

骨修复领域的含锰生物陶瓷材料

王鑫杰¹, 王国栋², 郑中忍¹, 邵一明¹, 王佳良¹, 马辉², 赵晓伟²

https://doi.org/10.12307/2023.887

投稿日期: 2022-11-23

采用日期: 2023-01-10

修回日期: 2023-02-05

在线日期: 2023-02-22

中图分类号:

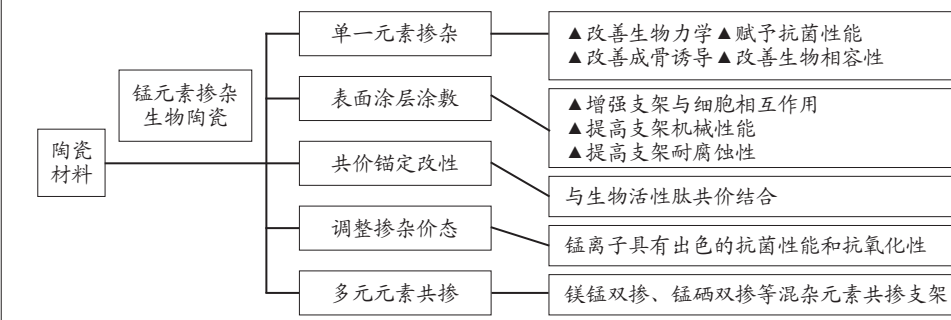
R459.9; R318; R-1

文章编号:

2095-4344(2023)34-05570-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 锰元素掺杂对陶瓷性能的影响



文题释义:

锰元素: 属于过渡金属元素, 是生命体所必需的微量元素之一, 可以通过调控一系列的锰离子催化酶来发挥重要的调控功能。

陶瓷生物材料: 是一类用作修复和重建人体患病或受损部位的陶瓷材料。由于其具有良好的生物相容性和与人体骨骼成分相似等独特优势, 逐步的从骨填充替代材料发展到骨组织工程材料, 是组织工程材料的研发重点。

摘要

背景: 基于陶瓷的优越性能, 生物陶瓷材料在骨移植和组织工程中应用广泛, 但仍面临着力学强度不高、生物性功能单一的问题, 无法完全满足临床骨缺损修复的应用。

目的: 总结和归纳生物陶瓷支架的研究现状以及锰元素掺杂对陶瓷性能的影响。

方法: 以“锰, 微量元素, 陶瓷生物材料, 羟基磷灰石, 磷酸三钙, 3D打印, 骨组织工程”为中文检索词, 以“Manganese, Microelement, Ceramic biomaterial, Hydroxyapatite, Tricalcium phosphate, 3D printing, Bone tissue engineering”为英文检索词, 在中国知网、万方数据库、PubMed、Web of Science 等平台进行检索, 检索1968年1月至2022年9月的相关文献, 根据入组标准, 最终纳入文献84篇。

结果与结论: 锰(Mn)作为一种重要的局部递送治疗活性离子, 对细胞功能和骨形成具有积极刺激作用。①锰元素的掺杂可以极大改善陶瓷支架的力学性能, 进一步增强了陶瓷材料的成骨诱导能力, 赋予支架额外的抗菌特性等; ②以含锰生物陶瓷为基础通过涂层涂敷、共价结合生物活性肽和调节掺杂元素价态等方式进一步满足骨缺损修复需求; ③开始逐渐由单一元素掺杂向多元素掺杂转变, 力求赋予支架更多的特性; ④锰元素掺杂是一种行之有效的改性处理方式, 含锰生物陶瓷通过结合先进的材料制造技术和锰的优良生物活性, 在骨折及骨缺损修复方面具有很好的应用前景。

关键词: 锰; 微量元素; 陶瓷生物材料; 羟基磷灰石; 磷酸三钙; 3D打印; 骨组织工程; 综述

Manganese-containing bioceramic materials in the field of bone repair

Wang Xinjie¹, Wang Guodong², Zheng Zhongren¹, Shao Yiming¹, Wang Jialiang¹, Ma Hui², Zhao Xiaowei²

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, Shandong Province, China; ²Department of Joint and Sports Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, Shandong Province, China

Wang Xinjie, Master candidate, School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao Xiaowei, MD, Chief physician, Department of Joint and Sports Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, Shandong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Based on the superior properties of ceramics, bioceramic materials are widely used in bone transplantation and tissue engineering. However, it still faces the problems of low mechanical strength and single biological function, which cannot fully meet the clinical application of bone defect repair.

OBJECTIVE: To summarize the research status of bioceramic scaffolds and the effect of manganese doping on the performance of ceramics.

METHODS: Chinese and English search terms were “manganese, microelements, ceramic biomaterials, hydroxyapatite, tricalcium phosphate, 3D printing, bone tissue engineering”. Searches were carried out on CNKI, WanFang, PubMed, and Web of Science databases. Relevant articles published from January 1968 to September 2022 were retrieved. According to the inclusion criteria, 84 articles were finally included.

RESULTS AND CONCLUSION: Manganese, as an important locally delivering therapeutically active ion, has a positive stimulating effect on cell function and bone formation. (1) The doping of manganese elements can greatly improve the mechanical properties of ceramic scaffolds, further enhance the osteogenic

¹ 济宁医学院临床医学院, 山东省济宁市 272067; ² 济宁医学院附属医院关节与运动医学科, 山东省济宁市 272069

第一作者: 王鑫杰, 男, 1998年生, 山东省滨州市人, 汉族, 济宁医学院骨科学专业在读硕士。

通讯作者: 赵晓伟, 医学博士, 主任医师, 济宁医学院附属医院关节与运动医学科, 山东省济宁市 272000

https://orcid.org/0000-0002-9328-0114 (王鑫杰)

基金资助: 国家自然科学基金(81871814), 项目负责人: 王国栋; 济宁市重点研发计划项目(2021YXNS076), 项目负责人: 赵晓伟

赵晓伟

引用本文: 王鑫杰, 王国栋, 郑中忍, 邵一明, 王佳良, 马辉, 赵晓伟. 骨修复领域的含锰生物陶瓷材料 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(34):5570-5576.



induction ability of ceramic materials, and endow the scaffolds with additional antibacterial properties. (2) Based on manganese-containing bioceramics, the need for bone defect repair was further met through coating, covalently binding bioactive peptides and regulating the valence of doping elements. (3) It began to gradually change from single-element doping to multi-element doping, and strive to give the stent more characteristics. (4) Doping of manganese elements is an effective modification treatment method. Manganese-containing bioceramics have a good application prospect in the repair of fractures and bone defects by combining advanced material manufacturing technology and the excellent biological activity of manganese.

Key words: manganese; microelement; ceramic biomaterial; hydroxyapatite; tricalcium phosphate; 3D printing; bone tissue engineering; review

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81871814 (to WGD); Jining Key Research and Development Program, No. 2021YXNS076 (to ZXW)

How to cite this article: WANG XJ, WANG GD, ZHENG ZR, SHAO YM, WANG JL, MA H, ZHAO XW. Manganese-containing bioceramic materials in the field of bone repair. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(34):5570-5576.

0 引言 Introduction

微量元素在人体内虽然含量不高,但在维持人体正常生理活动中不可或缺,对骨的新陈代谢也至关重要。研究发现,人体骨骼中的无机矿物质具有精密的有序结构^[1],且含有各种微量元素包括硅(Si)、镍(Ni)、锰(Mn)、锌(Zn)、锶(Sr)、银(Ag)等^[2]。其中锰是生物必需营养元素之一,是金属酶(氧化酶和脱氢酶)、DNA聚合酶和激酶的关键辅因子,对于维持组织和器官的生理稳态至关重要,是骨骼生长、发育和维持健康所必需的^[3-4]。β-磷酸三钙、羟基磷灰石等作为新兴的生物活性陶瓷,具有生物相容性好、与人体骨骼成分近似等优点,已成为骨缺损治疗的重要发展材料^[2, 5]。但陶瓷材料的力学性能偏低使其在临床上的应用有所受限,通过骨组织工程在人工骨替代材料中掺杂有益元素,一方面,通过影响材料微结构提升其力学性能^[2];另一方面,可以释放活性离子调控细胞行为,影响细胞间或细胞与支架间的相互作用,积极促进组织再生,提高生物陶瓷材料的生物学作用。锰元素作为一种有益元素可以提供诸多特性,如生物活性、生物相容性和抗菌效应,因此为了改善生物陶瓷支架的生物学性能,并考虑到软骨对自我修复的限制以及骨软骨组织中的不同生物学特性,需要构建达到临床要求的多功能骨替代生物材料支架来拓宽其在生物医学领域中的应用。利用3D打印技术将锰元素与β-磷酸三钙/羟基磷灰石有机结合,使纯陶瓷的生物相容性和锰元素的各种生物学活性得到结合,影响材料的结构、化学和热稳定性,并赋予传统陶瓷支架额外的抗菌、血管生成、抗炎和抗肿瘤治疗等功能^[6-7],使其用于适当的人体植入。该综述从提高骨支架的力学性能、拓展其生物性功能的角度出发,着重介绍了锰元素掺杂对3D打印生物陶瓷支架功能的改进,力求推动生物陶瓷材料与3D打印技术在骨组织工程领域的应用与发展。

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 由全体作者在2022年9月进行检索

1.1.2 检索文献时限 检索1968年1月至2022年9月的相关文献,重点检索2010年1月至2022年9月的相关文献。

1.1.3 检索数据库 中国知网、万方数据库、PubMed及Web of Science数据库

1.1.4 检索词 中文检索词为“锰,微量元素,陶瓷生物材料,羟基磷灰石,磷酸三钙,骨组织工程”,英文检索词为“Manganese, Microelement, Ceramic biomaterial, Hydroxyapatite, Tricalcium phosphate, 3D printing Bone tissue engineering”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述和学位论文。

1.1.6 检索策略 通过上述数据库检索全文、检索主题词、检索关键词、检索摘要等。文献检索策略见图1。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①已正式发表的期刊文献;②文献内容与“关键词”内容密切相关;③同类研究中质量、证据等级较高(文

```
#1 Manganese[Title/Abstract]
#2 Microelement[Title/Abstract]
#3 Ceramic biomaterial[Title/Abstract]
#4 Hydroxyapatite[Title/Abstract]
#5 Tricalcium phosphate[Title/Abstract]
#6 3D printing[Title/Abstract]
#7 Bone tissue engineering[Title/Abstract]
#8 #1 AND #2
#9 #1 OR #2 AND #3
#10 #9 AND #6
#11 #9 AND #7
```

图1 | PubMed数据库检索策略

章影响因子较高,分区靠前,引用量较高,中文为中文核心期刊)的文献;④优先选择近期发表、相同领域中与主题相关的文献。

1.2.2 排除标准 ①重复文献及不符合研究目的的文献;②文献质量、证据等级较低的文献;③无法获得全文的文献。

1.3 质量评估和数据的提取 通过文献的泛读和精读,依据入组标准,初步检索到文献671篇,其中PubMed数据库469篇、Web of Science数据库31篇、中国知网139篇、万方数据库32篇,最终纳入文献84篇,其中中文文献20篇,英文文献64篇,见图2。

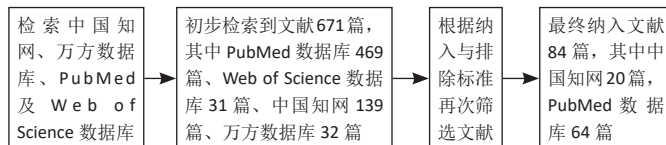


图2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 传统的生物陶瓷材料 作为生物材料的重要组成部分,生物活性陶瓷材料主要包括钙磷基和钙硅基陶瓷,典型的有羟基磷灰石^[8]、β-磷酸三钙、硅酸钙、生物活性玻璃等^[9]。如果根据陶瓷的生物活性可以将其分为3大类:以氧化铝、氧化锆为代表的生物惰性陶瓷,以生物活性玻璃、羟基磷灰石为代表的生物活性陶瓷,以磷酸三钙为代表的可降解生物陶瓷。

生物陶瓷材料在常温下稳定性好、溶解度小、密度高,具有与人体骨组织相近的成分,抗压强度和弹性模量都比较高,可支持组织细胞附着生长,具有良好的骨传导性,可与骨组织形成稳固的化学结合,同时对人体没有毒副作用,具有良好的生物活性和生物相容性,非常适合作为骨组织的修复材料,已被广泛研究用于骨再生^[1, 10-13]。尽管如此,生物陶瓷材料也存在诸多局限,首先是力学性能如抗压强度、断裂韧性、机械加工性、硬度等方面较差^[2];其次是化学性能稳定导致降解速度极为缓慢且难以控制^[14];最后还缺乏骨诱导及抗菌能力等额外的功能特性。这些因素在一定程度上限制了骨修复陶瓷材料的发展^[2, 15]。为解决上述问题,陶瓷制作工艺的改进和骨组织工程的改性处理势在必行。

2.2 陶瓷3D打印技术研究现状 骨缺损修复需求日益增加,生物陶瓷材料的优异特性决定了它在骨组织替代领域不可忽视的

重要地位。传统生物陶瓷材料的应用虽然在一定程度上缓解了骨修复的临床需求,但是仍然存在各种各样的限制。最初,大多陶瓷支架是通过常规制造方法来制备,例如冷冻干燥、相分离/转化、纤维黏合、浇注成型和颗粒沥滤等^[16]。然而,传统制造方法不能很好地控制支架的孔形状、孔隙率和几何形状,并且所制造的支架不能有针对性地促进细胞生长和组织再生。为了克服传统生物陶瓷支架制备的不足,骨组织工程的出现为解决陶瓷材料的临床受限提供了一个有效的解决方案。3D 打印技术是一种增材制造技术,是新型数字化快速成型技术,可以根据基体材料和支架要求的不同将制造方法大致分为4类:选择性激光烧结打印、光固化打印、熔融沉积打印和生物三维打印制造技术。相较于传统制备工艺而言,3D 打印制造工艺在精细调控孔隙形貌、孔径和孔隙率等方面具有明显的优势,可以利用陶瓷作为原材料,通过“分层制造、逐层叠加”的方式快速将生物陶瓷支架构造成由宏观、微观和纳米结构组成的分级结构,这种分级结构能有效提供力学支撑,为细胞附着延伸提供锚定位点,从而允许细胞铺展和生长因子的有效传递,有利于骨组织从支架的外围向内部的连续性生长,实现骨修复而非骨替代。ALMELA 等^[17]通过3D 打印技术制备模拟皮质骨-松质骨双层结构的 β -磷酸三钙生物陶瓷支架,在保留较高的孔隙率 $[(64.8\pm 1.4)\%]$ 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。WU 团队^[18]用3D 打印技术制备得到孔径高度一致的硅酸钙陶瓷支架,该支架的抗压强度大约是传统方式制备陶瓷支架的120倍。总的来说,生物陶瓷支架的3D 打印制备方法具备以下优势:①实现支架的孔形状、孔隙率、孔容积、互连性、空间排列和其他表面特性的可控性,制备可控、规则的多孔结构,利于营养物质的输送并为细胞向支架内部的迁移和增殖提供了生长导向结构;②具有足够的机械强度,满足临床承重要求;③具有良好的生物相容性,可以诱导骨磷灰石的形成;④可以实现支架的快速精准制备,满足个性化要求。总之,3D 打印技术可以构建一种能有效提供力学支撑,具有合适的孔隙率促进营养物质交换以及诱导新生骨组织的长入,并可能用于复杂骨缺损的修复与再生的高精度可定制的多孔支架,满足个性化、精准化的医疗需求。

然而,3D 打印制造的多孔复合支架仍然具有功能单一和成骨诱导不良等问题,致使陶瓷支架在临床应用和治疗效果上存在限制。因此,迫切需要对生物陶瓷支架进行功能改性。目前,对生物陶瓷支架的自体材料进行功能元素的掺杂改性是一种行之有效的改性方式,这种材料的元素改性可以通过与已经合成的陶瓷材料进行离子交换或者制备陶瓷材料的过程中直接掺杂得以实现。总的来说,生物陶瓷材料开始逐渐由第一代生物惰性陶瓷和第二代生物活性玻璃陶瓷开始逐渐向具有可调控生物响应特性和主动修复功能新型生物活性陶瓷材料所转变。这种新型生物活性陶瓷材料不仅具有良好的生物相容性和力学强度,更关键的是可以在支架材料降解过程中释放活性离子来激发特殊的细胞反应、吸附有关的活性物质和诱导成骨等特性^[19]。

2.3 锰的掺杂对陶瓷的影响 锰作为正常机体必需的微量元素之一,是维持人体健康的重要因素,在人体发育、新陈代谢和抗氧化系统中必不可少。锰主要存在于骨骼中,对于骨骼和肌肉的正常发育和新陈代谢是至关重要的^[20]。锰已被确定可以作为骨组织工程中局部应用的有益元素^[21]。将这种有益元素掺杂的支架植入体内后,会因为支架与周围环境之间的相互作用而被降解腐蚀并释放出具有生物活性的金属离子,释放的活性离子会作为一种调控因子激活相关信号通路,从而改变细胞行为,进而影响支架周围的骨组织再生^[22-23]。同时陶瓷的晶体结构是

灵活的,它可以被广泛取代,这种特性使得陶瓷材料非常适合作为元素掺入的载体用于骨组织工程。通过将活性离子掺入陶瓷网络中,不仅保留了其本身的生物治疗效果,在很多情况下还可以影响陶瓷材料的结构和可加工性,并赋予其额外的功能特性^[15, 24]。

基于锰元素的有益特性及陶瓷材料良好的生物相容性,科学家们开始利用各种方法将锰元素掺杂进陶瓷材料中,作为改善成骨的治疗离子。制备各种离子取代型陶瓷的方法主要有湿化学方法(例如化学沉淀法、水热合成法、溶胶-凝胶法)、改进的Stöber工艺^[25]、固态反应、燃烧、微波和机械化学合成方法,最广泛使用的合成方法是湿化学方法^[26-27]。与传统的熔融制备相比,目前常用的溶胶-凝胶工艺制备的陶瓷晶体参数稳定,具有更高的比表面积和介孔结构。通过从钙、磷酸盐和掺杂锰元素的盐溶液中进行共沉淀,可以将具有额外效益的不同元素掺入陶瓷网络之中,掺杂的离子可以在溶解过程中释放,从而增强支架性能和提供更好的生物活性,并且基于制备反应原理,这种方法更适合制备多种元素掺杂的多元陶瓷体系^[28-29]。这种掺杂有益元素的陶瓷粉体显著增强蛋白质吸附能力和成骨活性,提高生物相容性和促进成骨相关基因以及整合素的表达,在很大程度上帮助骨与种植体之间实现良好的骨融合。随后在锰元素掺杂陶瓷的基础上,开始利用涂层涂敷和共价结合生物活性肽等方式进一步对陶瓷改性,来赋予了支架更多更全面的有益特性。

锰元素改善了生物陶瓷支架材料的力学性能:通过元素掺杂改变陶瓷原材料的化学组成,可以改变陶瓷的烧结温度与晶格结构,是改善陶瓷支架力学性能的重要方式。可以通过对陶瓷中钙原子的取向来使锰元素掺入其中,磷酸盐生物陶瓷中元素组成的改变会使陶瓷的微观形貌及其晶格缺陷发生变化,降低了其晶相转变温度及晶胞参数,对材料的机械强度产生影响,这种影响具体体现:在一方面,有助于将 β -磷酸三钙相稳定在其烧结温度以上,而不会转变为 α -磷酸三钙,提高陶瓷热稳定性;另一方面,也有助于保持一定的支架孔隙率,并且锰离子的直径更小更容易进入晶体间隙,从而利于离子的释放和加速支架的降解。有大量实验通过各种分析技术(包括X射线衍射、傅里叶变换红外光谱、场发射扫描电子显微镜、透射电子显微镜和X射线光电子能谱)来对一系列温度下的烧结行为、微观结构演变、元素掺杂特征和抗压强度进行了系统研究。LALA 等^[30]报道锰元素的掺杂可以改善羟基磷灰石陶瓷的断裂韧性,由 $0.5 \text{ MPa}\cdot\text{m}^{1/2}$ 显著提升至 $1.6 \text{ MPa}\cdot\text{m}^{1/2}$ 。邓翠君^[31]的研究显示, β -磷酸三钙、含锰元素摩尔百分比2.5% β -磷酸三钙、含锰元素摩尔百分比2.5% β -磷酸三钙和含锰元素摩尔百分比10% β -磷酸三钙的抗压强度分别为6.947, 12.427, 13.545和15.055 MPa,孔隙率分别为 $(79.9\pm 1.29)\%$, $(66.3\pm 1.85)\%$, $(60.7\pm 1.68)\%$ 和 $(50.6\pm 2.56)\%$,从数据可以看出锰元素的掺杂降低了支架的孔隙率,使支架变得更加致密,提高了支架的力学性能。锰元素掺入陶瓷晶格可以形成较弱的键合网络,同时由于含锰羟基磷灰石的低热稳定性(800℃分解)表明含锰元素的支架在体内的降解速率加快^[32]。锰元素的掺入赋予支架更高的抗压抗弯强度及更优越的降解性能,能够满足人体松质骨修复的抗压强度要求,为骨细胞和新骨纤维的长入提供支架作用^[1, 31, 33-35]。

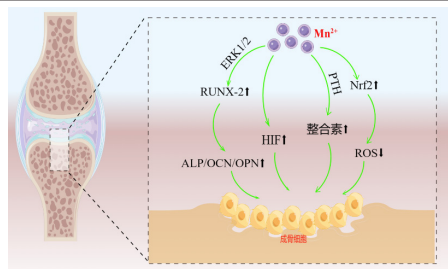
锰元素的掺杂可以改善生物陶瓷支架的生物相容性:生物相容性是指生物材料与生物组织环境之间相互影响和作用,与生物材料的表面性质(亲水性、表面电荷等)息息相关。对应用于生物医学中的材料进行生物相容性检测是必不可少的,常通过体外细胞培养实验和体内植入实验进行评估,这些检测大致可以分为血液反应、免疫反应和组织反应检测。锰元素的掺杂可

以使支架具有更强的亲水性,使支架吸附更多的亲水性蛋白,从而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,使支架具有突出的血液相容性^[36]。锰羧基(MnCO)和内源性过氧化氢之间的类芬顿反应触发一氧化碳和锰离子的连续释放^[37],通过激活缺氧诱导因子1 α 途径并上调巨噬细胞的M2表型来显著减轻炎症反应,具有较强的免疫调节性。

锰元素赋予材料额外的抗菌性能:骨科植入物感染是不可忽视的临床难题,研发具有高效抗菌活性、抑制生物膜形成以及促进骨整合的多功能表面生物陶瓷材料引起了广泛关注。RAU等^[33]的实验发现,掺杂高浓度锰离子的 β -磷酸三钙陶瓷相比于纯 β -磷酸三钙陶瓷明显抑制了所有测试细菌物种的生长,表明 Mn^{2+} 具有显著的抑菌效果尤其是对革兰阳性细菌。据LÜTHEN等^[38]报道, Mn^{2+} 质量浓度高于12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时可以表现出一定的抗菌活性。 Mn^{2+} 通过与细菌的硫醇基团结合改变细菌的蛋白质结构,导致其细菌壁的破裂,抑制与细菌分裂增殖有关的DNA功能。因此,锰元素的添加会赋予支架显著的抗菌效果,可以预防植入材料在人体内相关感染的发生,获得具有抗菌和优异成骨功能的均衡生物陶瓷支架,对于治疗骨植入物相关感染和促进骨修复具有重要意义。

锰元素可以进一步增强陶瓷材料诱导成骨的作用:生物陶瓷中锰元素会以剂量依赖性的方式影响间充质干细胞在制备支架中的分化行为。锰可以促进成骨相关基因RUNX2、骨形态发生蛋白2、骨钙素、骨桥蛋白及I型胶原蛋白等的表达,促进间充质干细胞向成骨细胞的分化。含锰生物陶瓷支架所释放的 Mn^{2+} 可以激活细胞外ERK1/2信号通路的磷酸化,上调p-ERK1/2蛋白的表达水平,进一步促进下游RUNX2蛋白表达,而RUNX2蛋白水平的上调又可以升高其下游的功能蛋白碱性磷酸酶活性水平和增加编码细胞外基质的相关蛋白(骨钙素和骨桥蛋白)的基因表达,在此基础上进一步诱导I型胶原蛋白的大量表达,从而加速骨矿物质沉积和矿化^[15, 39-40]。此外,还可以通过甲状旁腺激素相关信号通路,释放的 Mn^{2+} 作为一种重要的辅因子来提高整合素的配体亲和力来诱导整合素的表达。整合素作为一种参与细胞以及细胞与细胞外基质之间相互作用的细胞黏附分子,可以结合特定的细胞外基质蛋白和充当细胞和细胞外基质之间的桥梁,表达增加的整合素在初期可以促进细胞的黏附和扩散,后期则主要维持细胞的黏附强度,从而促进成骨样细胞(MC3TC细胞)的黏附与增殖^[41-44],并诱导人间充质干细胞沿着骨途径分化,改善自体骨或植入体衔接并促进成骨相关蛋白的响应^[34],进而提高复合材料的骨修复率。掺锰生物陶瓷支架还具有抗氧化特性,释放的 Mn^{2+} 可以活化转录因子Nrf2所介导的抗氧化系统来调节活性氧水平,这种受控的活性氧水平可以抑制破骨细胞的形成和功能,促进成骨细胞的分化,加速体内骨质疏松条件下的骨再生^[45-46]。邓翠君^[31]制备的Mn-磷酸三钙生物陶瓷粉体的离子产物通过激活缺氧诱导因子信号通路诱导软骨细胞进行分化,促进软骨细胞的增殖和成熟,通过 Mn^{2+} 和 Ca^{2+} 协同作用诱导骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化;并通过抑制关节炎环境下的软骨细胞内降解代谢活动保护软骨细胞。这个实验同样表明,含锰的生物陶瓷上的骨髓间充质干细胞有着丰富的伪足,在支架表面的铺展要优于不含锰的陶瓷。总的来说,锰元素通过多种途径对骨髓间充质干细胞的成骨分化产生积极影响,见图3。

生物陶瓷中的锰元素影响骨和软骨的生长发育。锰元素通过多糖聚合酶及半乳糖转移酶来参与黏多糖的合成^[47],而黏多糖是软骨和骨的重要成分;还有研究表明,锰可以通过增加细胞内转化生长因子 β 结合位点来提高软骨寡聚糖蛋白的生物活



图注: PTH为甲状旁腺激素, ALP为碱性磷酸酶, OCN为骨钙素, OPN为骨桥蛋白, ROS为活性氧, HIF为缺氧诱导因子

图3 | 锰元素促进成骨分化的机制示意图

性^[48],促进硫酸软骨素的合成,而硫酸软骨素是形成骨骼的重要成分。因此,锰元素的缺乏会使成骨细胞活性受到抑制,骨组织力学性能相应下降,引起软骨组织功能异常及骨骼异常^[49]。

生物陶瓷中锰元素诱导成骨的其他方式。锰元素使支架具有更强的亲水性,显著提高了蛋白质的吸附能力,聚集的蛋白质又可以影响周围细胞的黏附与增殖,使细胞更容易黏附和分泌基质;二氧化锰(MnO_2)具有过氧化氢酶模拟特性,可以催化分解植入部位产生的内源性 H_2O_2 产生大量氧气,来缓解骨缺损处因供血不足而导致的缺氧环境^[50-52],上调巨噬细胞的M2表型来显著减轻炎症反应,巨噬细胞也分泌血管内皮生长因子以诱导血管形成^[37],改善氧化应激下的成骨作用。

2.4 含锰生物陶瓷的进一步改性处理

2.4.1 表面涂层改性 元素改性作为一种有效的改善支架生物和力学性能的策略,常用的方式有两种,一种是在陶瓷支架制备的过程中直接掺杂其中^[53],还有一种是作为一种表面改性手段将锰元素与陶瓷结合制备成表面涂层^[54]。将掺杂有益元素的陶瓷材料用于构建这些惰性植入材料的表面涂层,可以在金属生物材料优异力学性能的基础上同样利用陶瓷材料和锰元素的良好生物学特性,使支架材料与骨组织之间形成良好的结合并促进新生骨组织的形成,是一种成本较低且十分简单有效的改性方法。通过在金属材料支架表面上涂敷锰修饰的羟基磷灰石复合薄膜作为表面改性剂,可以增强材料的抗腐蚀性、生物相容性和骨结合能力^[55-57]。

增强支架与细胞间的相互作用:将锰元素掺入陶瓷结构中,会以 Mn^{2+} 和 Mn^{3+} 存在于涂层中,这种涂层适合细胞的黏附和增殖,增强细胞外基质重塑和骨矿化,并诱导成骨细胞增殖,改善植入物与周围骨组织的结合^[25]。

提高机械性能:可以使陶瓷的晶格常数和孔隙率变小,改变支架表面的薄膜形态,使其接近于人体自然骨,实现孔隙率与机械性能之间的平衡,极大改善了涂层的生物相容性和骨传导特性。

提高耐腐蚀性:支架表面涂敷的涂层可以在支架表面形成更致密和更均匀的薄膜,降低了比表面积,影响表面的电化学反应性,增强表面钝化能力^[58]。这种薄膜可以作为一种保护膜使材料的腐蚀降解速率显著降低,提高金属材料在生理环境中的耐腐蚀性,有效避免了材料因腐蚀降解释放的有毒金属离子导致术区组织过敏或炎症反应,进而改善了材料的骨整合效应,使植入支架具有较高的生理稳定性^[59]。

2.4.2 生物活性肽进行共价结合改性 为了进一步优化含锰陶瓷支架与成骨细胞的有益相互作用,与生物活性肽进行了选择性和特异性共价结合,通过骨形态发生蛋白2肽的醛基团与掺锰生物陶瓷的胺基团之间反应来将其锚定到支架上。CASSARI等^[60]利用含锰元素的生物活性玻璃与生物活性肽(骨形态发生蛋白2)进行选择性和特异性共价官能化,之后经测定发现成骨细胞增

黏附、基因表达和钙盐沉积出现显著改善。骨形态发生蛋白 2 共价锚定到含锰陶瓷材料，可以避免它们过早释放并通过细胞机械传感器识别来促进更稳定的细胞黏附结构。二者之间的联合修饰可以起到协同作用，以改善骨生物材料性能^[61]。

2.4.3 调节锰元素的掺杂价态改性 锰有多种价态，其中作为骨组织工程中的掺杂剂用最多的是 Mn^{2+} 。但研究发现，高氧化态的 Mn^{3+} 具有更为出色的抗菌性能。 Mn^{3+} 在细菌体内通过产生活性氧，导致细菌中 DNA 的氧化损伤^[62]，从而诱导有效的抗菌功能。李焱^[1] 通过水热法制备 Mn^{3+} 掺杂的羟基磷灰石，并对其进行了细胞毒性检测和抗菌性能实验，发现这种材料对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌有 90% 以上的抗菌能力。此外， Mn^{3+} 同样可以改善磷酸钙陶瓷的力学性能和生物相容性，通过将 Mn^{3+} 引入陶瓷的晶格结构中可以改善原有的晶格缺陷和表面性质。 Mn^{3+} 通过取代磷酸钙陶瓷里的 Ca^{2+} 使支架表面携带更多的正电荷，可以吸附更多的蛋白；同时，这种离子取代还可以产生更多的质子空位来增加支架表面的亲水性，进而改善材料表面与周围环境之间的亲和力。 Mn^{3+} 同样可以具有良好的成骨诱导特性，微量的 Mn^{3+} 可以通过使成骨相关基因（骨形态发生蛋白 2 和 RUNX2）的表达和碱性磷酸酶活性增加来显著改善成骨细胞的增殖和分化。

2.4.4 多元素掺杂改性 锰元素的掺杂可以给支架带来诸如力学性能、抗菌和诱导成骨等特性，但是人体骨组织成分和生长环境复杂，从仿生学角度来看单一的离子掺杂势必无法满足骨缺损修复临床需求。因此需要在传统陶瓷的基础上引入无机活性离子及调控其释放，探究从单一活性离子到多离子协同促进骨缺损修复的作用机制，制备出具有释放单一或多种活性离子的三维多孔陶瓷支架。目前镁^[63-64]、锰、硅、钨^[65]、铁^[66]、锶^[67]、锂等单离子掺杂材料的制备与性能研究已相对成熟^[68]，这些离子各自具有独特的生物活性（表 1），通过将两种或多种结合制成共掺材料或许可以达到取长补短相辅相成的作用^[69-70]。张卓

俊^[2] 合成镁锰共掺的陶瓷材料，研究发现镁锰双元素掺杂可以使材料之间的黏结作用加强，热稳定性增加；与此同时，这种双掺的支架既保留了锰离子促进成骨分化的作用，又具有镁离子促进血管生成和改善材料降解性能的作用。MUTHUSAMY 等^[40] 合成的钨锰双元素掺杂陶瓷支架，不仅结合了钨的抗肿瘤特性和锰元素的优异成骨特性，更重要的是钨还可以与细菌胞壁发生反应，诱导微生物细胞死亡，这种抗菌特性与锰元素的抗菌作用机制不同，两者可以使支架的抗菌效果更为显著。

因此，将这些有益元素的单质或化合物与生物陶瓷复合或掺杂其中，可以在保留其自身特有优势的情况下获得更多诸如抗肿瘤、血管生成和骨-软骨双向修复等功能特性。多种活性离子掺杂的生物陶瓷支架，在不同元素的协同作用下，将具有比纯陶瓷或单一锰掺陶瓷支架更优异的体内外成骨性能和力学性能，以及更复杂的功能特性。未来的研究重点必将聚焦于混合元素的掺杂，聚焦于其衍生和多元互补的生物学功能作用上，通过后续实验来寻求离子的最佳掺杂比例以及离子之间可能存在的相互作用机制，明确元素在机体内的释放量及释放周期，以求制备更加安全、更高力学性能、更好成骨诱导能力的多功能复杂化定制的骨组织工程理想支架。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人该领域研究的贡献和存在的问题 目前骨缺损患者数量日益增多，临床上治疗手段包括自体骨移植、异体骨移植和人工骨移植。这些方式虽有疗效但同样存在局限性，在一定程度上限制了骨缺损的修复效果。生物陶瓷骨支架作为一种较为理想的人工骨缺损修复材料，到目前为止，开发了各种基于陶瓷的人造骨移植替代品，并且由于骨缺损形态各异和满足患者的个性化要求，开始将 3D 打印技术与陶瓷材料结合^[71-73]。但是 3D 打印生物陶瓷支架功能单一、成骨效率不高以及降解速度与新骨形成不匹配导致应激屏障（骨质减少），所以人们开始侧重于利用微量元素掺入陶瓷晶格结构中改性来拓展功能和满足更为复杂的要求^[74-75]。近年来，在骨科相关领域对掺锰复合材料的研究如锰元素掺杂的磷酸钙生物活性陶瓷、生物活性玻璃以及金属支架涂层等日益增多且取得了长足的进展。这些材料均具备锰元素独特的生物学特性。

锰元素对骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化的影响是复杂的，浓度和培养时间是锰元素对细胞的生物学效应由抑制向促进转化的关键因素^[76]。锰元素对细胞的影响具有浓度依赖性，对于含锰陶瓷中锰元素的释放应该仔细监管，明确短期内释放的微量元素是否会集聚在局部，是否会对成骨细胞和破骨细胞之间的平衡产生影响，以及是否会产生细胞毒性等有害的后果。由于锰离子对细胞的影响存在剂量相关性，在较低浓度时可以改善细胞活力促进成骨，当暴露于浓度高于 0.1 mmol/L（或 5.49×10^{-6} ）的 $MnCl_2$ 环境时，成骨细胞的增殖和扩散受到抑制，这表明掺入锰元素培养骨髓间充质干细胞时具有较窄的“治疗窗口”^[29, 77-79]。有临床报道显示，在骨骼重塑过程中释放的锰可能优先于其他功能，例如大脑功能，所以应当关注与锰元素有关的神经毒性^[34]。同时由于研究者们所用制备工艺、反应原料的差异以及人体内部环境远比体外模拟环境复杂，材料植入体内是否有效以及对人体是否有不良反应并不能在短期内得到结论，材料降解后的去向也无法做到实时监测，所以目前的研究大多仅局限于含锰生物陶瓷支架在骨缺损修复中的基础研究（表 2）。

3.2 文章区别于他人他篇的特点 文章相较于其他相关类型文献所研究的材料类型更为精准，更有针对性的归纳总结锰元素对生物陶瓷材料的影响。目前对于活性离子掺杂的研究更多集中

表 1 | 元素掺杂对陶瓷支架的影响

元素	影响
锂 (Li)	掺杂的磷酸盐生物涂层能够促进细胞黏附和增殖；通过 Wnt 信号通路诱导骨髓间充质干细胞向成骨分化的同时通过激活自噬保护软骨细胞，具有骨-软骨一体化修复的独特生物学效应；改善支架的生物降解性能；改善炎症环境
锶 (Sr)	减少晶格缺陷，提高骨基质的机械性能和硬度；一方面，通过激活钙敏感受体来促使成骨细胞增殖，另一方面，通过促进骨保护素的表达来抑制破骨细胞的形成；提高陶瓷溶解度的同时还能够促进钙离子的释放，从而促进陶瓷表面磷灰石的沉积
硅 (Si)	提高了陶瓷的降解速率，促进人骨髓间充质干细胞增殖、黏附、成骨分化及刺激骨基质的表达和分泌
镧 (La)	提高磷酸三钙陶瓷的致密度和韧性，使其抗压强度明显提高；可以杀死骨肿瘤细胞，抑制骨肿瘤生长；支持骨髓间充质干细胞的黏附和促进成骨相关基因骨形态发生蛋白 2 等的表达；可刺激巨噬细胞向 M2 表型极化，改善骨再生环境
镁 (Mg)	改善材料的降解性，控制降解速度，与新骨的生长速度得以匹配；促进骨矿化作用和材料表面羟基磷灰石的沉积，促进骨细胞的增殖与分化；促进血管生成
铜 (Cu)	支架具有更高的力学性能；促进干细胞表达成骨相关基因，改善植入体的成骨性能；具有良好的抗菌性能，促进血管的生成
铁 (Fe)	够降低磷酸三钙陶瓷的孔隙率并提高其机械强度；促进成骨细胞的增殖和矿化，促进胶原蛋白的表达和磷灰石的形成能力；具有磁响应效应
锌 (Zn)	稳定晶格调控陶瓷的降解，提高磷酸钙类陶瓷的致密度和力学性能；刺激成骨细胞同时抑制破骨细胞的双重作用，创造一个碱性环境，进而有利于磷酸盐的沉淀以及矿化，利于新骨生成；良好的抗菌活性
钴 (Co)	改善陶瓷的降解和离子释放速率；促进骨髓间充质干细胞和成骨细胞的增殖；良好的成血管能力
硒 (Se)	改善成骨细胞的增殖和分化；抗肿瘤性能；提高抗菌性能
钼 (Mo)	能够显著提高支架的致密度和抗压强度；促进人体骨髓间充质干细胞成骨基因和成软骨基质的表达，具有骨-软骨一体化修复的双功能特性
氟 (F)	具有促进成骨细胞分化和促进破骨细胞凋亡并抑制破骨细胞增殖和分化的双重作用

表 2 | 掺锰支架文献研究信息汇总

研究人员	支架材料	作用
尚文博 ^[80]	锰掺磷酸三钙陶瓷	提高 β -磷酸三钙生物陶瓷支架的维氏硬度, 在血浆等 3 种润滑环境中的稳定摩擦系数均呈上升趋势
邓翠君 ^[31]	锰掺磷酸三钙陶瓷	通过激活缺氧诱导因子信号通路诱导软骨细胞进行分化, 促进软骨细胞的增殖和成熟, 诱导骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化; 并通过抑制关节炎环境下的软骨细胞内降解代谢活动保护软骨细胞
MOSLIM 等 ^[81]	锰掺磷酸三钙陶瓷	可以降低 β -磷酸三钙的合成温度
李森 ^[1]	锰掺羟基磷灰石陶瓷	赋予羟基磷灰石强烈的亲水性, 显著提高了蛋白质的吸附能力; 促进了相关成骨基因的表达, 提高成骨活性和抗菌能力
KOLMAS 等 ^[82]	锰掺羟基磷灰石陶瓷	具有显著的抗菌活性
WESTHAUSER 等 ^[21]	锰掺生物活性玻璃陶瓷	支持成骨分化并增强了编码细胞外基质蛋白的基因的上调, 显示出显著的成骨特性
BARRIONI 等 ^[43]	锰掺生物活性玻璃陶瓷	可以引起间充质干细胞沿着骨通路分化,
TAKAGI 等 ^[83]	锰掺羟基磷灰石陶瓷	激活整合素, 进一步增强成骨细胞的细胞黏附能力, 提高生物陶瓷的细胞黏附率, 改善自体骨/植入体衔接并促进成骨相关蛋白的响应
Li 等 ^[45]	锰掺磷酸三钙陶瓷	通过 <i>NRF2</i> 活化清除活性氧来抑制破骨细胞的发生并促进骨质疏松性骨缺损的再生
施吉翔等 ^[52]	锰掺生物活性玻璃陶瓷	具有消除骨缺损处过量 H_2O_2 并缓解缺氧状态的功能, 对骨髓间充质干细胞的增殖和碱性磷酸酶活性有一定促进作用, 从而有利于骨组织再生与骨缺损修复
张卓俊 ^[2]	镁锰双掺磷酸三钙陶瓷	会导致 β -磷酸三钙的晶格常数发生变化, 会使材料粉体颗粒之间粘合作用加强, 出现烧结颈, 并且镁锰双掺的 β -磷酸三钙材料的热稳定性增加
MUTHUSAMY 等 ^[40]	锰掺羟基磷灰石陶瓷	可以增强成骨细胞的黏附和迁移, 实现良好的结晶特性, 通过与细菌细胞壁发生反应, 诱导微生物细胞死亡, 赋予支架强大的抗菌效果
YU 等 ^[84]	铁锰双掺羟基磷灰石陶瓷	增强了成骨细胞的增殖与黏附, 促进了成骨相关基因和碱性磷酸酶的表达

在镁、钙、铁、锌等, 并且大多还停留在单一元素的掺杂。这篇综述重点阐述了锰元素与生物陶瓷材料的结合对其力学性能及成骨特性等的影响, 并进一步阐述了在锰掺陶瓷的基础上通过表面涂层涂敷、共价锚定、调整价态及多元素混杂等方式来进一步完善含锰陶瓷支架的性能。总之, 基于生物活性陶瓷特点, 综合利用 3D 打印技术与活性元素掺杂来进行整合及优化, 以期含锰陶瓷骨支架的更深层次的研究提供一定的理论指导。

3.3 综述的意义与局限 从生物陶瓷材料的应用到结合微量元素对骨缺损修复的积极作用以及 3D 打印技术, 锰元素的掺杂可以极大地改善陶瓷支架的力学性能, 通过促进成骨分化和成骨细胞相关基因以及整合素的表达来影响骨和软骨的生长发育, 提高了成骨细胞的迁移、黏附、增殖与分化, 促进新骨的形成与血管化, 同时赋予支架额外的抗菌特性等。因此, 含锰生物陶瓷的优异成骨性、与天然骨矿物质相似的成分组成以及抗菌抗炎特性, 为硬组织修复材料的开发和组织修复治疗提供了良好的前景, 它的制备和性能研究具有重要的现实意义。但研究者更多的将关注点集中在锰元素所带来的生物学特性上, 对于锰含量的调控以及多元素掺杂的多功能支架制备仍需要后续实验来进一步阐明。

3.4 对未来的建议 正如前文所述, 希望后续通过动物体内骨支架移植实验, 找到各种微量元素的添加量和实现添加元素的功能最大化, 并在涂料、填充、骨水泥、骨支架和药物递送中发掘其更为深层次的潜力。逐渐改善 3D 打印技术制备陶瓷骨支架, 争取在其基础上, 将材料的触发介质、时间等变形因素以及其他相关数字化参数预先植入打印材料中, 使其中的有益离子能够根据应用场景的特定需求调控离子的释放量及释放周期从而展现出一定的“智慧性”。

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。全体作者都已阅读并同意最终的文本。

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: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。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表宗旨。

4 参考文献 References

- [1] 李森. 微量元素掺杂羟基磷灰石的制备及生物学效应研究 [D]. 上海: 上海师范大学, 2019.
- [2] 张卓俊. 离子掺杂 β -磷酸三钙材料制备及 3D 支架性能研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2020.
- [3] 武兰. HA/AL₂O₃ 功能梯度陶瓷材料的制备及其生物活性 [D]. 福州: 福建师范大学, 2019.
- [4] FADEEVA IV, KALITA VI, KOMLEV DI, et al. In Vitro Properties of Manganese-Substituted Tricalcium Phosphate Coatings for Titanium Biomedical Implants Deposited by Arc Plasma. *Materials* (Basel). 2020;13(19): E4411.
- [5] 王晓亚, 常江. 生物陶瓷在组织工程中的应用 [J]. *生命科学*, 2020,32(3):257-266.
- [6] 孙元艺. 锰复合骨修复支架的 3D 打印及其性能评估 [D]. 深圳: 中国科学院大学 (中国科学院深圳先进技术研究院), 2022.
- [7] 周欢, 杨蒙蒙. 掺杂不同离子的羟基磷灰石涂层研究现状 [J]. *国际生物医学工程杂志*, 2016,39(5):319-320.
- [8] GEORGE SM, NAYAK C, SINGH I, et al. Multifunctional Hydroxyapatite Composites for Orthopedic Applications: A Review. *ACS Biomater Sci Eng*. 2022;8(8):3162-3186.
- [9] HOU X, ZHANG L, ZHOU Z, et al. Calcium Phosphate-Based Biomaterials for Bone Repair. *J Funct Biomater*. 2022;13(4):187.
- [10] MA H, FENG C, CHANG J, et al. 3D-printed bioceramic scaffolds: From bone tissue engineering to tumor therapy. *Acta Biomater*. 2018;79:37-59.
- [11] 李俊刚. 3D 打印掺钻生物陶瓷支架介导成骨-成血管偶联促进骨修复的作用研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [12] MARCACCI M, KON E, MOUKHACHEV V, et al. Stem cells associated with macroporous bioceramics for long bone repair: 6- to 7-year outcome of a pilot clinical study. *Tissue Eng*. 2007;13(5):947-955.
- [13] CHEN Y, WANG J, ZHU XD, et al. Enhanced effect of β -tricalcium phosphate phase on neovascularization of porous calcium phosphate ceramics: in vitro and in vivo evidence. *Acta Biomater*. 2015;11:435-448.
- [14] LU J, DESCAMPS M, DEJOU J, et al. The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone. *J Biomed Mater Res*. 2002;63(4):408-412.
- [15] PANTULAP U, ARANGO-OSPINA M, BOCCACCINI AR. Bioactive glasses incorporating less-common ions to improve biological and physical properties. *J Mater Sci Mater Med*. 2021;33(1):3.
- [16] MOTA C, PUPPI D, CHIELLINI F, et al. Additive manufacturing techniques for the production of tissue engineering constructs. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015;9(3): 174-190.
- [17] ALMELA T, BROOK IM, KHOSHROO K, et al. Simulation of cortico-cancellous bone structure by 3D printing of bilayer calcium phosphate-based scaffolds. *Bioprinting*. 2017;6:1-7.
- [18] WU C, FAN W, ZHOU Y, et al. 3D-printing of highly uniform CaSiO₃ ceramic scaffolds: preparation, characterization and in vivo osteogenesis. *J Mater Chem Mater*. 2012;22(24):12288-12295.
- [19] 党文涛. 3D 打印生物陶瓷支架用于骨组织修复和治疗 [D]. 上海: 中国科学院大学 (中国科学院上海硅酸盐研究所), 2019.
- [20] WANG C, ZHU Y, LONG H, et al. Relationship between blood manganese and bone mineral density and bone mineral content in adults: A population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2022;17(10):e0276551.
- [21] WESTHAUSER F, WILKESMANN S, NAWAZ Q, et al. Osteogenic properties of manganese-doped mesoporous bioactive glass nanoparticles. *J Biomed Mater Res A*. 2020;108(9):1806-1815.
- [22] ZHOU Y, WU C, CHANG J. Bioceramics to regulate stem cells and their microenvironment for tissue regeneration. *Mater Today*. 2019;24:41-56.
- [23] 喻小鹏, 吴成铁. 3D 打印生物陶瓷功能改进的研究进展 [J]. *硅酸盐学报*, 2021, 49(5):829-843.
- [24] 张畅, 喻正文. 锰元素在生物材料中的应用: 现状和问题 [J]. *中国组织工程研究*, 2022,26(34):5504-5511.
- [25] BARRIONI BR, NARUPHONTJIRAKUL P, NORRIS E, et al. Effects of manganese incorporation on the morphology, structure and cytotoxicity of spherical bioactive glass nanoparticles. *J Colloid Interface Sci*. 2019;547:382-392.
- [26] ŠUPOVÁ M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review. *Ceram Int*. 2015;41(8):9203-9231.

- [27] TITE T, POPA AC, BALESCU LM, et al. Cationic Substitutions in Hydroxyapatite: Current Status of the Derived Biofunctional Effects and Their In Vitro Interrogation Methods. *Materials* (Basel). 2018;11(11):E2081.
- [28] NAWAZ Q, REHMAN MAU, BURKOVSKI A, et al. Synthesis and characterization of manganese containing mesoporous bioactive glass nanoparticles for biomedical applications. *J Mater Sci Mater Med*. 2018;29(5):64.
- [29] BARRIONI BR, OLIVEIRA AC, DE FÁTIMA LM, et al. Sol-gel-derived manganese-releasing bioactive glass as a therapeutic approach for bone tissue engineering. *J Mater Sci*. 2017;52(15):8904-8927.
- [30] LALA S, MAITY TN, SINGHA M, et al. Effect of doping (Mg,Mn,Zn) on the microstructure and mechanical properties of spark plasma sintered hydroxyapatites synthesized by mechanical alloying. *Ceram Int*. 2017;43(2):2389-2397.
- [31] 邓翠君. 骨—软骨复杂组织修复生物活性无机材料的制备及性能研究 [D]. 上海: 中国科学院大学 (中国科学院上海硅酸盐研究所), 2018.
- [32] ZILM M, THOMSON SD, WEI M. A Comparative Study of the Sintering Behavior of Pure and Manganese-Substituted Hydroxyapatite. *Materials*. 2015;8(9):6419-6436.
- [33] RAU JV, FADEVA IV, FOMIN AS, et al. Sic Parvis Magna: Manganese-Substituted Tricalcium Phosphate and Its Biophysical Properties. *ACS Biomater Sci Eng*. 2019;5(12):6632-6644.
- [34] TORRES PMC, VIEIRA SI, CERQUEIRA AR, et al. Effects of Mn-doping on the structure and biological properties of β -tricalcium phosphate. *J Inorg Biochem*. 2014;136:57-66.
- [35] KAMARAJ M, ROOPAVATH UK, GIRI PS, et al. Modulation of 3D Printed Calcium-Deficient Apatite Constructs with Varying Mn Concentrations for Osteochondral Regeneration via Endochondral Differentiation. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022;14(20):23245-23259.
- [36] 董少杰, 王旭东, 沈国芳, 等. 生物陶瓷支架的功能改性及应用研究进展 [J]. *无机材料学报*, 2020,35(8):867-881.
- [37] ZHANG J, TONG D, SONG H, et al. Osteoimmunity-Regulating Biomimetically Hierarchical Scaffold for Augmented Bone Regeneration. *Adv Mater*. 2022;34(36):e2202044.
- [38] LÜTHEN F, BULNHEIM U, MÜLLER PD, et al. Influence of manganese ions on cellular behavior of human osteoblasts in vitro. *Biomol Eng*. 2007;24(5):531-536.
- [39] YU Y, DING T, XUE Y, et al. Osteoinduction and long-term osseointegration promoted by combined effects of nitrogen and manganese elements in high nitrogen nickel-free stainless steel. *J Mater Chem B*. 2016;4(4):801-812.
- [40] MUTHUSAMY S, MAHENDIRAN B, SAMPATH S, et al. Hydroxyapatite nanophases augmented with selenium and manganese ions for bone regeneration: Physicochemical, microstructural and biological characterization. *Biomater Adv*. 2021;126:112149.
- [41] ARMULIK A, SVINENG G, WENNERBERG K, et al. Expression of integrin subunit beta1B in integrin beta1-deficient GD25 cells does not interfere with alphaVbeta3 functions. *Exp Cell Res*. 2000;254(1):55-63.
- [42] DORMOND O, PONSONNET L, HASMIM M, et al. Manganese-induced integrin affinity maturation promotes recruitment of alpha V beta 3 integrin to focal adhesions in endothelial cells: evidence for a role of phosphatidylinositol 3-kinase and Src. *Thromb Haemost*. 2004;92(1):151-161.
- [43] BARRIONI BR, NORRIS E, LI S, et al. Osteogenic potential of sol-gel bioactive glasses containing manganese. *J Mater Sci Mater Med*. 2019;30(7):86.
- [44] ZHAO QM, SUN YY, WU CS, et al. Enhanced osteogenic activity and antibacterial ability of manganese-titanium dioxide microporous coating on titanium surfaces. *Nanotoxicology*. 2020;14(3):289-309.
- [45] LI J, DENG C, LIANG W, et al. Mn-containing bioceramics inhibit osteoclastogenesis and promote osteoporotic bone regeneration via scavenging ROS. *Bioact Mater*. 2021;6(11):3839-3850.
- [46] SÁNCHEZ-DE-DIEGO C, PEDRAZZA L, PIMENTA-LOPES C, et al. NRF2 function in osteocytes is required for bone homeostasis and drives osteocytic gene expression. *Redox Biol*. 2021;40:101845.
- [47] BRACCI B, TORRICELLI P, PANZAVOLTA S, et al. Effect of Mg(2+), Sr(2+), and Mn(2+) on the chemico-physical and in vitro biological properties of calcium phosphate biomimetic coatings. *J Inorg Biochem*. 2009;103(12):1666-1674.
- [48] HAUDENSCHILD DR, HONG E, YIK JHN, et al. Enhanced activity of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) bound to cartilage oligomeric matrix protein. *J Biol Chem*. 2011;286(50):43250-43258.
- [49] LIU AC, HEINRICH BS, LEACH RM. Influence of manganese deficiency on the characteristics of proteoglycans of avian epiphyseal growth plate cartilage. *Poult Sci*. 1994;73(5):663-669.
- [50] LIU S, LI K, HU T, et al. Zn-doped MnO₂ nanocoating with enhanced catalase-mimetic activity and cytocompatibility protects pre-osteoblasts against H₂O₂-induced oxidative stress. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2021;202:111666.
- [51] KUMAR S, ADJEI IM, BROWN SB, et al. Manganese dioxide nanoparticles protect cartilage from inflammation-induced oxidative stress. *Biomaterials*. 2019;224:119467.
- [52] 施吉翔, 翟东, 朱敏, 等. 生物活性玻璃—二氧化锰复合支架的制备与表征 [J]. *无机材料学报*, 2022,37(4):427-435.
- [53] 王毅, 邹德荣. 骨缺损修复用生物陶瓷的元素改性研究进展 [J]. *口腔颌面外科杂志*, 2012,22(6):440-443.
- [54] 魏永杰. 医用金属表面微纳复合结构涂层的制备与应用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [55] ASRI RIM, HARUN WSW, SAMYKANO M, et al. Corrosion and surface modification on biocompatible metals: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;77:1261-1274.
- [56] NAWAZ Q, REHMAN MAU, ROETHER JA, et al. Bioactive glass based scaffolds incorporating gelatin/manganese doped mesoporous bioactive glass nanoparticle coating. *Ceram Int*. 2019;45(12):14608-14613.
- [57] 张雪姣, 郝敏, 乔海霞, 等. 锰和氟共修饰羟基磷灰石陶瓷涂层的制备与表征 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2016,36(3):686-690.
- [58] HUANG Y, DING Q, HAN S, et al. Characterisation, corrosion resistance and in vitro bioactivity of manganese-doped hydroxyapatite films electrodeposited on titanium. *J Mater Sci Mater Med*. 2013;24(8):1853-1864.
- [59] ANANTH KP, SUN J, BAI J. An Innovative Approach to Manganese-Substituted Hydroxyapatite Coating on Zinc Oxide-Coated 316L SS for Implant Application. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):E2340.
- [60] CASSARI L, BRUN P, DI FOGGIA M, et al. Mn-Containing Bioactive Glass-Ceramics: BMP-2-Mimetic Peptide Covalent Grafting Boosts Human-Osteoblast Proliferation and Mineral Deposition. *Materials* (Basel). 2022;15(13):4647.
- [61] BULLOCK G, ATKINSON J, GENTILE P, et al. Osteogenic Peptides and Attachment Methods Determine Tissue Regeneration in Modified Bone Graft Substitutes. *J Funct Biomater*. 2021;12(2):22.
- [62] WANG M, LI M, WANG Y, et al. Efficient antibacterial activity of hydroxyapatite through ROS generation motivated by trace Mn(III) coupled H vacancies. *J Mater Chem B*. 2021;9(15):3401-3411.
- [63] 张畅. 含锰合金的生物活性及其成骨能力初探 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2022.
- [64] NABIYOU NI, BRÜCKNER T, ZHOU H, et al. Magnesium-based bioceramics in orthopedic applications. *Acta Biomater*. 2018;66:23-43.
- [65] HE R, DING C, LUO Y, et al. Congener-Induced Sulfur-Related Metabolism Interference Therapy Promoted by Photothermal Sensitization for Combating Bacteria. *Adv Mater*. 2021;33(44):e2104410.
- [66] SUCHANICZ J, WAŚ M, NOWAKOWSKA-MALCZYK M, et al. Properties of Na_{0.5}Bi_{0.5}TiO₃ Ceramics Modified with Fe and Mn. *Materials* (Basel). 2022;15(18):6204.
- [67] 穆君宇, 侯沙, 彭雨, 等. 微量掺锶材料在骨修复领域的应用 [J]. *医学研究杂志*, 2022,51(7):15-18.
- [68] FARMANI AR, SALMEH MA, GOLKAR Z, et al. Li-Doped Bioactive Ceramics: Promising Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *J Funct Biomater*. 2022;13(4):162.
- [69] KHAIDUKOV N, PIRRI A, BREKHOVSKIKH M, et al. Time- and Temperature-Dependent Luminescence of Manganese Ions in Ceramic Magnesium Aluminum Spinels. *Materials* (Basel). 2021;14(2):420.
- [70] 齐军强, 郭超. 金属离子掺杂羟基磷灰石骨修复材料的特性及应用 [J]. *中国组织工程研究*, 2023,27(21):3415.
- [71] NIK MD NOORDIN KAHAR NNF, AHMAD N, JAAFAR M, et al. A review of bioceramics scaffolds for bone defects in different types of animal models: HA and β -TCP. *Biomed Phys Eng Express*. 2022;8(5).doi: 10.1088/2057-1976/ac867f.
- [72] ZHANG F, LI Z, XU M, et al. A review of 3D printed porous ceramics. *J Eur Ceram Soc*. 2022;42(8):3351-3373.
- [73] LAN W, CHEN W, HUANG D. Research progress on osteochondral tissue engineering. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2019;36(3):504-510.
- [74] SAFIAGHDAM H, NOKHBATOLFOGHAEI H, KHOJASTEH A. Therapeutic Metallic Ions in Bone Tissue Engineering: A Systematic Review of The Literature. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(Suppl1):101-118.
- [75] SADEGHZADE S, LIU J, WANG H, et al. Recent advances on bioactive baghdadite ceramic for bone tissue engineering applications: 20 years of research and innovation (a review). *Materials Today Bio*. 2022;17:100473.
- [76] ZHANG J, ZHANG Q, LI S, et al. The effects of Mn(2+) on the proliferation, osteogenic differentiation and adipogenic differentiation of primary mouse bone marrow stromal cells. *Biol Trace Elem Res*. 2013;151(3):415-423.
- [77] WESTHAUSER F, WILKESMANN S, NAWAZ Q, et al. Effect of manganese, zinc, and copper on the biological and osteogenic properties of mesoporous bioactive glass nanoparticles. *J Biomed Mater Res A*. 2021;109(8):1457-1467.
- [78] ZHANG X, LIU J, WANG H. The cGAS-STING-autophagy pathway: Novel perspectives in neurotoxicity induced by manganese exposure. *Environ Pollut*. 2022;315:120412.
- [79] MIOLA M, BROVARONE CV, MAINA G, et al. In vitro study of manganese-doped bioactive glasses for bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2014;38:107-118.
- [80] 尚文博. 锰掺杂 β -磷酸三钙多孔仿生骨材料性能研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [81] MOSLIM NA, AHMAD N, KASIM SR. Effect of Mg concentrations on the properties of biphasic calcium phosphate (BCP)/MATERIALS CHARACTERIZATION USING X-RAYS AND RELATED TECHNIQUES. *Kelantan, Malaysia*, 2019:020083.
- [82] KOLMAS J, GROSZYK E, PIOTROWSKA U. Nanocrystalline hydroxyapatite enriched in selenite and manganese ions: physicochemical and antibacterial properties. *Nanoscale Res Lett*. 2015;10(1):989.
- [83] TAKAGI J, PETRE BM, WALZ T, et al. Global conformational rearrangements in integrin extracellular domains in outside-in and inside-out signaling. *Cell*. 2002;110(5):599-511.
- [84] YU L, ROWE DW, PERERA IP, et al. Intrafibrillar Mineralized Collagen-Hydroxyapatite-Based Scaffolds for Bone Regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020;12(16):18235-18249.

(责任编辑: GW, ZN, JJP)