

可降解锌基合金在骨缺损修复重建中的应用及研究热点和不足

刘浩洋¹, 谢强², 沈梦然¹, 任岩松³, 马金辉⁴, 王佰亮⁴, 岳德波⁴, 王卫国⁴

<https://doi.org/10.12307/2025.213>

投稿日期: 2023-11-23

采用日期: 2024-01-12

修回日期: 2024-02-04

在线日期: 2024-02-21

中图分类号:

R459.9; R318.08; R-1

文章编号:

2095-4344(2025)04-00839-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 锌基合金在骨修复中的应用进展

△组织损伤时, 锌元素聚集参与止血、炎症反应、细胞增殖、组织重塑在内的组织修复全程。
△锌基合金是以金属锌为基础, 通过添加微量其他金属元素所构成的不同合金体系, 可产生对抗血液中钙离子及抗凝的特殊性能。



△可降解锌基合金在骨缺损部位发挥刺激骨修复作用在于降解前和降解后 2 个阶段, 而由于降解发生的持续性, 它们同时存在并相互影响、促进。
△降解前主要以固态金属形式表现为骨传导性, 降解后则以降解离子参与代谢表现为骨诱导性。

文题释义:

锌基合金: 是以锌为基础加入其他元素组成的合金, 合金中锌元素含量往往大于95%。各常规体系锌基合金具有良好的生物相容性, 其中一些锌基合金中的稀土元素因化学性质与元素钙相似, 既可以对抗血液中钙离子也可降低材料表面张力, 减少植入物与体内组织之间的黏附力, 从而拥有抗凝的特殊性能。

骨传导性: 是指植入材料支持骨祖细胞和成骨细胞附着的能力, 并且允许这些细胞在移植物的三维结构中增殖、生长和迁移。

摘要

背景: 锌基合金医用植入材料有优异的力学性能、完全可降解性、良好的生物相容性, 主要用于骨科植入物、心血管支架、胆管支架、气管支架、神经导管等。

目的: 综述可降解锌基合金应用于骨缺损修复的研究进展, 展望锌基材料可期研究方向与成果。

方法: 检索PubMed、Web of Science、万方及中国知网数据库, 选择各数据库建库至2023年6月收录的各类可降解锌基合金用于骨植入材料研究的相关文献, 对生物可降解锌基合金的基本特性进行概述, 对锌基合金促进骨组织修复作用进行梳理和归纳总结, 讨论当前的研究热点与不足。

结果与结论: ①锌基合金具备良好的生物相容性, 以锌基合金为基体材料, 借助支架结构构建技术和涂层优化工艺将有效提高锌基合金的骨传导性, 并且使其降解产物具备高效骨诱导性, 以调控成骨、破骨细胞的基因表达, 促进骨缺损后的修复重建; ②然而在锌基合金优化的研究中, 涂层工艺相对不足, 增材负载技术尚缺乏; ③锌基合金拥有良好的机械、生物特性, 通过特殊工艺可增加材料的骨传导性、骨诱导性以有效提高其促进骨修复重建能力, 并有望进一步实现个性化移植材料的研发。优化涂层与增材负载等技术融合于锌基合金的研究有待进一步探讨。

关键词: 锌基合金; 生物可降解材料; 骨移植; 骨缺损; 骨再生; 综述

Application, research hotspots, and shortcomings of degradable zinc-based alloys in bone defect repair and reconstruction

Liu Haoyang¹, Xie Qiang², Shen Mengran¹, Ren Yansong³, Ma Jinhui⁴, Wang Bailiang⁴, Yue Debo⁴, Wang Weiguo⁴

¹China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Peking University, Beijing 100029, China; ²Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; ³Health Science Center of Peking University, Beijing 100191, China; ⁴Department of Orthopedic Surgery, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Liu Haoyang, Master candidate, China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Peking University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Ma Jinhui, MD, Department of Orthopedic Surgery, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Wang Bailiang, MD, Chief physician, Master's supervisor, Department of Orthopedic Surgery, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Abstract

BACKGROUND: Zinc-based alloy medical implant materials have excellent mechanical properties, complete degradability and good biocompatibility, and are mainly used in orthopedic implants, cardiovascular stents, bile duct stents, tracheal stents, nerve catheters, etc.

¹北京大学中日友好临床医学院, 北京市 100029; ²重庆医科大学, 重庆市 400016; ³北京大学医学部, 北京市 100191; ⁴中日友好医院骨科·关节外科, 北京市 100029

第一作者: 刘浩洋, 男, 2000年生, 河南省周口市人, 汉族, 北京大学在读硕士, 主要从事骨坏死的相关研究。

通讯作者: 马金辉, 博士, 中日友好医院骨科·关节外科, 北京市 100029

通讯作者: 王佰亮, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 中日友好医院骨科·关节外科, 北京市 100029

<https://orcid.org/0009-0004-2975-3484> (刘浩洋)

基金资助: 首都医科大学教育教学改革研究课题(2023JY388), 项目负责人: 马金辉; 中央高水平医院临床科研业务费, 中日友好医院“菁英计划”人才培育工程项目(ZRJY2021-TD01), 项目负责人: 王佰亮; 国家自然科学基金面上项目(52373273), 项目负责人: 王佰亮

引用本文: 刘浩洋, 谢强, 沈梦然, 任岩松, 马金辉, 王佰亮, 岳德波, 王卫国. 可降解锌基合金在骨缺损修复重建中的应用及研究热点和不足[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(4):839-845.



OBJECTIVE: To review the research progress of biodegradable zinc-based alloys in bone defect repair and prospect the promising research direction and achievements of zinc-based materials.

METHODS: After searching PubMed, Web of Science, WanFang Data, and CNKI databases from the establishment of the database to June 2023, various relevant articles on biodegradable zinc-based alloys for bone implant material research were collected. The basic characteristics of biodegradable zinc based alloys were summarized, and the role of zinc-based alloys in promoting bone tissue repair was sorted and summarized. The current research hotspots and shortcomings were discussed.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Zinc-based alloys have good biocompatibility. Using zinc-based alloys as the matrix material, with the help of scaffold structure construction technology and coating optimization process, the bone conductivity of zinc-based alloys will be effectively improved, and their degradation products will have efficient bone induction to regulate the gene expression of osteoblasts and osteoclasts, thereby promoting the repair and reconstruction of bone defects. (2) However, in the research on optimizing zinc-based alloys, the coating process is relatively insufficient, and additive loading technology is still lacking. (3) Zinc-based alloys have excellent mechanical and biological properties. Through special processes, their bone conductivity and osteoinductivity can be increased to effectively improve their ability to promote bone repair and reconstruction, and it is expected to further achieve the development of personalized transplant materials. Further research and development are needed to optimize the integration of coating and additive loading technologies into zinc-based alloys.

Key words: zinc-based alloy; biodegradable material; bone graft; bone defect; bone regeneration; review

Funding: Research Project on Education and Teaching Reform at Capital Medical University, No. 2023JY388 (to MJH); National High-Level Hospital Clinical Research Funding, Elite Medical Professionals Project of China-Japan Friendship Hospital, No. ZRJY2021-TD01 (to WBL); National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 52373273 (to WBL)

How to cite this article: LIU HY, XIE Q, SHEN MR, REN YS, MA JH, WANG BL, YUE DB, WANG WG. Application, research hotspots, and shortcomings of degradable zinc-based alloys in bone defect repair and reconstruction. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(4):839-845.

0 引言 Introduction

骨缺损治疗大多需要骨移植材料的干预，目前全球每年进行超过 200 万例骨科移植手术，使骨移植成为仅次于输血的第二大组织移植^[1-2]。骨移植材料的选择决定了骨缺损后修复重建的质量，现今各类材料均表现出尚未能有效解决的短板问题，例如：在自体骨移植和同种异体骨移植技术中，材料来源不足以及并发症难以有效避免^[3]；生物陶瓷材料的力学性能如断裂韧性、抗压强度等劣势显著，该类材料的降解极为缓慢且不可控，同时伴随二次手术的风险^[4]；可降解合金材料如镁基合金降解速率过快且降解产生的气体局部聚集阻碍后续修复重建^[5]，铁基合金降解产物不易清除易诱发炎症反应^[6]。伴随逐渐增加的骨移植材料需求以及患者对缩短恢复期的诉求，对于新型可降解骨移植替代材料的需求越发迫切。

以金属锌为基础的可降解骨移植材料的利用价值早在 2011 年被 VOJTECH 等^[7]所关注。随后关于锌基合金材料用于骨移植促进骨修复重建的研究日益增加，例如：YANG 等^[8]的研究证实了锌锂合金在增加机械性能方面具有相对最强的作用；在锌基合金中加入 Mn 会增加合金的降解速率^[9]，加入 Cu 则降低合金的降解速率^[10]。此外，QU 等^[11-12]研究还发现 Zn-Ag 和 Zn-Cu 合金在抑菌方面也是具有更高的研究价值。该文主要对锌基合金在骨修复中的应用研究做综述，讨论当下可降解锌基骨移植材料在促进骨修复重建中的研究热点及不足，展望后续锌基材料可行的研究方向和应用前景。

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 由第一作者在 2023 年 9 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 各数据库建库至 2023 年 6 月发表的相关文献。

1.1.3 检索数据库 使用计算机检索 PubMed、Web of Science、中国知网和万方数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为“Zinc-based alloys, biodegradable

materials, bone graft, bone regeneration”，中文检索词为“锌基合金，生物可降解材料，骨移植，骨再生”。

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 以 PubMed 数据库文献检索策略为例，见图 1。

```
#1 Zinc-based alloys[Title/ Abstract]
#2 biodegradable materials[Title/ Abstract]
#3 #1 AND #2
#4 bone graft[Title/ Abstract]
#5 bone regeneration[Title/ Abstract]
#6 #3 AND #4 AND #5
#7 #3 OR #4 OR #5
```

图 1 | PubMed 数据库检索策略

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 通过题目和摘要进行初步筛选，再经泛读和精读选出锌基合金参与骨修复有关的文章。

1.2.2 排除标准 研究目的与文章不相关或相关性很小，中英文内容重复的文献；Meta 分析类文章。

1.3 质量评估 通过计算机筛选出 400 余篇与文章有关的文献，通过阅读标题与摘要或全文排除与主题相关性差的文章，最终共筛选出 72 篇文献。文献检索流程见图 2。

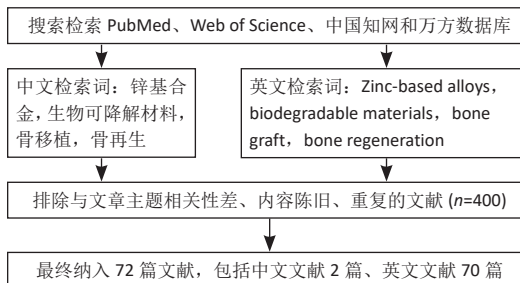


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 锌基合金研究时间脉络 见表 1。

2.2 锌基合金概述

2.2.1 锌的生理功能 锌作为仅次于铁的人体第二大营养

表 1 | 锌基合金研究时间脉络

时间	研究内容
2011	VOITECH 等首次研究了锌基合金的组织、力学性能和腐蚀行为, 并与纯 Mg、AZ91HP 和铸造 Zn-Al-Cu 合金进行了比较
2015	MURNI 等首次将对将锌基合金用于可生物降解植入物进行毒性数据的研究, 并且首次提出了一个全面评价锌 -3Mg 合金生物可降解骨植入物细胞毒性的方法
2016	JABLONSKÁ 等通过将 Zn-Mg 合金预先以 PBS 形成腐蚀产物保护层, 使合金降解速率降低的同时增加了 L929 细胞的代谢活性
2017	ZHU 等阐明了人骨髓间充质干细胞对锌的生物学反应及其细胞信号传导机制
2018	KWANG 等研究了锌对人骨髓间充质干细胞成骨分化的影响及分子机制
2019	GAFFNEY-STOMBERG 等描述了除了钙、磷、镁等对骨骼健康有重要作用的大量矿物质外, 硼、铁、锌、铜、硒等微量元素也会影响骨骼的新陈代谢
	LIJING 等研究了 Mg 含量对挤压态 Zn-xMg-0.1Ca(x=0.5%, 1.0%, 1.5%) 合金力学性能、降解行为、体外细胞黏附和体内行为的影响
	KAFRI 等研究表明 Zn-Fe 合金周围组织未见明显炎症或坏死迹象
2020	JIA 等研究得出 Zn-Mn 合金显著提高了 MC3T3-E1 细胞活性, 动物体内实验显示合金周围无炎症细胞聚集, 心、肝、脾、肺、肾等组织切片无病理学变化, 各器官中无锌离子聚集
	QU 等动物体内实验得出 Zn-Cu 合金周围成骨细胞活性良好, 心、肝、脾、肺等多个脏器病理切片及离子浓度均未见异常
	JIA 等研究表明相较于纯锌, Zn-Sr 合金具有更好的细胞相容性, MC3T3-E1 细胞骨架铺展形态良好, 动物体内实验显示 Zn-Sr 合金合金具有良好的骨整合能力, 表现为周围大量新生骨组织, 病理切片未见炎症反应
2021	QU 等动物体内实验得出 Zn-Ag 合金周围组织各项炎症指标未见增高, 病理切片未见异常, 重要器官无异常高浓度锌离子聚集
2022	QIN 等研究得出 Zn-Mg 合金与 MC3T3-E1 共培养具有良好的细胞存活率, 细胞数量明显增多、体积明显增大, 动物体内实验显示该合金与新生骨组织接触紧密, 心、肝、脾、肺、肾等组织病理切片无病理学变化; Zn-Li 合金表面 MC3T3-E1 细胞之间假足伸展连接, 细胞肌动蛋白表达丰富并于合金表面铺展
	TONG 等研究表明相较于纯锌对照, 与 Zn-Mg2Ge 合金共培养的 MC3T3-E1 细胞和 MG-63 细胞活力升高
	YANG 等研究表明 Zn-Gd 合金表面覆盖大量形态良好的 MC3T3-E1 细胞, 而纯钛表面的 MC3T3-E1 细胞表现为圆形(细胞形态较差), 动物体内实验显示 Zn-Gd 合金周围骨组织呈环状紧密生长, 骨与种植体接触比远高于对照组
2023	TONG 等研究发现与 Zn-Dy 合金共培养的 MC3T3-E1 细胞主要呈纺锤形和椭圆形, 说明元素 Dy 的加入有助于提高纯 Zn 的细胞相容性
	DU 等研究证实与 Zn-La、Zn-Ce、Zn-Nd 等稀土元素合金降解产物共培养的人脐静脉内皮细胞和 MC3T3-E1 细胞活力增高, 动物体内实验显示合金周围骨结合良好, 未见骨坏死, 心、肝、脾、肺、肾等组织学检查未见病理改变

表 2 | 锌基合金的生物相容性

作者	发表年份	合金体系	体外实验结果	体内实验结果
QIN 等 ^[29]	2022	Zn-Mg	合金与 MC3T3-E1 细胞共培养后的细胞存活率高, 细胞数量明显增多、体积明显增大	合金与新生骨组织接触紧密, 实验动物心、肝、脾、肺、肾等组织病理切片无病理学变化
KAFRI 等 ^[30]	2019	Zn-Fe		合金周围组织未见明显炎症或坏死迹象
QIN 等 ^[31]	2022	Zn-Li	合金表面 MC3T3-E1 细胞之间假足伸展连接, 细胞肌动蛋白表达丰富并于合金表面铺展	
JIA 等 ^[9]	2020	Zn-Mn	合金显著提高了 MC3T3-E1 细胞活性, 活细胞占总细胞数量比明显增加	合金周围无炎症细胞聚集, 实验动物心、肝、脾、肺、肾等组织切片无病理学变化, 各器官中无锌离子聚集
QU 等 ^[11]	2020	Zn-Cu	合金表面 MC3T3-E1 细胞活力显著增加, 肌动蛋白拉伸纤维充分	合金周围成骨细胞活性良好, 实验动物心、肝、脾、肺等多个脏器病理切片及离子浓度均未见异常
QU 等 ^[12]	2021	Zn-Ag	与空白对照及纯 Zn 相比, 与 Zn-Ag 合金共培养后的 MC3T3-K 细胞增殖活性明显升高	合金周围组织各项炎症指标未见增高, 病理切片未见异常, 重要器官无异常高浓度锌离子聚集
JIA 等 ^[32]	2021	Zn-Sr	相较于纯 Zn, Zn-Sr 合金具有更好的细胞相容性, MC3T3-E1 细胞骨架铺展形态良好	合金具有良好骨整合能力表现为周围大量新生骨组织, 病理切片未见炎症反应
TONG 等 ^[33]	2023	Zn-Dy	与合金共培养后的 MC3T3-E1 细胞主要呈纺锤形和椭圆形, 说明元素 Dy 的加入有助于提高纯 Zn 的细胞相容性	
TONG 等 ^[34]	2022	Zn-Mg2Ge	相较于纯 Zn, 与 Zn-Mg2Ge 合金共培养后的 MC3T3-E1 和 MG-63 细胞活力显著升高	
YANG 等 ^[35]	2022	Zn-Gd	Zn-Gd 合金表面覆盖大量形态良好的 MC3T3-E1 细胞, 而纯钛表面的 MC3T3-E1 细胞表现为不健康的圆形	合金周围骨组织呈环状紧密生长, 骨与种植体接触比远高于对照组
DU 等 ^[36]	2023	Zn-La, Zn-Ce, Zn-Nd	与 3 种合金共培养后的人脐静脉内皮细胞和 MC3T3-E1 细胞活力增高	合金周围骨结合良好, 未见骨坏死, 动物心、肝、脾、肺、肾等组织学检查未见病理改变

必需微量元素, 以参与蛋白、组织构成或以信号因子调控信号通路等形式在人体神经^[13]、免疫^[14]、心血管^[15]、生殖^[16]、肌骨等各大系统的发育^[17]、代谢中具有不可或缺的作用。当锌缺乏而无法满足机体正常代谢需求时, 可能导致如认知功能障碍、骨质疏松等一系列病症发生^[18-19]。尽管对于儿童具体补锌剂量依旧有待探讨, 但当前对锌有利于儿童成长已得到充分论证^[20]。

组织损伤时, 锌元素聚集参与止血、炎症反应、细胞增殖、组织重塑在内的组织修复全程^[21-22], 该效益对于促进骨缺损后的修复重建具有重要意义。在骨缺损处植入锌基合金后的主要降解产物——锌离子通过调节血管内皮细胞^[23]、免疫细胞^[24]、骨细胞等协同促进骨修复^[21], 以及参与构建骨基质^[25], 尚余锌离子在参与维持锌稳态相关蛋白的调控下通过血液转运, 最后通过皮肤、汗液、肾脏、尿液、大肠或结肠和粪便中排出, 不会发生局部高浓度锌离子聚集而引发不良反应^[26-27]。

2.2.2 锌基合金的基础特性 锌基合金是以金属锌为基础, 通过微量添加其他金属元素所构成的不同合金体系, 合金中锌元素含量往往大于 95%^[28]。各常规体系锌基合金良好的生物相容性已被研究证实, 见表 2^[9, 11-12, 29-36]。

此外, 稀土元素因化学性质与元素钙相似, 既可以对抗血液中的钙离子又可降低材料的表面张力, 进而减少植入物与体内组织之间的黏附力, 拥有抗凝的特殊性能, 因此各类稀土元素也被推荐用于锌基合金的研究。

鉴于此前在骨植入中以 AZ31、WE43 等为代表镁基合金的成功研发, 目前骨植入锌基合金以锌镁合金为主^[10, 37], 但锌基合金体系具有相对特殊的机械性能和生物学效应, 对于理想化、个性化可降解锌基合金研究的贡献不可忽视。合金的降解速率伴随所加入微量金属元素的种类和量发生改变, 例如 Mn 加入所得的锌基合金降解速率增加^[9], 而 Cu 的加入使降解速率降低^[40]; 特殊的是, 加入不同质量比 Mg 的锌基合金降解速率先降低而后升高^[38], 而加入不同质量比 Fe 的锌基合金先增高后降低^[30], 这是合金在降解过程中周围生化环境、金属原电池效应、降解产物包被在内多重因素共同交织影响的结果。此外, Cu 和 Ag 的加入对于提高合金材料抗菌能力具有重要意义, QU 研究团队^[11-12]通过研究 Zn-Ag、Zn-Cu 合金对耐甲氧西林金葡菌(ATCC 43300)的抗菌作用, 发现该类合金相较于对照组显著抑制了细菌生物膜形成、细菌细胞壁合成、自溶、毒力和耐药等相关基因的表达。锌基合金的基础特性见图 3。

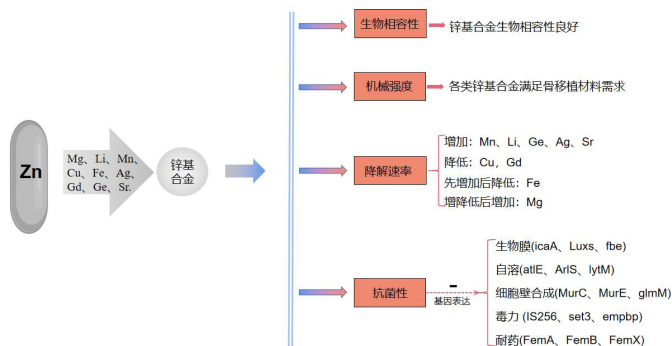
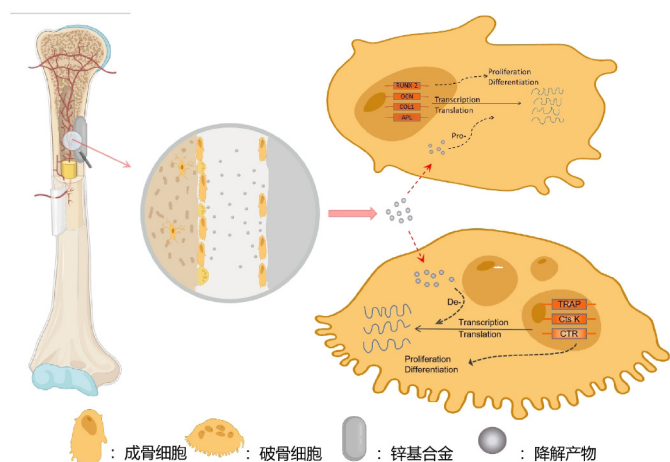


图3 | 锌基合金的基础特性

综上，鉴于锌基合金的基本特性，通过设置不同组合体系二元、多元合金而实现个性化的骨植入材料研发以适用于不同人群，是锌基合金潜在研究方向。

2.2.3 锌基合金的力学和机械特性 锌基合金医用植入材料具有优异的力学性能、完全可降解性、良好的生物相容性，主要用于骨科植入物、心血管支架的研究，近几年还扩展到胆管支架、气管支架、神经导管等，具有广阔的应用前景。目前锌基合金体外生物相容性的研究主要集中在骨相关细胞、血管相关细胞和成纤维细胞。有研究表明，纯 Zn 材料的力学性能不足，无法满足植入体的力学强度需求，所以采用粉末冶金法通过添加 Mg 元素合金化来改善纯 Zn 的力学性能，添加造孔剂制备了具有多孔结构的锌镁合金，以达到人体松质骨仿生的目的^[39]。YANG 等^[8]的研究通过逐一测试筛选的方法证实，各类锌基合金在机械强度上满足骨植入材料的需求，并且进一步明确了金属 Li 具有相对最强增加材料机械性能的作用。

2.3 锌基合金的骨修复作用 可降解锌基合金在骨缺损部位发挥刺激骨修复作用在于降解前和降解后 2 个阶段，而由于降解发生的持续性它们同时存在并相互影响、促进，降解前主要以固态金属形式表现为骨传导性，降解后则以降解离子参与代谢表现为骨诱导性，见图 4。



图注：OCN 为骨钙素，COL1 为 I 型胶原，APL 为碱性磷酸酶，TRAP 为抗酒石酸性磷酸酶，CTR 为降钙素受体，Cts K 为组织蛋白酶 K，Transcription Translation 为转录翻译，Proliferation Differentiation 为增殖分化。

图4 | 锌基合金的促成骨作用

2.3.1 骨传导性 骨传导性是指植入材料支持骨祖细胞和成骨细胞附着的能力，并且允许这些细胞在移植物的三维结构中增殖、生长和迁移^[3]。由于生物可降解特性的存在，骨细胞代谢矿化对降解区及时有效的填充取代决定了缺损修复的进展，材料良好的骨传导性确保了黏附成骨细胞的充分活性，避免了材料降解后填充不及时、不充分进而出现微隙而影响骨缺损的修复重建^[40]。对于提高骨传导性，往往通过支架结构的构建及涂层优化。

(1) 支架结构：支架结构具有三维立体孔隙，其孔径大小、孔隙率以及表面粗糙程度都将影响细胞的黏附与分化^[41-42]。目前构建支架结构的技术主要有直接能量沉积、分层实体制造、选择性激光熔融及电子束熔融，而后两种方法可形成复杂的拓扑结构与精细的微结构，已被作为金属支架结构构建的主导技术^[43]。伴随对多孔材料整体性能包括力学、生物学性能要求的提高，在微观表征下新型多孔支架的微观设计依旧有待改进^[44]。增加组织与金属的接触面积，细胞可扩散面积更大，多孔支架结构相比于铸型金属表现出更好的骨传导性^[45-46]。同时由于健康成年人骨组织代谢活跃，简单锌基合金的降解速率无法达到这类人群对可降解骨植入材料的需求^[30]，而支架结构的选择扩大了金属体积质量比，能有效缩短金属降解时间使之与成骨代谢速率相当，使实现理想最高速率的骨修复重建成为可能。同时，降解速率的增加将伴随降解产物的加快生成，这与组织对降解产物的吸收速率共同决定了局部产物浓度，大量的蓄积将导致细胞毒性^[47]。尽管现有研究表明，组织对于锌基合金降解产物具有良好的吸收速率而不发生组织炎症^[48]，但若进一步提高材料的降解速率以适应健康人群的骨缺损修复速率，而材料的降解产物是否会局部浓聚而抑制成骨活性值得研究。

研究表明，锌基合金支架结构具有相比于铸型金属更优异的细胞相容性。有研究使用当前相对成熟的激光粉末床融化技术构建了 Zn-Li 和 Zn-Mg 多孔支架合金，发现成骨细胞前体细胞 (MC3T3-E1 细胞) 在多孔支架合金上拥有更好的细胞形态以及细胞贴附效果，表现为伪足充分展开相连接，这一代谢活跃的表现与块状样品表面的球形细胞差异明显^[29, 31]。此外，一种含有泡沫气孔的泡沫金属材料孔隙率可达 90% 以上。一项以电化学沉积法制备 Zn-Cu 泡沫金属的研究发现，该泡沫合金除了具有抗菌性能外还具有优异的骨传导性，该合金上的细胞渗透率明显优于铸型合金^[49]。尽管此前研究已证实铸型锌基合金满足承重区骨植入物标准^[8]，但鉴于各类锌基合金在支架构架后如抗压强度的机械性能下降^[29, 49-50]，这或导致该型材料仅限于非承重或低负荷区的应用。但从总体上说，锌基合金在构建支架结构方面仍具有明显优势。

(2) 表面涂层改性技术：表面涂层改性技术在各类生物材料中都有广泛研究，通过在目标金属表面进行特殊加工处理增加一层特殊材料，以改善材料的降解速率^[51]、提高组织相容性以及抑制细菌生物膜形成而提高抗菌性^[52-53]。

目前为止，运用锌离子作为涂层材料以优化材料性能的研究屡见不鲜，或是作为抗菌剂，抑或是提高共培

养细胞的黏附与生长^[54-55]。目前针对锌基合金的表面涂层的研究相对较少,主要集中在对 Zn-Mg 体系的研究。JABLONSKÁ 等^[56]通过将 Zn-Mg 合金预先以 PBS 形成腐蚀产物保护层,使其降解速率降低的同时增加了 L929 细胞的代谢活性。通过化学沉积法在 Zn-3Cu-1Mg 支架合金表面构建 Ca-P 涂层,该材料在体外可促进骨髓间充质干细胞的成骨分化和钙沉积,体内可促进细胞的黏附与周围新骨形成^[57]。同样的,通过磷酸化学转换法在 Zn-1Mg-0.5Ga 合金表面构建 Zn-P 涂层和 Ca-Zn-P 涂层,显著增加了巨噬细胞 M2 极化,通过调节骨免疫微环境促进了组织再生^[58]。此外,有研究通过原子层沉积法在 Zn-Li 合金表面构建了 ZrO₂ 纳米膜层,以此提高 MC3T3-E1 细胞的黏附力和细胞活力^[59]。

尽管对锌基合金涂层的研究相对较少,但优化涂层技术应用于锌基合金以获取更好的骨传导性具有切实可行性^[60]。涂层与基体材料的结合以及涂层材料表征决定了材料的生物效应,因此进一步探讨涂层工艺具有重要意义。

2.3.2 骨诱导性 骨诱导性指材料可诱导原始细胞发育为骨形成细胞系,而后继续刺激诱导形成新骨^[61]。骨缺损微环境包括成骨、破骨细胞和骨微循环代谢及部分炎症细胞(如巨噬细胞)^[62],可降解锌基合金的降解产物将通过影响骨细胞的基因表达代谢以及调节骨缺损处微循环实现促进骨修复重建。

(1) 细胞代谢:成骨细胞使胞外基质矿化成骨,成骨细胞代谢活性增加将直接促进成骨的发生。研究发现,锌镁合金降解产物可通过 PI3K-AKT 和细胞外基质受体等信号通路上调碱性磷酸酶、I 型胶原、骨钙素和 RUNX-2 等成骨分化相关基因的表达^[38, 63]。其中,碱性磷酸酶通过水解焦磷酸创造的碱性环境有利于磷酸盐沉积,以促进骨修复重建,而锌离子在促进碱性磷酸酶表达的同时还作为其辅助因子,对碱性磷酸酶功能的发挥有至关重要的作用^[64]。Zn-Sr 合金可促进成骨细胞 Akt、p-Akt 及 Erk 基因的表达,激活 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 信号通路,促使下游成骨相关基因如骨钙素、RUNX-2 表达水平显著升高,促进成骨^[32]。

对于破骨细胞,尽管骨吸收在骨修复塑形期发挥重要作用,但在修复早期作为不利因素延长了修复时间,因此抑制破骨细胞代谢活性对促进早期的骨修复具有重要意义。在对 Zn-Ag 合金的研究中,将合金与诱导分化阶段的破骨细胞共培养,发现这不仅抑制了破骨细胞的形成及分化相关基因的表达,还抑制其代谢活性,在扫描电镜下发现含锌组的骨吸收明显减少^[12]。

在骨缺损后的重建过程中,人骨髓间充质干细胞可分化为成骨细胞、软骨细胞等以实现骨再生修复。相关研究表明,锌离子可激活人骨髓间充质干细胞的 cAMP-PKA-CREB 通路,触发细胞内 Ca²⁺ 反应来诱导 MAPK 及 Gαq-PLC-AKT 通路的激活,促使成骨相关基因表达水平增高以及胞外基质矿化效率增加,以促进骨组织修复^[65-66]。此外,锌离子刺激的巨噬细胞被激活包括 MAPK、蛋白激酶 C 和核因子 KB 在内的多种信号通路,从而改变下游基因和蛋白质

的表达参与外泌体中,释放后被成骨细胞摄取可表现为高碱性磷酸酶活性,而被内皮细胞摄取后促进其迁移和分化^[67]。

综上所述,锌基合金对于成骨相关基因的调控积极而复杂,进一步研究其调控机制与辨析调控网络有助于对锌基合金诱导成骨更深层次的把控。

(2) 微循环:局部微循环对于组织修复重建具有重要意义,其自身与骨诱导无关,但营养物质的获取、细胞因子的传递使骨细胞成骨代谢活跃都有赖于良好的损伤后微循环的重建。锌基合金植入体内后促进局部微循环修复的效益是复杂的,锌离子可通过 PI3K/Akt/内皮型一氧化氮合酶途径增强血管内皮细胞形态发生^[68],通过增加血管周围细胞缺氧诱导因子 1α、血管内皮生长因子 A、血管内皮生长因子受体 2 等蛋白水平促进血管生成,改善局部微环境^[69]。值得提出的是,一项锌离子对肿瘤细胞影响的研究发现,锌离子可通过诱导 A-20 抑制核因子 KB 表达来减少血管生成因子的表达,进而抑制血管生成^[70]。表明锌离子通过多种不同途径在不同细胞可表现为不同作用,而整体是有利于人体病理改变的改善。

3 展望与总结 Prospects and summary

除了骨传导性、骨诱导性在促进骨组织修复重建中的积极作用外,在原金属进行物化改性后添加生物制剂的“增材负载技术”运用于锌基合金或将收益颇丰。目前研究通过在金属基架上增加可分化干细胞^[71]、活性细胞因子等方式^[72],可进一步提高材料对特殊人群(如免疫抑制、肿瘤等患者)骨植入的综合应用。增材负载技术在锌基合金中的应用对于骨移植个性化材料具有切实研发价值。

相较于其他合金体系如镁基、铁基合金,可降解锌基合金具有可有效避免二次手术、气体空洞形成、植入局部炎症反应等优势,可进一步研究最佳金属比重构成以达到相对更优的综合性能,并且通过特殊制造工艺的选择、表面涂层技术以及成品结构的改良以进一步提升锌基合金的刺激成骨作用。同时,增材负载技术的融合将为骨植入锌基合金的个性化运用开辟新的研究途径,这或在骨缺损伴感染、股骨头坏死保髋治疗、肢体临界骨缺损骨植入固定等获益。生物可降解锌基合金作为潜在的生物可降解骨植入材料具有广阔的研发与应用前景。

作者贡献: 谢强、刘浩洋、沈梦然撰写文章;任岩松参与文献收集、整理;王佰亮、马金辉对综述构思、观点形成及文章撰写提供指导;岳德波、王卫国对文章进行审阅、修改。

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稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] DIMITRIOU R, JONES E, MCGONAGLE D, et al. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med.* 2011;9:66.
- [2] CAMPANA V, MILANO G, PAGANO E, et al. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *J Mater Sci Mater Med.* 2014;25(10):2445-2461.
- [3] WANG W, YEUNG KWK. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact Mater.* 2017;2(4):224-247.
- [4] HOU X, ZHANG L, ZHOU Z, et al. Calcium Phosphate-Based Biomaterials for Bone Repair. *J Funct Biomater.* 2022;13(4):187.
- [5] CHEN K, LU Y, TANG H, et al. Effect of strain on degradation behaviors of WE43, Fe and Zn wires. *Acta Biomater.* 2020;113:627-645.
- [6] WANG N, MA Y, SHI H, et al. Mg-, Zn-, and Fe-Based Alloys With Antibacterial Properties as Orthopedic Implant Materials. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:888084.
- [7] VOJTECH D, KUBASEK J, SERAK J, et al. Mechanical and corrosion properties of newly developed biodegradable Zn-based alloys for bone fixation. *Acta Biomater.* 2011;7(9):3515-3522.
- [8] YANG H, JIA B, ZHANG Z, et al. Alloying design of biodegradable zinc as promising bone implants for load-bearing applications. *Nat Commun.* 2020;11(1):401.
- [9] JIA B, YANG H, HAN Y, et al. In vitro and in vivo studies of Zn-Mn biodegradable metals designed for orthopedic applications. *Acta Biomater.* 2020;108:358-372.
- [10] GARCIA-MINTEGUI C, CORDOBA LC, BUXADERA-PALOMERO J, et al. Zn-Mg and Zn-Cu alloys for stenting applications: From nanoscale mechanical characterization to in vitro degradation and biocompatibility. *Bioact Mater.* 2021;6(12):4430-4446.
- [11] QU X, YANG H, JIA B, et al. Biodegradable Zn-Cu alloys show antibacterial activity against MRSA bone infection by inhibiting pathogen adhesion and biofilm formation. *Acta Biomater.* 2020;117:400-417.
- [12] QU X, YANG H, JIA B, et al. Zinc alloy-based bone internal fixation screw with antibacterial and anti-osteolytic properties. *Bioact Mater.* 2021;6(12):4607-4624.
- [13] MATTEI D, PIETROBELLI A. Micronutrients and Brain Development. *Curr Nutr Rep.* 2019;8(2):99-107.
- [14] SINCAN G, ERDEM F, BAY I, et al. Serum Copper and Zinc Levels in Primary Immune Thrombocytopenia. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(9):3919-3924.
- [15] GAC P, CZERWINSKA K, MACEK P, et al. The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2021;82:103553.
- [16] NASIADEK M, STRAGIEROWICZ J, KLIMCZAK M, et al. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients.* 2020;12(8):2464.
- [17] GAFFNEY-STOMBERG E. The Impact of Trace Minerals on Bone Metabolism. *Biol Trace Elem Res.* 2019;188(1):26-34.
- [18] SUN R, WANG J, FENG J, et al. Zinc in Cognitive Impairment and Aging. *Biomolecules.* 2022;12(7):1000.
- [19] MIAZGOWSKI T, RYL A, SZYLINSKA A, et al. The Impact of Major and Trace Elements in Serum and Bone on Dual-Energy X-Ray Absorptiometry-Derived Hip Strength. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(6):674-684.
- [20] CEBALLOS-RASGADO M, LOWE NM, MALLARD S, et al. Adverse Effects of Excessive Zinc Intake in Infants and Children Aged 0-3 Years: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2022;13(6):2488-2518.
- [21] OGAWA Y, KINOSHITA M, SHIMADA S, et al. Zinc and Skin Disorders. *Nutrients.* 2018;10(2):199.
- [22] LIN PH, SERMERSHEIM M, LI H, et al. Zinc in Wound Healing Modulation. *Nutrients.* 2017;10(1):16.
- [23] TSURUOKA T, KODAMA A, YAMAGUCHI S, et al. Zinc deficiency impairs ischemia-induced angiogenesis. *JVS Vasc Sci.* 2021;3:30-40.
- [24] LI H, LI M, RAN X, et al. The Role of Zinc in Bone Mesenchymal Stem Cell Differentiation. *Cell Reprogram.* 2022;24(2):80-94.
- [25] MIAZGOWSKI T, RYL A, SZYLINSKA A, et al. The Impact of Major and Trace Elements in Serum and Bone on Dual-Energy X-Ray Absorptiometry-Derived Hip Strength. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(6):674-684.
- [26] KING JC, SHAMES DM, WOODHOUSE LR. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1360S-1366S.
- [27] COSTA MI, SARMENTO-RIBEIRO AB, GONÇALVES AC. Zinc: From Biological Functions to Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4822.
- [28] LIU Y, DU T, QIAO A, et al. Zinc-Based Biodegradable Materials for Orthopaedic Internal Fixation. *J Funct Biomater.* 2022;13(4):164.
- [29] QIN Y, LIU A, GUO H, et al. Additive manufacturing of Zn-Mg alloy porous scaffolds with enhanced osseointegration: In vitro and in vivo studies. *Acta Biomater.* 2022;145:403-415.
- [30] KAFRI A, OVADIA S, YOSAFOVICH-DOITCH G, et al. The Effects of 4%Fe on the Performance of Pure Zinc as Biodegradable Implant Material. *Ann Biomed Eng.* 2019;47(6):1400-1408.
- [31] QIN Y, YANG H, LIU A, et al. Processing optimization, mechanical properties, corrosion behavior and cytocompatibility of additively manufactured Zn-0.7Li biodegradable metals. *Acta Biomater.* 2022;142:388-401.
- [32] JIA B, YANG H, ZHANG Z, et al. Biodegradable Zn-Sr alloy for bone regeneration in rat femoral condyle defect model: In vitro and in vivo studies. *Bioact Mater.* 2021;6(6):1588-1604.
- [33] TONG X, HAN Y, ZHOU R, et al. Biodegradable Zn-Dy binary alloys with high strength, ductility, cytocompatibility, and antibacterial ability for bone-implant applications. *Acta Biomater.* 2023;155:684-702.
- [34] TONG X, WANG H, ZHU L, et al. A biodegradable in situ Zn-Mg(2)Ge composite for bone-implant applications. *Acta Biomater.* 2022;146:478-494.
- [35] YANG H, JIA B, QU X, et al. Modified Biodegradation Behavior Induced Beneficial Microenvironments for Bone Regeneration by Low Addition of Gadolinium in Zinc. *Adv Healthc Mater.* 2022;11(21):e2201184.
- [36] DU S, SHEN Y, ZHENG Y, et al. Systematic in vitro and in vivo study on biodegradable binary Zn-0.2 at% Rare Earth alloys (Zn-RE: Sc, Y, La-Nd, Sm-Lu). *Bioact Mater.* 2023;24:507-523.
- [37] LIU J, LIU B, MIN S, et al. Biodegradable magnesium alloy WE43 porous scaffolds fabricated by laser powder bed fusion for orthopedic applications: Process optimization, in vitro and in vivo investigation. *Bioact Mater.* 2022;16:301-319.
- [38] YANG L, GUO P, NIU Z, et al. Influence of Mg on the mechanical properties and degradation performance of as-extruded ZnMgCa alloys: In vitro and in vivo behavior. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2019;95:220-231.

- [39] 李伟健. 医用可降解多孔锌镁合金的制备及性能研究 [D]. 太原: 太原理工大学, 2019.
- [40] LI D, ZHANG D, YUAN Q, et al. In vitro and in vivo assessment of the effect of biodegradable magnesium alloys on osteogenesis. *Acta Biomater.* 2022;141:454-465.
- [41] LI Z, RAMAY HR, HAUCH KD, et al. Chitosan-alginate hybrid scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2005;26(18):3919-3928.
- [42] GUO H, XIA D, ZHENG Y, et al. A pure zinc membrane with degradability and osteogenesis promotion for guided bone regeneration: In vitro and in vivo studies. *Acta Biomater.* 2020;106:396-409.
- [43] 刘昊, 陈靓瑜, 张洪岳, 等. 增材制造多孔金属材料研究综述 [J]. *精密成形工程*, 2022, 14(5):121-133.
- [44] PENG W, LIU Y, WANG C. Definition, measurement, and function of pore structure dimensions of bioengineered porous bone tissue materials based on additive manufacturing: A review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;10:1081548.
- [45] HUANG K, YANG MS, TANG YJ, et al. Porous shape memory scaffold of dextran and hydroxyapatite for minimum invasive implantation for bone tissue engineering applications. *J Biomater Appl.* 2021;35(7):823-837.
- [46] LI B, LEI Y, HU Q, et al. Porous copper- and lithium-doped nano-hydroxyapatite composite scaffold promotes angiogenesis and bone regeneration in the repair of glucocorticoids-induced osteonecrosis of the femoral head. *Biomed Mater.* 2021;16(6):10.
- [47] AMUKARIMI S, MOZAFARI M. Biodegradable Magnesium Biomaterials-Road to the Clinic. *Bioengineering (Basel).* 2022;9(3):107.
- [48] HUSSAIN M, ULLAH S, RAZA MR, et al. Recent Developments in Zn-Based Biodegradable Materials for Biomedical Applications. *J Funct Biomater.* 2022;14(1):1.
- [49] TONG X, SHI Z, XU L, et al. Degradation behavior, cytotoxicity, hemolysis, and antibacterial properties of electro-deposited Zn-Cu metal foams as potential biodegradable bone implants. *Acta Biomater.* 2020;102:481-492.
- [50] PENG W, LIU Y, WANG C. Definition, measurement, and function of pore structure dimensions of bioengineered porous bone tissue materials based on additive manufacturing: A review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;10:1081548.
- [51] AKBARZADEH FZ, GHOMI ER, RAMAKRISHNA S. Improving the corrosion behavior of magnesium alloys with a focus on AZ91 Mg alloy intended for biomedical application by microstructure modification and coating. *Proc Inst Mech Eng H.* 2022;236(8):1188-1208.
- [52] LI K, WANG B, ZHOU J, et al. In vitro corrosion resistance and cytocompatibility of Mg66Zn28Ca6 amorphous alloy materials coated with a double-layered nHA and PCL/nHA coating. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020;196:111251.
- [53] GUO J, CAO G, WANG X, et al. Coating CoCrMo Alloy with Graphene Oxide and epsilon-Poly-L-Lysine Enhances Its Antibacterial and Antibiofilm Properties. *Int J Nanomedicine.* 2021;16:7249-7268.
- [54] ZUO K, WANG L, WANG Z, et al. Zinc-Doping Induces Evolution of Biocompatible Strontium-Calcium-Phosphate Conversion Coating on Titanium to Improve Antibacterial Property. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2022;14(6):7690-7705.
- [55] CERQUEIRA A, ROMERO-GAVILAN F, GARCIA-ARNAEZ I, et al. Bioactive zinc-doped sol-gel coating modulates protein adsorption patterns and in vitro cell responses. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;121:111839.
- [56] JABLONSKÁ E, VOJTECH D, FOUSSOVA M, et al. Influence of surface pre-treatment on the cytocompatibility of a novel biodegradable ZnMg alloy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016;68:198-204.
- [57] ZHUANG Y, LIU Q, JIA G, et al. A Biomimetic Zinc Alloy Scaffold Coated with Brushite for Enhanced Cranial Bone Regeneration. *ACS Biomater Sci Eng.* 2021;7(3):893-903.
- [58] ZHAO DW, DU CM, ZUO KQ, et al. Calcium-Zinc Phosphate Chemical Conversion Coating Facilitates the Osteointegration of Biodegradable Zinc Alloy Implants by Orchestrating Macrophage Phenotype. *Adv Healthc Mater.* 2023;12(9):e2202537.
- [59] YUAN W, XIA D, ZHENG Y, et al. Controllable biodegradation and enhanced osseointegration of ZrO₂-nanofilm coated Zn-Li alloy: In vitro and in vivo studies. *Acta Biomater.* 2020;105:290-303.
- [60] YUAN W, XIA D, WU S, et al. A review on current research status of the surface modification of Zn-based biodegradable metals. *Bioact Mater.* 2022;7:192-216.
- [61] RAGNI E, PERUCCA ORFEI C, BIDOSSI A, et al. Superior Osteo-Inductive and Osteo-Conductive Properties of Trabecular Titanium vs. PEEK Scaffolds on Human Mesenchymal Stem Cells: A Proof of Concept for the Use of Fusion Cages. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2379.
- [62] JESUS D, PINHO AR, GOMES MC, et al. Emerging modulators for osteogenic differentiation: a combination of chemical and topographical cues for bone microenvironment engineering. *Soft Matter.* 2022;18(16):3107-3119.
- [63] MURNI NS, DAMBATTI MS, YEAP SK, et al. Cytotoxicity evaluation of biodegradable Zn-3Mg alloy toward normal human osteoblast cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015;49:560-566.
- [64] VIMALRAJ S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. *Gene.* 2020;754:144855.
- [65] PARK KH, CHOI Y, YOON DS, et al. Zinc Promotes Osteoblast Differentiation in Human Mesenchymal Stem Cells Via Activation of the cAMP-PKA-CREB Signaling Pathway. *Stem Cells Dev.* 2018;27(16):1125-1135.
- [66] ZHU D, SU Y, YOUNG ML, et al. Biological Responses and Mechanisms of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells to Zn and Mg Biomaterials. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2017;9(33):27453-27461.
- [67] LIU J, ZHAO Y, ZHANG Y, et al. Exosomes derived from macrophages upon Zn ion stimulation promote osteoblast and endothelial cell functions. *J Mater Chem B.* 2021;9(18):3800-3807.
- [68] GAO B, WANG X, WANG M, et al. Superlow Dosage of Intrinsically Bioactive Zinc Metal-Organic Frameworks to Modulate Endothelial Cell Morphogenesis and Significantly Rescue Ischemic Disease. *ACS Nano.* 2022;16(1):1395-1408.
- [69] LI Y, MA T, ZHU X, et al. Zinc improves neurological recovery by promoting angiogenesis via the astrocyte-mediated HIF-1 α /VEGF signaling pathway in experimental stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(11):1790-1799.
- [70] PRASAD AS, BECK FW, SNELL DC, et al. Zinc in cancer prevention. *Nutr Cancer.* 2009;61(6):879-887.
- [71] BONDAREVA JV, DUBININ ON, KUZMINOVA YO, et al. Biodegradable iron-silicon implants produced by additive manufacturing. *Biomed Mater.* 2022;17(3):5005.
- [72] WANG Y, FENG Z, LIU X, et al. Titanium alloy composited with dual-cytokine releasing polysaccharide hydrogel to enhance osseointegration via osteogenic and macrophage polarization signaling pathways. *Regen Biomater.* 2022;9:rbac003.

(责任编辑: GW, ZN, QY, LWJ)