临床常见的疾病, 近年来将无机非金属生物材料应用于骨肉瘤的治疗成为克服传统治疗瓶颈的新思路。

目的: 阐述目前无机非金属生物材料在骨肉瘤诊治中的应用, 对其目前的研究现状及未来的应用前景进行综述。

方法: 应用计算机检索Web of Science、PubMed和中国知网数据库中涉及无机非金属生物材料用于骨肉瘤诊治相关的研究, 主要检索用于骨肉瘤治疗的无机非金属生物材料的制备、应用、动物细胞实验等的实验文献, 最终纳入69篇文献进行综述分析。

结果与结论: ①无机非金属生物材料具有生物相容性好、理化性质稳定、可生物降解并兼具促成骨功能等优良特征。②无机非金属材料固有的抗断裂性能弱、制备工艺要求高、药物与生物活性分子负载剂量小等不足, 限制了其在承力区骨缺损、需持续可控缓释药物等情形的应用。③目前无机非金属材料在骨肉瘤治疗中被广泛应用于纳米载药平台、生物植入支架以及材料表面涂层等方面, 并通过功能化改性在骨肉瘤的化学动力学治疗、纳米靶向诊治、催化治疗、免疫治疗和肿瘤热疗等新型诊疗策略中显示出良好效果, 但这些研究大多停留在基础实验阶段, 尚缺乏临床试验数据的支持。④改进无机非金属材料制备流程、探索新型功能改性策略并进一步广泛开展临床评价, 已成为将现有基础研究转化为临床实践并促进无机非金属材料持续发展的关键。

关键词: 骨肉瘤; 无机非金属材料; 纳米材料; 肿瘤治疗; 生物相容性; 改性; 骨缺损; 成骨

Application of inorganic nonmetal biomaterials in the treatment of osteosarcoma and the regeneration of tumor-related bone defects

Niu Lin^{1,2,3}, Mei Yukun^{1,2}, Zou Rui^{1,2}, Zhang Yuwei^{1,2}, Zhang Yifei^{1,2}, Hao Yaqi^{1,2,3}, Dong Shaojie^{1,2,3}

¹Key Laboratory of Shaanxi Province for Craniofacial Precision Medicine Research, Hospital of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; ²Clinical Research Center of Shaanxi Province for Dental and Maxillofacial Diseases, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; ³Department of Prosthodontics, Hospital of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Niu Lin, MD, Chief physician, Key Laboratory of Shaanxi Province for Craniofacial Precision Medicine Research, Hospital of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; Clinical Research Center of Shaanxi Province for Dental and Maxillofacial Diseases, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; Department of Prosthodontics, Hospital of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Mei Yukun, Master candidate, Key Laboratory of Shaanxi Province for Craniofacial Precision Medicine Research, Hospital of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; Clinical Research Center of Shaanxi Province for Dental and Maxillofacial Diseases, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Niu Lin and Mei Yukun contributed equally to this article.

¹ 西安交通大学口腔医院, 陕西省颅颌面精准医学研究重点实验室, 陕西省西安市 710004; ² 陕西省牙颌疾病临床研究中心, 陕西省西安市 710004; ³ 西安交通大学口腔医院口腔修复科, 陕西省西安市 710004

第一作者: 牛林, 男, 1978年生, 陕西省韩城市人, 汉族, 2007年四川大学华西口腔医学院毕业, 博士, 主任医师, 研究方向为颌面部生物活性材料。并列第一作者: 梅钰坤, 男, 1996年生, 陕西省临潼市人, 汉族, 西安交通大学在读硕士, 研究方向为生物活性材料在口腔颌面部的应用。

通讯作者: 董少杰, 博士, 助理研究员, 西安交通大学口腔医院, 陕西省颅颌面精准医学研究重点实验室, 陕西省西安市 710004; 陕西省牙颌疾病临床研究中心, 陕西省西安市 710004; 西安交通大学口腔医院口腔修复科, 陕西省西安市 710004

https://orcid.org/0000-0001-5093-0255(牛林); https://orcid.org/0000-0003-4780-7605(梅钰坤); https://orcid.org/0000-0001-6021-3620(董少杰)

基金资助: 国家自然科学基金青年项目(82102221), 项目负责人: 董少杰; 西安交通大学基本科研业务费自由探索与创新-教师类项目(xzy012021069), 项目负责人: 董少杰; 西安市创新能力强基计划-医学研究项目(21YXYJ0123), 项目负责人: 董少杰

引用本文: 牛林, 梅钰坤, 邹蕊, 张雨薇, 张翼飞, 郝雅琪, 董少杰. 无机非金属生物材料在骨肉瘤治疗与伴发骨缺损再生中的应用 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(21):3368-3374.



Corresponding author: Dong Shaojie, MD, Assistant researcher, Key Laboratory of Shaanxi Province for Craniofacial Precision Medicine Research, Hospital of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; Clinical Research Center of Shaanxi Province for Dental and Maxillofacial Diseases, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; Department of Prosthodontics, Hospital of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Abstract

BACKGROUND: Osteosarcoma is a common clinical disease. In recent years, the application of inorganic nonmetal biomaterials in the treatment of osteosarcoma has become a new way to overcome the bottleneck of traditional treatment.

OBJECTIVE: To introduce the application of inorganic nonmetal biomaterials in the diagnosis and treatment of osteosarcoma, and to summarize its current research status and future application prospects.

METHODS: A computer-based online search of Web of Science, PubMed, and CNKI was performed to retrieve articles regarding inorganic nonmetal biomaterials in the diagnosis and treatment of osteosarcoma and mainly retrieve experimental articles on the preparation, application and animal cell experiments of inorganic non-metallic biomaterials for osteosarcoma. Finally, 69 articles were included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Inorganic nonmetal biomaterials have excellent characteristics of good biocompatibility, stable physical and chemical properties, biodegradability and promoting osteogenesis. (2) The inherent shortcomings of inorganic nonmetallic materials, such as weak anti-fracture performance, high preparation process requirements, low loading dose of drugs and bioactive molecules, limit the application in the cases of bone defects in load-bearing areas and controlling drugs releasing. (3) At present, inorganic nonmetal biomaterials such as nano drug loading platform, biological implantation scaffold and material surface coating are widely used in the treatment of osteosarcoma, which realizing new diagnosis and treatment strategies in chemokinetic therapy, nano targeted diagnosis and treatment, catalytic therapy, immunotherapy and tumor hyperthermia through functional modification. However, these researches mostly stay in the basic experimental stage for lacking of the clinical trial data support. (4) Improving the preparation process of inorganic nonmetallic materials, exploring new functional modification strategies and further extensive clinical evaluation are the key to turn the basic research into clinical practice and promote the sustainable development of inorganic nonmetallic materials.

Key words: osteosarcoma; inorganic nonmetal biomaterial; nano materials; oncotherapy; biocompatibility; modification; bone defect; osteogenesis

Funding: National Natural Science Foundation of China (Youth Project), No. 82102221 (to DSJ); Basic Research Funds Free Exploration and Innovation-Teacher Project of Xi'an Jiaotong University, No. xzy012021069 (to DSJ); Xi'an Innovation Capability Strong Foundation Program - Medical Research Project, No. 21YXYJ0123 (to DSJ)

How to cite this article: NIU L, MEI YK, ZOU R, ZHANG YW, ZHANG YF, HAO YQ, DONG SJ. Application of inorganic nonmetal biomaterials in the treatment of osteosarcoma and the regeneration of tumor-related bone defects. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(21):3368-3374.

0 引言 Introduction

骨肉瘤是一类多发生于青少年群体的恶性肿瘤，其发病率可达到11/100 000，导致全球每年约340万人面临健康威胁^[1-5]。作为来源于间充质成骨细胞的高度侵袭性肿瘤，多起源于股骨远端、胫骨近端和肱骨近端并向骨髓端侵袭，常引起患者截肢甚至死亡。现阶段骨肉瘤患者的5年生存率约为60%，其中40%可发生远端转移，进一步将其2年生存率降低至15%-20%，严重危害人类健康^[6-7]。手术-化疗联合治疗方案的使用一定程度上提高了治疗效果，但由于骨肉瘤对化疗药物的耐受性、药物靶向能力低和药物的全身毒性，当前骨肉瘤的治疗达到了瓶颈^[8-9]。鉴于此，包括射频、微波及激光等治疗手段在内的区域热疗策略得到关注，可适用于不同症状的骨肉瘤保守治疗，但存在治疗范围不精确、临界组织烧伤、肿瘤消融不完全及空穴形成等风险，限制了在临床的广泛应用^[10]，见图1。



图1 | 现有骨肉瘤治疗方法存在的缺陷

纳米靶向治疗、催化治疗、免疫治疗和肿瘤热疗等新的治疗理念和策略，在近年来发展迅速，显示出了良好的治疗效果^[11-12]。纳米材料由于表面电子能级(费米面)的变化，具有独特的表面效应、量子尺寸效应和体积效应等特性，基于无机非金属材料设计的纳米材料在骨肉瘤的药物靶向递送、光热/磁热治疗、催化治疗和免疫治疗等方面具有巨大的优势和潜力。然而，骨肉瘤对骨质的破坏或者切除手术通常会遗留较大的骨缺损并超过自愈范围，需要植入物引导骨组织再生并修复缺损部位。无机非金属材料植入材料，包括生物玻璃、生物陶瓷、生物

水泥及生物玻璃陶瓷等，在体内化学稳定性高，组织相容性好，抗压强度高，可为骨缺损部位细胞提供适宜的三维环境，有利于细胞黏附增殖，可促进缺损部位新骨形成，设计兼具肿瘤治疗和促进成骨能力的支架将是解决当前骨肉瘤治疗困境的关键。

基于无机非金属材料开发的纳米材料和植入材料，在骨肉瘤治疗、预防复发及缺损修复方面显示了良好的效果和巨大的潜力，文章将从骨肉瘤的治疗现状，具有骨肉瘤治疗、修复效果的无机非金属材料植入材料的应用研究等方面作出概述，并期望为新型骨肉瘤治疗体系的设计提供借鉴和启发。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2022年1-3月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 检索各数据库自建库以来至2022年3月发表的相关文献。

1.1.3 检索数据库 主要包括 Web of Science, PubMed 以及中国知网数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为“osteosarcoma, scaffold, Nanomaterials, bioceramics, 3D printing, Drug delivery implant, Individualized treatment, Controlled release, Local chemotherapy, photothermal therapy, Inorganic Non-metallic Materials Engineering, immunotherapy, bone regeneration”，中文检索词为“骨肉瘤、无机非金属材料、支架、纳米材料、药物缓释”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著和综述。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 中英文数据库检索策略见图2。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 纳入涉及无机非金属材料用于骨肉瘤治疗的相关研究，涉及无机非金属材料纳米材料的药物递送及骨肉瘤治疗的相关研究，以及这些文献中的部分参考文献。

1.2.2 排除标准 排除与文章研究目的相关程度较低的文献、重复文献及无法获取全文的文献。

Web of Science 数据库	
#1 TS=(osteosarcoma)	#9 TS=(photothermal therapy)
#2 TS=(scaffold)	#10 TS=(Local chemotherapy)
#3 TS=(Nanomaterials)	#11 #1 AND #2
#4 TS=(bioceramics)	#12 #1 AND #3
#5 TS=(3D printing)	#13 #1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#6 TS=(Drug delivery implant)	#14 #1 AND #2 AND #8
#7 TS=(Individualized treatment)	#15 #1 AND #2 AND #9
#8 TS=(Controlled release)	#16 #1 AND #2 AND #10

PudMed 数据库	
#1 osteosarcoma [Title/Abstract]	#1 骨肉瘤
#2 scaffold [Title/Abstract]	#2 无机非金属材料
#3 Local chemotherapy [Title/Abstract]	#3 支架
#4 Nanomaterials [Title/Abstract]	#4 纳米材料
#5 Controlled release [Title/Abstract]	#5 药物缓释
#6 #1 AND #2	#6 #1 in 摘要
#7 #1 AND #3 AND #4	#7 #2 in 摘要
#8 #1 AND #4 AND #5	#8 #4 in 摘要
	#9 #6 AND #7

图 2 | 中英文数据库检索策略图

1.3 文献质量评估 下载文献原文后仔细阅读，排除与文章相关度较差的文献，最终纳入 278 篇文献，主要包括在无机非金属材料用于骨肉瘤治疗的相关文献，包括多篇发表于《ADVANCED MATERIALS》(IF=30.849) 和《ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS》(IF=18.808) 杂志的高质量文献。

1.4 数据的提取 首先根据检索结果共检索文献 278 篇，阅读题目摘要后排除部分与文章研究目的相关性较低的文章，最终纳入 69 篇文献，其中英文文献 66 篇，中文文献 3 篇，见图 3。

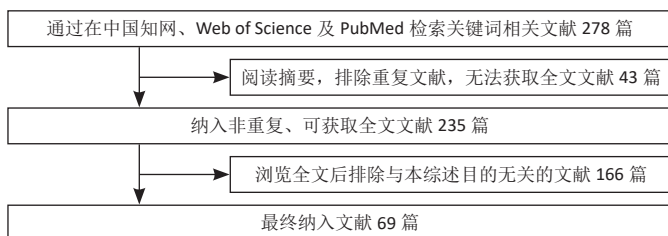


图 3 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 无机非金属材料在骨肉瘤研究中的应用概述 目前无机非金属材料在骨肉瘤治疗与伴发骨缺损再生中的主要研究方向多以“一材多用”展开，如利用无机非金属材料进行诊断与肿瘤治疗，可在治疗的同时进一步明确诊断并准确掌握骨肉瘤的病情变化；利用无机非金属材料进行多种方法协同治疗，利用近红外激光照射材料，使其产生光热效应的同时其构象也发生改变，以此释放内部携带的化学药物，同时实现光热疗法加化学动力学疗法，又例如使用羟基磷灰石及过氧化钙等生物活性材料，在实现肿瘤消融的同时可促进局部病灶区域的骨再生，同步实现肿瘤消融与缺损骨组织的修复，达到令人满意的治疗效果^[12-16]，见表 1。

2.2 骨肉瘤临床治疗研究现状 骨肉瘤侵袭性强，界限不明确，易发生早期转移和扩散^[17]。1970 年前，骨肉瘤的治疗多以手术切除为主，复发率高，患者预后差。在 1970-1980 年，手术-化疗联合应用的治疗方案开始兴起，顺铂、阿霉素、甲氨蝶呤等治疗骨肉瘤的一线化疗药物的广泛应用，使骨肉瘤患者的 5 年生存率出现明显提升^[8, 18-19]。随着医学进步，骨肉瘤的治疗

表 1 | 无机非金属生物材料在骨肉瘤治疗中的主要研究汇总

第一作者	发表年份	主要成果及贡献
CHEN ^[12]	2021	开发了新一代重组蛋白基纳米药物载体，可有效地装载和传递疏水性前药醛固酮素，其抗肿瘤作用显著
HE ^[14]	2021	设计了用于荧光和光声双模态成像的近红外光触发 Fe ²⁺ 释放的材料体系，可保护 Fe ²⁺ 活性，近红外激光使材料构象发生改变释放 Fe ²⁺ ，利用类芬顿响应实现肿瘤消融
CHU ^[15]	2020	开发了一种活性氧响应的喜树碱前体药物传递系统，可防止体循环过程中的药物泄漏，并使 2 种药物在体内的分布同步，产生的荧光信号有助于精确跟踪和定位肿瘤部位
DONG ^[16]	2020	通过将过氧化钙 (CaO ₂) 和氧化铁 (Fe ₂ O ₃) 纳米粒子共加载到 3D 打印的镁黄长石支架 (AKT-Fe ₂ O ₃ -CaO ₂) 中，构建了一种多功能“一体化”生物材料平台
LIU ^[13]	2022	以纳米级羟基磷灰石作为载体，将阿霉素携带至病灶处，释放的阿霉素在线粒体中积累，导致细胞饥饿，减少迁移并最终凋亡

方式也在不断改进，局部根治性切除手术和辅助化学治疗相结合是现阶段治疗效果比较好的方案。具体方法包括前期化学治疗、中期局部外科切除病变和后期辅助化学治疗，其中化学治疗是重要一步。骨肉瘤细胞对化疗药物的敏感度也被证实为重要的预后影响因素。有研究发现，放疗与化疗联合应用，化疗药物可增强骨肉瘤的放疗敏感性，具有一定的协同效果。目前各种放射增敏疗法的临床应用进一步提高了放疗效果。OGAWA 等^[20]应用 KORTUC II (照射部位覆盖一层 H₂O₂ 纱布) 治疗骨肉瘤，有效地缓解无法手术切除患者的临床症状。此外，质子治疗和重离子治疗也用于骨肉瘤的治疗。BLATTMANN 等^[21]联合质子治疗和重离子连续治疗，对正常组织损伤小，同时可获得较好的预后。由于骨肉瘤对射线不敏感，因此单纯的放疗仅应用于难以切除骨肉瘤的姑息控制、术后病灶的清除和缓解全身转移患者的痛苦，并非骨肉瘤治疗的常规方案。

由于骨肉瘤细胞对化疗药物存在耐药性，现阶段的化学治疗方法出现瓶颈，难以突破平台效应，存活率相比于 20 世纪 90 年代并没有显著提高。另外，全身化疗存在诸多问题，如药物靶向效率低，全身毒副作用明显等。骨肉瘤的化疗耐药性问题使化疗药物的有效性不断弱化，超过 1/3 的恶化与复发与耐药性有关。此外，当前的治疗方案要求完全彻底切除或扩大切除肿瘤区域，且仍有 2%-7% 的复发率；术后大段骨缺损的修复也是骨肉瘤治疗需要解决的问题。因此，新的治疗手段引起研究者重视，例如开发新型纳米药物递送系统，产生过高热、活性氧或免疫反应实现骨肉瘤治疗，构建兼具肿瘤治疗、防止复发和骨组织再生功能的多功能植入材料等，显示出良好的治疗效果和极大的应用潜力，其中，无机非金属材料被广泛用于构建新型纳米材料和多功能植入材料^[22]，在开发新型骨肉瘤治疗策略中扮演了重要角色。如何构建集肿瘤消融、防止复发及促进骨修复与一体治疗手段，将成为骨肉瘤治疗研究领域的热点之一^[23-30]。目前骨肉瘤治疗相关研究成果见表 2。

2.3 无机非金属纳米材料在骨肉瘤治疗与修复的应用

2.3.1 在骨肉瘤早期诊断的应用 骨肉瘤是一类侵袭性强、易发生早期转移的恶性肿瘤，骨肉瘤患者发生早期转移后，5 年生存率可降至 20% 以下^[31-32]。骨肉瘤治疗的困境亟待新型诊疗策略的出现，而实现早期、准确的诊断，是提高其治愈率的重要途径之一。纳米材料技术的发展，为肿瘤治疗带来新的机遇，纳米材料的理化特性在药物靶向递送、光热/磁热治疗、光动力治疗、催化治疗和免疫治疗等方面具有独特的优势。常规的肿瘤影像检测技术中，核磁共振易受骨基质内钙元素干扰，正电子放射断层造影术分辨率低，不适于骨肉瘤的诊断^[33]。目前，临床上对于骨肉瘤的诊断主要依靠 CT 进行，而 CT 技术仍存在

表 2 | 骨肉瘤治疗相关研究汇总

治疗 方法	主要途径	作用机制
手术 治疗	扩大切除, 避免复发 ^[23]	最常见的治疗方法,但可能由于手术应激,导致缺血再灌注损伤、交感神经系统激活、内分泌和代谢变化、急性和慢性炎症以及体内免疫抑制,从而促进肿瘤转移
化学 药物	甲氨蝶呤 ^[24-25]	甲氨蝶呤联合亚叶酸钙、阿霉素、顺铂、异环磷酰胺和依托泊苷,但下列副反应明显:包括肾衰竭、黏膜炎、肝毒性、肺毒性和神经毒性
	阿霉素 ^[19, 26]	抑制肿瘤细胞 DNA 和 RNA 的合成。尽管阿霉素对患者的生存有良好的效果,但对患者也有严重的影响,如心肌病、症状性心脏毒性、一过性心电图异常、脱发和骨髓抑制
	顺铂 ^[27]	肿瘤细胞 DNA 合成受阻, DNA 损伤, 阻断细胞分裂活动, 进一步促进细胞死亡。有副反应, 如急性和慢性肾功能衰竭、周围神经病变、耳毒性、低镁血症、胃肠紊乱和出血
	异环磷酰胺 ^[28]	抑制 DNA 合成和蛋白质翻译。有显著的副反应, 如出血性膀胱炎、急性肾损伤、范可尼综合征、间质性肾炎、肾小球疾病和脑病
无机 非金 属	药物靶向递 送 ^[29]	以无机非金属材料作为药物载体, 提高药物利用效能, 延长药物代谢时间, 减少毒副作用
属生 物材 料	光热/磁热 治疗 ^[30]	近红外激光进行局部照射, 材料进行光热转化, 局部产热以杀灭肿瘤细胞
	化学动力学 治疗 ^[14]	通过金属离子介导的类芬顿反应催化过氧化氢产生羟基自由基来实现对肿瘤的杀伤作用

易受高密度骨皮质干扰, 难以区分肿瘤与正常组织的不足^[34]。因此, 开发新一代对比剂, 提高 CT 显影分辨率, 是提高骨肉瘤的影像检测能力乃至最终治疗效果的关键之一。

纳米肿瘤诊疗材料, 是指针对特定肿瘤微环境或细胞特性而设计、构建的兼具诊断与治疗作用, 并具有良好生物相容性的多功能纳米复合材料。理想的肿瘤诊疗材料应当能够精确、快速富集在目标区域, 准确显示疾病的生化和形态特征, 而且可在肿瘤组织达到有效浓度而不损害健康的器官, 可被从体内清除或被清除生物降解为安全无毒性物质, 可满足对人体安全的要求^[35]。无机非金属材料, 生物安全性较好, 可在体内降解, 在骨肉瘤诊疗应用中具有较大潜力。另外, YANG 等^[36]发现, 叶酸受体 α 在骨肉瘤细胞表面具有较高的表达水平, 为骨肉瘤纳米诊疗材料的开发提供了新的靶点。

在此基础上, CIPRESTE 等^[37]通过掺杂钆元素, 制备了具有超顺磁性质、并利用叶酸表面改性的羟基磷灰石纳米棒 (hydroxyapatite gadolinium-nanorods, HA-Gd)。由于羟基磷灰石自身具有良好的骨亲和性和叶酸的靶向能力, HA-Gd 可作为良好的骨肉瘤对比剂。此外, 合成的 HA-Gd 具有多孔结构, 在负载化疗药、放疗增敏剂或荧光标记材料等方面具有很好的潜力。该课题组进一步合成了掺杂放射性同位素 ^{64}Cu 的纳米羟基磷灰石复合材料, 证实了其设想的可行性。LU 等^[38]利用介孔二氧化硅包裹硫化铋和阿霉素, 并通过偶联骨肉瘤靶向多肽, 构建了多功能复合材料体系, 具有良好的 CT 影像增强和肿瘤治疗效果。IMANI 等^[39]构建了掺杂钛元素的 TiO_2 纳米珠, 获得了具有光学成像、核磁共振显影增强和活性氧产生能力, 兼具肿瘤诊断与治疗功能的多功能纳米材料体系, 并在骨肉瘤的检测和治疗中取得了良好的效果, 为今后无机非金属材料在骨肉瘤诊疗一体化的开发和应用提供了新的思路。

2.3.2 在骨肉瘤化疗药物递送的应用 骨肉瘤侵袭转移能力强, 手术切除后易复发, 因而临床上通常将化疗作为重要的术后辅助治疗手段之一。传统化疗药物治疗骨肉瘤, 有全身毒性明显、肿瘤富集效果差、存在抗药性问题。口服的常规化疗药物主要是多柔比星、甲氨蝶呤、顺铂及异环磷酰胺等, 但在实际应用过程中, 这些药物可能存在体内利用效能低、药物代谢时间短、不可避免的毒副作用等问题^[40-41]。

过去的研究中, 主要将研究重点放在如何提高纳米材料的载药效率及纳米材料自身的生物相容性上。如 CHEN 等^[29]曾利用聚乳酸-羟基乙酸共聚物-葡聚糖聚合物纳米颗粒来进行载药, 材料自身具有良好的生物相容性、载药效率较高且血液中药物代谢时间较长。而目前研究则更偏向于增强药物靶向性, 降低药物对于正常组织的毒副作用。利用肿瘤与正常组织之间 pH 值、谷胱甘肽浓度和活性氧水平等的差异, 设计并利用不同的纳米材料载药, 以达到加强药物靶向性的目的。WANG 等^[42]研发出高分子纳米药物用于骨肉瘤的化学药物治疗, 以重组蛋白作为醛基阿霉素的有效载体, 可降低药物的心脏毒性, 提高药物的利用率。该重组药物半衰期明显长于游离药物单体, 并表现出优异的长效抗肿瘤治疗效果, 可作为一种积极的替代药物递送方法。

目前, 除了全身应用化疗药物外, 还有研究专注于如何在局部应用化疗药物杀灭肿瘤, 并减少全身用药带来的副反应。GHOSH^[43]等利用纳米羟基磷灰石作为药物的载体, 并用抗癌药物如阿霉素和聚乙烯醇聚合物包裹, 利用 MTT 法检测发现其对骨肉瘤细胞 (MG 63) 的显著细胞毒性, 其对肿瘤的杀灭效果显著。LIU 等^[43]利用羟基磷灰石同阿霉素进行可逆性结合, 制备出纳米级的功能性羟基磷灰石颗粒, 其通过局部应用于病灶区域, 进入肿瘤细胞的溶酶体中。在酸性环境下, 羟基磷灰石与阿霉素的结合被破坏, 释放的阿霉素在线粒体中积累, 导致细胞饥饿, 减少迁移和凋亡; 其在骨肉瘤模型小鼠上进行进一步验证, 发现通过羟基磷灰石颗粒局部传递阿霉素比传统应用阿霉素具有更强的肿瘤根除效果。即除了系统性化疗外, 辅助羟基磷灰石可以作为细胞内传递阿霉素的载体, 以预防骨肉瘤手术切除后的肿瘤复发。

综上, 将化疗药物与纳米载体结合, 特异性结合肿瘤细胞的抗体、多肽或肿瘤微环境特有靶向分子, 或利用纳米材料的肿瘤富集 (enhanced permeability and retention effect, EPR) 效应、表面电荷吸附, 或者局部应用缓释药物, 能够实现化疗药物的高浓度富集, 增强肿瘤细胞内吞、减少药物从细胞排出, 降低全身不良反应, 可期望获得更强的化疗效果。

2.3.3 在骨肉瘤新型疗法的应用 除了利用传统的化疗药物作为肿瘤治疗效应物之外, 亦可通过金属离子介导的类芬顿反应催化过氧化氢产生羟基自由基来实现对肿瘤的杀伤作用, 这一新兴的肿瘤治疗方法称为化学动力学疗法。HE 等^[14]设计和开发了一种用于双模成像同时兼具光热响应作用的近红外光触发纳米材料递送系统, 通过在肿瘤部位外加近红外激光照射可引发纳米合成材料 LET-6 的构象发生改变以释放内部存储的 Fe^{2+} 离子, 在特定部位通过催化类芬顿反应产生羟基自由基杀灭骨肉瘤细胞, 并在 U87MG 荷瘤小鼠模型中有显著的治疗作用。CHU 等^[15]利用喜树碱前体药物传递系统, 将喜树碱和光敏剂邻苯二酚-a 同时偶联到同一聚乙二醇甲基醚上, 在局部进行近红外激光照射即可在局部区域可控、按需释放喜树碱介导的化疗反应和邻苯二酚-a 分子介导的光动力反应, 增强了对肿瘤生长的抑制。

此外光热疗法也被认为是治愈恶性肿瘤的一种有效策略, 具有特异性高、侵袭性小及见效快等优点。WANG 等^[30]通过利用咪唑菁绿-L-精氨酸与介孔多巴胺和羟基磷灰石进行结合, 得到具有核壳和介孔结构的多功能纳米颗粒, 将其注射在肿瘤原位并通过近红外激光照射, 即可同时产热并产生活性氧, 并可进一步诱导 L-精氨酸催化释放一氧化氮气体。该纳米复合材料具有较大的比表面积、良好的吸附性能、高负载效率和良好的一氧化氮催化释放能力, 并通过整合光热疗法和气体疗法协同实现了 MG-63 骨肉瘤细胞的体外消融。

2.3.4 兼顾骨肉瘤治疗与缺损修复 由于骨肉瘤多伴有组织缺损且通常超出机体自愈范围,如何在消融肿瘤的过程中利用无机非金属材料的理化特性同步促进缺损区域的修复,实现“一材多用”,是目前的研究热点之一。LIU等^[44]利用羟基磷灰石、牛血清白蛋白和紫杉醇合成三元纳米生物材料-抗肿瘤药物复合物,可在肿瘤原位进行注射,具有明显的抗癌作用和缓释作用,并能有效抑制肿瘤的增殖和转移,其中羟基磷灰石更可进一步诱导成骨分化。应用该药物可作为骨肉瘤术后辅助治疗与诱导骨组织再生的有效治疗方法。TAN等^[45]设计了一种含有姜黄素微球的甲基纤维素水凝胶,姜黄素微球具有良好的光热转化效能,可用于光热治疗。在体外实验中,热疗和姜黄素对骨肉瘤细胞显示出明显的杀灭作用,同时姜黄素的缓释促进了碱性磷酸酶的表达和骨髓间充质干细胞的钙沉积;而在动物实验中,在肿瘤原位注射水凝胶后,808 nm激光照射下,在5 min内产生局部热疗(相当于51℃),以消融肿瘤;同时,热加速的姜黄素释放和热增加的细胞膜通透性导致肿瘤细胞的凋亡;光热共化疗组在治疗后第2天开始成功抑制肿瘤生长。之后,由于姜黄素的缓释作用,进一步促进了骨重建。

上述研究初步证实了无机非金属材料的多功能性,体现了其用于骨肉瘤同步治疗与修复的性能优势,为构建兼顾骨肉瘤治疗与缺损修复的新型材料体系的设计与应用提供了良好的基础。

2.4 无机非金属植入材料在骨肉瘤治疗与修复的应用 尽管上述无机非金属纳米材料在骨肉瘤的诊疗与修复的研究已经显示了良好的效果,然而有研究证实,进入血液的纳米材料除了小部分可以通过血管渗透作用进入肿瘤组织之外,大部分则进入机体主要器官并富集^[46]。另外,其长期安全性尚需全面评估,以及较低的治疗效率、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^[47-49]。因此,肿瘤的局部治疗越来越受到重视。无机非金属植入材料相容性好,机械强度高,治疗位置精确、效率高,同时兼具促进细胞黏附、迁移、增殖、分化以及引导组织再生的能力。

通过在支架负载具有肿瘤治疗能力的药物或材料,可实现微观尺寸向宏观尺寸的转变,提高了治疗效率,避免了全身毒性,在肿瘤诊疗领域展现出极大潜力。

2.4.1 在药物局部递送与修复的应用 可植入式给药系统作为局部给药的一种方式,可在减少全身药物暴露的同时,在目标部位富集高浓度的药物,优于常规给药方法如口服、静脉给药等方法^[50]。该策略允许抗癌药物在几周几个月甚至几年的时间里持续在局部释放,从而最大限度地减少不良反应,提高药物的利用率^[51]。WANG等^[52]设计了一种聚L-乳酸植入物作为抗癌药物的特殊载体,其具有优异的载药效能、良好的生物降解性、可靠的生物安全性,发现在此聚L-乳酸植入物的辅助下的局部化疗显示出优于传统化疗的抗骨肉瘤功效。三维打印给药系统可以同时实现骨肉瘤治疗中的个体化局部化疗、多种药物给药、长期可持续药物释放,且不需要再次进行手术。LIU等^[53]使用硫酸钙/羟基磷灰石生物材料作为阿霉素的局部给药载体,在局部、持续和受控递送阿霉素以辅助化疗骨肉瘤。值得注意的是,分别在体外环境中进行药物释放研究发现:在生理pH 7.4和酸性(pH 5)环境下,该系统分别有近28%和36%的负载药物在4周内释放,大约63%的药物在体内4周后释放;同时,该载体系统本身的羟基磷灰石将有助于外科手术切除后骨缺损的再生;通过在病灶局部释放阿霉素,可以增强原发性肿瘤对新辅助化疗的反应,且不会导致全身毒性增加。此外,利用可注射水凝胶载药进行局部治疗也成为可靠的治疗选项。YOON等^[54]设计了将阿霉素和顺铂负载于可注射可见光固化水凝胶给药系

统,在骨肉瘤治疗中显示出临床应用的良好潜力。

因此,在无机非金属材料的基础上结合高分子支架、水凝胶等复合材料体系,可实现长期、缓释局部给药,可避免多药耐药性和血液循环障碍,将抗癌药物输送到癌症组织,并通过联合化疗将耐药性降低、提高化疗效果。上述复合材料的设计开发与研究评价,可为改善无机非金属材料的药物负载、缓释能力提供新的思路。

2.4.2 在骨肉瘤新型消融疗法与修复策略中的应用 3D打印技术是一种新兴的增材制造技术,可通过该技术构建无机非金属支架等可植入材料。在3D打印技术不断发展的基础上,有学者尝试在3D打印生物玻璃支架表面负载二维黑磷纳米片,成功构建了兼具光热及骨缺损修复功能的材料体系,获得了良好的肿瘤光热消融和颅骨缺损修复效果。在β-磷酸三钙表面使用氧化石墨烯涂覆,也可以获得良好的肿瘤光热消融效果,并赋予材料更明显的促成骨能力。受此启发,该课题组曾在早期研究中探索应用磁热治疗骨肉瘤方案,通过将过CaO₂和Fe₃O₄纳米材料同步负载到3D打印的镁黄长石支架中,构建了一种多功能“一体化”生物材料平台,利用Fe₃O₄超顺磁纳米材料在高频交变磁场内产生的磁热效应进行肿瘤治疗^[16]。由于高频交变磁场具有较高的组织穿透能力、与生物组织不发生相互作用,使得其更适用于骨肿瘤等深部器官肿瘤的治疗。此外,Fe₃O₄能够在酸性环境下催化肿瘤内富集的过氧化氢,通过“类芬顿”反应产生活性氧,可被用于肿瘤的化学动力学治疗。为进一步克服肿瘤内低浓度H₂O₂难以产生足量活性氧、术后遗留超出自愈范围的骨缺损等问题,将过氧化氢的“储备库”CaO₂在3D打印镁黄长石表面与Fe₃O₄共同负载,实现了良好的磁热性能和化学动力学性能,能够有效杀伤肿瘤细胞并抑制体内肿瘤的生长。CaO₂同时释放钙元素,从而促进成骨细胞的增殖、成骨分化,并促进体内骨缺损的修复,证明功能改性的3D打印支架能够同步实现骨肉瘤的高效治疗与骨缺损的快速修复。此外,亦有研究将5-氟尿嘧啶均匀涂覆至磷酸钙骨水泥支架,改性后的支架材料显示出良好的骨肿瘤治疗效果,可用作个性化医疗的骨移植材料^[55]。

通过在无机非金属植入材料表面涂覆药物、光热及磁热分子等方式,将其功能改性并用于肿瘤局部治疗时范围精确、效率较高,同时兼具促进成骨分化以及引导组织修复再生的能力。作为骨肉瘤术后缺损修复及辅助化疗的解决方案,在无机非金属支架负载具有肿瘤治疗能力的效应分子,实现微观向宏观的转变并进一步提高治疗效率,避免传统给药形式引起的全身副作用,将在骨肉瘤的诊疗中展现出极大价值。

3 讨论 Discussion

3.1 既往他人该领域研究的贡献和存在的问题 近些年来,在无机非金属材料体系等方面,已经取得了较大的进展,基于无机非金属生物材料开发的纳米材料或植入材料,在骨肉瘤治疗、预防复发及缺损修复方面显示了良好的效果和巨大的潜力,为临床上进一步改善骨肉瘤治疗序列、提高治疗效果、改善患者生存质量奠定了基础。然而,无机非金属材料固有的抗断裂性能弱、制备工艺要求高、药物与生物活性分子负载剂量小等不足,限制了其在承力区骨缺损、需持续可控缓释药物等情形中的应用。此外,这些研究常停留在基础实验如细胞实验或动物实验阶段,如何推动这些研究成果的临床应用及成果转化成为亟待解决的问题。吕奇等^[56]曾就无机非金属材料用于恶性肿瘤切除后骨缺损的修复进行过综述,但目前在无机非金属材料“一材多用”、实现骨肉瘤消融及缺损修复方面的综述鲜有发表。文章旨在通

过对此方面现有进展进行进一步综述,以给未来研究者提供更多科研思路。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 目前,针对无机非金属材料实现骨肉瘤消融及缺损修复的综述仍然较少,文章旨在通过对此方面的现有进展进行综述,以给后来研究者提供更多科研思路。文章主要论述了无机非金属材料或植入材料在骨肉瘤治疗、预防复发及缺损修复方面显示出的良好效果和巨大潜力,同时也对各类材料的优缺点和适用范围进行了讨论,并对后续的研究方向进行了展望。

在早期研究中,大多数的给药系统载药效能较为局限,只有不超过5%-10%的全身注射药物被递送到靶向肿瘤部位^[57]。基于2020年CHENG等^[47]进行Meta分析的结果来看,其使用基于生理的药物代谢动力学模型分析了376个数据集,这些数据集涵盖了2005-2018年发表的各种纳米药物,并发现在最后一个采样时间点的平均和中值输送效率分别为2.23%和0.76%;此外,静脉给药后24h的平均和中位给药效率分别为2.24%和0.76%,168h分别降至1.23%和0.35%。这说明通过纳米材料载药虽然可以降低化疗的毒副作用、具有一定的靶向作用、并能提高载药率,但在实际效果看来,其在目标区域给药效率仍较低,难以满足临床的实际需求。

此外,早些年的研究曾认为EPR效应是纳米材料进行化疗的重要富集机制。纳米载体(直径20-200nm)可以通过较大的血管内皮孔(直径10-1000nm)溢出并积聚在肿瘤的间隙中^[58-59]。大多数肿瘤中功能性淋巴管的缺乏有助于纳米载体的截留和滞留。但近些年的研究发现EPR效应在啮齿类动物身上有效,但在人类身上单纯依靠EPR进行纳米药物富集的有效性有待进一步证实,由于鼠肿瘤模型在许多方面与人类有很大不同^[60-61],包括发育速率、相对于宿主的大小、代谢速率和宿主寿命。人类肿瘤的肿瘤微环境存在许多差异^[62],这也导致很多药物在临床前的动物实验中显示出优异的性能,但在临床转化的进程缓慢^[63-64]。

目前无机非金属材料在骨肉瘤化疗的研究中,已经探索了多种全身给药系统,除了药物载体基于被动靶向即通过EPR效应改善药物渗透性外,还开发出通过添加偶联配体增加其对肿瘤细胞的选择性^[65]。此外,这些化疗药物输送系统可以响应特定的刺激,如pH值、温度、磁性和超声波等以释放药物^[66-67],以达到在特殊部位可控性的释放药物。

而在局部应用方面,不论是局部给药还是无机非金属材料植入材料,都体现出较好的骨肉瘤治疗效果。局部给药可以避免患者在接受全身性化疗时高剂量的化疗药物增加肝脏、肾脏、骨髓和消化系统的负担^[68],并在植入部位提高局部的药物浓度。此外直接将载药支架植入术后缺损区域可以产生高的局部药物浓度以耗尽残余肿瘤细胞。与全身给药相比,这种策略可能会更有效地预防肿瘤复发和减少药物的全身副作用^[69]。

3.3 综述的局限性 在文章中列举了现有的无机非金属材料应用于骨肉瘤治疗的几种方法,但只叙述了这些新材料的作用原理及研究结果,未对材料的合成及表征进行详细的阐述。此外,文章主要阐述的材料都尚停留在基础研究阶段,大多数研究有充分且可靠的动物实验数据,但基本都处在临床研究前阶段,尚未进行临床试验,缺乏可靠的临床试验数据。

3.4 综述的重要意义 通过对相关研究的综述,可以发现无机非金属材料在骨肉瘤化疗中具有重要且积极的作用,在基础实验展现出了优异的肿瘤治疗效果,但缺乏成果转化后的临床试验数据,通过细胞实验和动物肿瘤模型得出的结论可能与实际临床中存在偏差。如何克服无机非金属材料固有的抗断裂性

能弱、制备工艺要求高、药物与生物活性分子负载剂量小等不足,拓展其在承压区骨缺损、需持续可控缓释药物等情形的适用范围,改进无机非金属材料制备流程、探索新型功能改性策略并进一步广泛开展临床评价,使非金属材料真正应用于临床、实现材料的应用价值将是后续研究亟待解决的问题。

作者贡献: 文章设计者为牛林。资料收集者为梅钰坤、邹蕊和张雨薇。数据分析者为张翼飞、郝雅琪和董少杰。牛林和梅钰坤撰写论文。牛林和董少杰审核。

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。

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。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。
出版规范: 文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA声明)。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。

4 参考文献 References

- MARINA N, GEBHARDT M, TEOT L, et al. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist*. 2004;9(4):422-441.
- PICCI P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:6.
- HEARE T, HENSLEY MA, DELL'ORFANO S. Bone tumors: osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(3):365-372.
- GUILLOIN MA, MARY PM, BRUGIERE L, et al. Clinical characteristics and prognosis of osteosarcoma in young children: a retrospective series of 15 cases. *BMC Cancer*. 2011;11:407.
- MISAGHI A, GOLDIN A, AWAD M, et al. Osteosarcoma: a comprehensive review. *SICOT J*. 2018;4:12.
- LOH AH, NAVID F, WANG C, et al. Management of local recurrence of pediatric osteosarcoma following limb-sparing surgery. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(6):1948-1955.
- EBB D, MEYERS P, GRIER H, et al. Phase II trial of trastuzumab in combination with cytotoxic chemotherapy for treatment of metastatic osteosarcoma with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2545-2551.
- AU KM, SATTERLEE A, MIN Y, et al. Folate-targeted pH-responsive calcium zoledronate nanoscale metal-organic frameworks: turning a bone antiresorptive agent into an anticancer therapeutic. *Biomaterials*. 2016;82:178-193.
- WACHTEL M and SCHAFER BW. Targets for cancer therapy in childhood sarcomas. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):318-327.
- WU JJ, WILLIAMS GR, ZHU Y, et al. Ultrathin chalcogenide nanosheets for photoacoustic imaging-guided synergistic photothermal/gas therapy. *Biomaterials*. 2021;273:120807.
- WANG J, HU X, XIANG D. Nanoparticle drug delivery systems: an excellent carrier for tumor peptide vaccines. *Drug Deliv*. 2018;25(1):1319-1327.
- CHEN C, XIE L, REN T, et al. Immunotherapy for osteosarcoma: fundamental mechanism, rationale, and recent breakthroughs. *Cancer Lett*. 2021;500:1-10.
- LIU Y, NADEEM A, SEBASTIAN S, et al. Bone mineral: a trojan horse for bone cancers. Efficient mitochondria targeted delivery and tumor eradication with nano hydroxyapatite containing doxorubicin. *Materials Today Bio*. 2022;14: 100227.
- HE T, YUAN YY, JIANG C, et al. Light-triggered transformable ferrous ion delivery system for photothermal primed chemodynamic therapy. *Angew Chem Int Edit*. 2021;60(11): 6047-6054.
- CHU BY, QU Y, HE XL, et al. ROS-responsive camptothecin prodrug nanoparticles for on-demand drug release and combination of chemotherapy and photodynamic therapy. *Adv Funct Mater*. 2020;30(52): 2005918.
- DONG SJ, CHEN Y, YU LD, et al. Magnetic hyperthermia-synergistic H₂O₂ self-sufficient catalytic suppression of osteosarcoma with enhanced bone-regeneration bioactivity by 3D-printing composite scaffolds. *Adv Funct Mater*. 2020;30(4):1907071.
- BERHE S, DANZER E, MEYERS P, et al. Unusual abdominal metastases in osteosarcoma. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2018;28:13-16.
- RAINUSSO N, WANG LL, YUSTEIN JT. The adolescent and young adult with cancer: state of the art- bone tumors. *Curr Oncol Rep*. 2013;15(4):296-307.

- [19] 孙郁文, 魏鹏, 陈启旺, 等. 阿霉素结合骨修复材料应用于骨肉瘤治疗的研究进展 [J]. 实用骨科杂志, 2019,25(8):728-733.
- [20] OGAWA Y, UE H, TSUZUKI K, et al. New radiosensitization treatment (KORTUC I) using hydrogen peroxide solution-soaked gauze bolus for unresectable and superficially exposed neoplasms. *Oncol Rep.* 2008;19(6):1389-1394.
- [21] BLATTMANN C, OERTEL S, THIEMANN M, et al. Histone deacetylase inhibition sensitizes osteosarcoma to heavy ion radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2015;10:146.
- [22] 李耀明, 姜宏, 石永芳. 壳聚糖 / 聚乳酸 / 羟基磷灰石 / 聚乙烯醇复合材料骨支架的制备及表征 [J]. 中国组织工程研究, 2022,26(18):2888-2893.
- [23] CHEN ZW, ZHANG PD, XU Y, et al. Surgical stress and cancer progression: the twisted tango. *Mol Cancer.* 2019;18(1):132.
- [24] HARRISON DJ, GELLER DS, GILL JD, et al. Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(1):39-50.
- [25] XU M, XU F, YU C. Clinical analysis of osteosarcoma patients treated with high-dose methotrexate-free neoadjuvant chemotherapy. *Curr Oncol.* 2014; 21(5):E678-E684.
- [26] ANDO K, HEYMANN MF, STRESING V, et al. Current therapeutic strategies and novel approaches in osteosarcoma. *Cancers.* 2013;5(2):591-616.
- [27] TCHOUNWOU PB, DASARI S, NOUBISSI FK, et al. Advances in our understanding of the molecular mechanisms of action of cisplatin in cancer therapy. *J Exp Pharmacol.* 2021;13:303-328.
- [28] WITTIG JC, BICKELS J, PRIEBAT D, et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2002;65(6): 1123-1132.
- [29] CHEN B, YANG JZ, WANG LF, et al. Ifosfamide-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) PLGA-dextran polymeric nanoparticles to improve the antitumor efficacy in Osteosarcoma. *BMC Cancer.* 2015;15:752.
- [30] WANG YC, DAI HL, LI ZH, et al. Mesoporous polydopamine-coated hydroxyapatite nano-composites for ROS-triggered nitric oxide-enhanced photothermal therapy of osteosarcoma. *J Mat Chem B.* 2021;9(36): 7401-7408.
- [31] ISAKOFF MS, BIELACK SS, MELTZER P, et al. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):3029-3127.
- [32] WYCISLO KL, FAN TM. The Immunotherapy of canine osteosarcoma: a historical and systematic review. *J Vet Intern Med.* 2015;29(3):759-769.
- [33] HUANG R, WANG MW, ZHU YZ, et al. Development of PET probes for cancer imaging. *Curr Top Med Chem.* 2015;15(8):795-819.
- [34] JIN YY, NI DL, GAO L, et al. Harness the power of upconversion nanoparticles for spectral computed tomography diagnosis of osteosarcoma. *Adv Funct Mater.* 2018;28(33):1802656.
- [35] JOKERST JV, GAMBHIR SS. Molecular imaging with theranostic nanoparticles. *Accounts Chem Res.* 2011;44(10):1050-1060.
- [36] YANG R, KOLB EA, QIN J, et al. The folate receptor alpha is frequently overexpressed in osteosarcoma samples and plays a role in the uptake of the physiologic substrate 5-methyltetrahydrofolate. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(9):2557-2567.
- [37] CIPRESTE MF, PERES AM, COTTA AAC, et al. Synthesis and characterization of Gd-159-doped hydroxyapatite nanorods for bioapplications as theranostic systems. *Mater Chem Phys.* 2016;181:301-311.
- [38] LU Y, LI LH, LIN ZF, et al. Enhancing Osteosarcoma Killing and CT imaging using ultrahigh drug loading and NIR-responsive bismuth sulfide@ mesoporous silica nanoparticles. *Adv Healthc Mater.* 2018;7(19):1800602.
- [39] IMANI R, DILLERT R, BAHNEMANN DW, et al. Multifunctional gadolinium-doped mesoporous TiO2 nanobeads: photoluminescence, enhanced spin relaxation, and reactive oxygen species photogeneration, beneficial for cancer diagnosis and treatment. *SMALL.* 2017;13(20):1700349.
- [40] KOPP LM, WOMER RB, SCHWARTZ CL, et al. Effects of dexrazoxane on doxorubicin-related cardiotoxicity and second malignant neoplasms in children with osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cardiooncology.* 2019;5(1):15.
- [41] CHAMBERLAIN FE, JONES RL, CHAWLA SP. Aldoxorubicin in soft tissue sarcomas. *Future Oncol.* 2019;15(13):1429-1435.
- [42] WANG SD, LI B, ZHANG HL, et al. Improving bioavailability of hydrophobic prodrugs through supramolecular nanocarriers based on recombinant proteins for osteosarcoma treatment. *Angew Chem Int Edit.* 2021;60(20):11252-11256.
- [43] GHOSH S, RAJU RSK, GHOSH N, et al. Development and physicochemical characterization of doxorubicin-encapsulated hydroxyapatite-polyvinyl alcohol nanocomposite for repair of osteosarcoma-affected bone tissues. *C R Chim.* 2019;22(1):46-57.
- [44] LIU YJ, QIAO ZG, GAO J, et al. Hydroxyapatite-bovine serum albumin-paclitaxel nanoparticles for locoregional treatment of osteosarcoma. *Adv Healthc Mater.* 2021;10(2):2000573.
- [45] TAN BW, WU YT, WU YZ, et al. Curcumin-microsphere/IR820 hybrid bifunctional hydrogels for in situ osteosarcoma chemo-co-thermal therapy and bone reconstruction. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021;13(27):31542-31553.
- [46] YOKOI K, KOJIC M, MILOSEVIC M, et al. Capillary-wall collagen as a biophysical marker of nanotherapeutic permeability into the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2014;74(16):4239-4246.
- [47] CHENG YH, HE CL, RIVIERE JE, et al. Meta-analysis of nanoparticle delivery to tumors using a physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation approach. *ACS Nano.* 2020;14(3):3075-3095.
- [48] MICHELIS C, TELLIER C, FERON O. Cycling hypoxia: a key feature of the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1866(1):76-86.
- [49] MAEDA H. Toward a full understanding of the EPR effect in primary and metastatic tumors as well as issues related to its heterogeneity. *Adv Drug Deliver Rev.* 2015;91:3-6.
- [50] ZHOU HY, HERNANDEZ C, GOSS M, et al. Biomedical imaging in implantable drug delivery systems. *Curr. Drug Targets.* 2015;16(6):672-682.
- [51] MENG E, HOANG T. Micro- and nano-fabricated implantable drug-delivery systems. *Ther Deliv.* 2012;3(12):1457-1467.
- [52] WANG YH, SUN L, MEI ZG, et al. 3D printed biodegradable implants as an individualized drug delivery system for local chemotherapy of osteosarcoma. *Mater Des.* 2020;186:108336.
- [53] LIU Y, RAINA DB, SEBASTIAN S, et al. Sustained and controlled delivery of doxorubicin from an in-situ setting biphasic hydroxyapatite carrier for local treatment of a highly proliferative human osteosarcoma. *Acta Biomater.* 2021;131:555-571.
- [54] YOON SJ, MOON YJ, CHUN HJ, et al. Doxorubicin center dot hydrochloride/cisplatin-loaded hydrogel/nanosized (2-hydroxypropyl)-beta-cyclodextrin local drug-delivery system for osteosarcoma treatment in vivo. *Nanomaterials.* 2019;9(12):1652.
- [55] WU Y, WOODBINE L, CARR AM, et al. 3D printed calcium phosphate cement (CPC) scaffolds for anti-cancer drug delivery. *Pharmaceutics.* 2020;12(11):1077.
- [56] 吕奇, 洪嵩. 恶性骨肿瘤切除后用于骨缺损修复的生物材料的研究进展 [J]. 生物骨科材料与临床研究, 2022,19(1):75-79.
- [57] WILHELM S, TAVARES AJ, DAI Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. *Nat Rev Mater.* 2016;1(5):16014.
- [58] MATSUMURA Y, MAEDA H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer-chemotherapy- mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res.* 1986;46(12):6387-6392.
- [59] FANG J, NAKAMURA H, MAEDA H. The EPR effect: unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011;63(3):136-151.
- [60] LAMMERS T, KIESSLING F, HENNINK WE, et al. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-) clinical progress. *J Control Release.* 2012; 161(2):175-187.
- [61] NICHOLS JW, BAE YH. Odyssey of a cancer nanoparticle: from injection site to site of action. *Nano Today.* 2012;7(6):606-618.
- [62] GILLIES RJ, SCHORNACK PA, SECOMB TW, et al. Causes and effects of heterogeneous perfusion in tumors. *Neoplasia (New York).* 1999;1(3):197-207.
- [63] NICHOLS JW, BAE YH. EPR: Evidence and fallacy. *J Control Release.* 2014;190: 451-464.
- [64] FLYNN T, WEI CM. The pathway to commercialization for nanomedicine. *Nanomed Nanotechnol Biol Med.* 2005;1(1):47-51.
- [65] WANG SY, HU HZ, QING XC, et al. Recent advances of drug delivery nanocarriers in osteosarcoma treatment. *J Cancer.* 2020;11(1):69-82.
- [66] XU SF, LU HZ, ZHENG XW, et al. Stimuli-responsive molecularly imprinted polymers: versatile functional materials. *J Mater Chem C.* 2013;1(29): 4406-4422.
- [67] PENG HL, DONG RC, WANG SQ, et al. A pH-responsive nano-carrier with mesoporous silica nanoparticles cores and poly(acrylic acid) shell-layers: fabrication, characterization and properties for controlled release of salidroside. *Int J Pharm.* 2013;446(1-2):153-159.
- [68] SENAPATI S, MAHANTA AK, KUMAR S, et al. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduct Target Ther.* 2018;3:7.
- [69] WANG CF, MA ZJ, YUAN KM, et al. Using scaffolds as drug delivery systems to treat bone tumor. *Nanotechnology.* 2022;33(21):212002.

(责任编辑: WJ, ZN, ZJP)