

## 基于天然骨仿生的骨组织工程设计综述

高建朋, 朱正国, 李明, 刘建恒

解放军总医院第四医学中心骨科, 国家骨科与运动康复临床医学研究中心, 北京 100853

**摘要:** 骨组织工程可以在骨缺损治疗前期提供匹配缺损的支架, 引导新生骨形成, 并提供活性因子、种子细胞等促进骨组织再生, 在骨修复中有广泛的应用。良好的骨组织工程设计至关重要。受天然骨组织自身特性的启发, 骨组织工程支架与仿生科学之间的联系越来越密切, 成分、结构和功能仿生成为制备骨组织工程支架的重要方法。本文根据天然骨组织固有性质, 对不同仿生方式, 如成分仿生、结构仿生及功能仿生进行简要介绍, 并对其在骨组织工程中的应用进行综述, 旨在为骨组织工程的设计提供新的思路与方法。

**关键词:** 骨组织工程; 骨缺损; 成分仿生; 结构仿生; 功能仿生

**中图分类号:** R318.08

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2095-5227(2024)07-0789-05

**DOI:** 10.12435/j.issn.2095-5227.2024.061

**引用本文:** 高建朋, 朱正国, 李明, 等. 基于天然骨仿生的骨组织工程设计综述 [J]. 解放军医学院学报, 2024, 45 (7): 789-793.

### Review on biomimetic design of bone tissue engineering based on natural bone

GAO Jianpeng, ZHU Zhengguo, LI Ming, LIU Jianheng

Department of Orthopedics, the Fourth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, National Orthopedics and Sports Rehabilitation Clinical Research Center, Beijing 100853, China

Corresponding author: LIU Jianheng. Email: [jianhengliu@126.com](mailto:jianhengliu@126.com)

**Abstract:** Bone tissue engineering (BTE) has a wide range of applications in bone repair as it provides the scaffold to match the defect in the early stage of the treatment of bone defects, guiding the ingrowth of new tissues and providing active factors and cells to promote bone regeneration. A good design of bone tissue engineering is crucial. Inspired by the properties of natural bone, the connection between BTE and bionic science is getting closer and closer, making biomimetics of composition, structure and function an attractive method for the preparation of BTE. Based on the properties of natural bone, different bionic approaches, such as compositional bionic, structural bionic and functional bionic, are briefly introduced, and their applications in BTE are reviewed, intending to provide new thoughts and methods for the design of BTE.

**Keywords:** bone tissue engineering; bone defects; biomimetic composition; biomimetic structure; biomimetic function

**Cited as:** Gao JP, Zhu ZHG, Li M, et al. Review on biomimetic design of bone tissue engineering based on natural bone [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2024, 45 (7): 789-793.

随着我国经济发展以及老龄化社会的到来, 由创伤、感染、肿瘤以及先天性或代谢性疾病导致的骨缺损发病率显著增加, 常引起患者肢体功能障碍, 致畸致残, 其治疗是临床难点和重点<sup>[1-2]</sup>。自体骨移植被认为是治疗骨缺损的理想方式, 但由于自体骨组织供应不足, 并且会造成供骨部位的额外损伤, 其应用受到极大限制。异体骨移植是一种可行的骨缺损治疗替代方案, 但机体在接

受异体骨的同时也面临着免疫排斥和感染等风险, 限制了其在临床中的应用<sup>[3-4]</sup>。因此, 寻找新的骨缺损修复策略是亟待解决的问题。随着骨组织工程 (bone tissue engineering, BTE) 的发展, 骨组织工程支架能够在骨缺损治疗前期填补缺损部位并提供力学支撑, 同时为细胞提供结构支持, 引导新组织再生, 从而促进骨修复。骨组织工程有望取代天然骨移植物, 成为解决骨缺损治疗难题的可行方案<sup>[5-7]</sup>。

受天然骨组织成分、物理结构和生理功能的启发, 骨组织工程与仿生科学之间的联系越来越密切, 成分仿生、结构仿生和功能仿生成为制备骨组织工程支架的重要方法<sup>[8-10]</sup>。在成分仿生方

收稿日期: 2022-12-27

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82372401); 北京市自然科学基金项目 (L202033)

作者简介: 高建朋, 男, 博士, 主治医师。Email: [bonegaojp@163.com](mailto:bonegaojp@163.com)

通信作者: 刘建恒, 男, 博士, 副主任医师。Email: [jianhengliu@126.com](mailto:jianhengliu@126.com)

面,通过不同材料模拟骨组织的固有成分,构建骨再生微环境,能够促进结构有序的新生骨形成<sup>[11]</sup>;在结构仿生方面,精确模拟天然骨结构,还原骨组织天然生理结构,能够显著促进新生骨组织再生效率<sup>[12]</sup>;在功能仿生方面,正常骨组织和髓腔内有大量的血管与神经纤维分布,辅以不同的细胞因子,对骨组织的正常代谢及重建具有重要作用<sup>[13-14]</sup>。笔者在 Embase、Web of Science、Pubmed 网站进行了文献检索,检索时间为 2005—2022 年,关键词为“bone tissue engineering”“biomimetic”“component”“structure”“pore size”“function”“4D printing”“cell spheroid”“organoid”等,经筛选后纳入文献 67 篇。本文就不同类型的仿生方法在骨组织工程中的应用进行综述,意在为骨缺损的治疗提供新的思路与方法。

## 1 成分仿生

制备与天然骨成分相仿支架材料,首先要了解天然骨基质的成分。骨组织属于胶原-磷酸钙复合结构,由有机成分和无机成分构成,天然骨中的有机成分 90% 以上为 I 型胶原 (collagen-I, Col-I),无机成分主要为磷酸钙类<sup>[15]</sup>。骨修复材料的成分仿生,最早的尝试是羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA) 与磷酸三钙 (tricalcium phosphate, TCP) 复合材料。多名学者研究发现,通过 3D 打印技术制备的 HA-TCP 支架具有良好的生物相容性,可有效引导骨组织的再生<sup>[16-18]</sup>。但两种支架均存在降解时间过长的缺点,虽然有学者证明 TCP 可以通过激活 T 细胞介导的免疫反应更快降解<sup>[19]</sup>,但仍无法满足骨组织工程的降解需求,这极大限制了其在骨修复领域的应用。因此,无机材料很难单独应用于骨组织工程的构建,可降解的天然物质与无机材料相结合的生物矿化材料成为了理想的成分仿生骨修复材料<sup>[20]</sup>。在骨组织工程中应用较多的为 Col-I 与 HA 结合的复合材料,即矿化胶原。现有制备方法多在体外模拟生物矿化过程,以胶原分子为模板,调制钙磷在水溶液中沉积到胶原上,获得与人骨结构相仿的矿化胶原纤维,进而将其制备成具有一定结构和力学性能的骨组织工程支架<sup>[21-23]</sup>。Wang 等<sup>[24]</sup>在体外模拟了矿化胶原自组装形成的过程,体外制备的矿化胶原具有与天然矿化胶原高度一致的组成成分以及相似的微-纳米分级结构,并具有优良生物活性、优异的骨相容性以及成骨诱导的能力。笔者团队基于仿生矿化原理,利用仿生矿化重组

胶原代替天然的动物源性胶原,制备出新型骨修复支架材料<sup>[25]</sup>。该材料成分与结构均与天然骨相似,具有良好的生物相容性和骨传导性,可以达到与动物源性胶原相同的效果。

随着成分仿生的发展,支架材料不仅仅局限于骨组织成分的仿生,也进行了细胞外基质的仿生。一些天然聚合物,如明胶、透明质酸等,因其具有与细胞外基质相似的成分而被广泛应用。然而,单纯的天然聚合物通常具有较低的机械强度。因此,有机-无机复合材料是现如今应用较多的成分,同时也是骨组织工程中比较有临床应用前景的成分组成。

## 2 结构仿生

制备与天然骨结构相仿的支架,要充分了解天然骨组织复杂的分级结构,即宏观结构和微观结构。宏观方面(微-毫米尺度),骨组织按照其结构可分为骨皮质与骨松质。骨皮质由多层紧密排列的骨板围绕哈佛氏管呈同心圆状排列构成,这些骨板与哈佛氏管共同构成骨单位,又称哈佛氏系统;结构致密,孔隙率为 10%。骨松质由骨小梁呈网状排列构成,网眼中心充斥着骨髓、神经和血管等<sup>[26]</sup>;结构疏松,孔隙率为 50%~90%。

理想的支架孔径和孔隙率能够在调控细胞更好地黏附、分化、增殖的同时,调节机械性能至人骨的近似范围。既往研究表明,小孔径(50~100 μm)会限制骨细胞向内生长,并且会减缓细胞代谢和营养物质的运输<sup>[27-28]</sup>;而孔径>1000 μm 时孔隙中心空洞基本无骨质形成<sup>[29-30]</sup>;当孔径为 200~800 μm 时,支架表现出较好的骨传导和促进血管生成作用<sup>[31-33]</sup>。近些年出现了一些新的研究认为既往骨传导支架的理想孔径被确定为 300~500 μm,迫使骨形成主要发生在材料表面<sup>[34]</sup>。骨传导是一种 3D 过程,即从骨床中发芽的毛细血管、血管周围组织和骨祖细胞长入多孔植入物的 3D 结构。这些结构中的骨传导与长入主要发生在材料之间的空间,而不是支架材料表面<sup>[35]</sup>。近年来对多孔结构的研究发现最优孔径为 1200 μm<sup>[36-37]</sup>。3D 打印技术的快速发展,为骨组织工程支架实现快速、自动、精确的结构仿生提供了新的方法。因此,很多研究者选取 3D 打印技术作为材料成型手段,实现对支架宏观结构的精确控制,更为有效地构建细胞微环境<sup>[38-40]</sup>。通过计算机设计能够使支架内部具有多种拓扑结构,实现宏观结构仿生,同时支架可以通过改变孔径大小及孔隙率调

节支架整体的力学性能。Zhang 等<sup>[41]</sup>模仿人体骨结构,在支架内部加入 Haversian 管与 Volkmann 管,并使管道之间相互连通,通过调节两个管道的数量与直径可以调整支架的强度与孔隙率,与共培养的兔骨髓间充质干细胞和兔主动脉内皮细胞相结合,在兔股骨髁单皮质骨缺损的修复中展示出了优越的性能。Han 等<sup>[42]</sup>制备的生物仿生多孔支架可以促进大鼠骨缺损内血管的生长,并提高缺损内的矿化率,这对骨再生至关重要。当 3D 打印与时间维度概念结合,便形成了 4D 打印,4D 生物打印通过使用刺激响应材料,制造各种 3D 设计的生物活性结构,能够随着时间的推移响应不同的刺激进行动态转换,从而解决 3D 生物打印的局限性,为骨组织工程提供了前所未有的潜力<sup>[43]</sup>。Wang 等<sup>[44]</sup>应用 4D 打印技术,将黑磷纳米片和成骨肽结合到  $\beta$ -磷酸三钙/聚乳酸-三甲基碳酸酯 [TCP/P(DLLA-TMC)] 纳米复合支架中,构建光热响应型形状记忆骨组织工程支架。将近红外辐射应用于支架时,支架温度迅速升高至 45℃,实现支架形状的重新配置,以便于支架植入,并精确匹配不规则骨缺损。植入完成后,支架温度迅速降至 37℃ 并形状固定,支架的力学性能与人类骨松质近似。

在微观方面(纳米尺度),骨组织主要由 Col-I 和 HA 组成。I 型胶原纤维是由胶原分子以相互错开 1/4 的周期性规则排列构成胶原微纤维,羟基磷灰石晶体规整地排列在胶原纤维组成的“凹槽”内<sup>[45]</sup>。Yu 等<sup>[46]</sup>通过仿生方法制备的 Col-HA 支架不仅模仿了天然骨组织的微观结构,还在其中加入了铁(Fe)和锰(Mn)这两种人体必需的微量元素,以进一步提高生物材料的骨诱导性,为骨再生功能支架的建立提供了一种简单但实用的策略。

3D 和 4D 打印技术可以实现骨组织工程的仿生宏观结构,但对于微观结构与宏观结构的同时仿生,需要更复杂的制造工艺。

### 3 功能仿生

天然骨组织不仅有其自身特定的组成和结构,在正常的骨组织和髓腔内也具有大量的神经纤维与血管分布,神经与血管调节在骨的正常代谢及重建中起到了重要的作用<sup>[47-48]</sup>。骨折部位在缺乏神经支配的情况下,虽然有骨痂生长,但相对于正常的骨折再生骨痂来说,其质量和生物力学强度均有明显不足<sup>[49-50]</sup>。不仅如此,骨组织中同样含有多种细胞、细胞因子、活性蛋白,在调

节炎症、促进血管和神经重塑等方面发挥着至关重要的作用<sup>[51]</sup>。因此,制备 BTE 时必须考虑这些功能因子。Zhang 等<sup>[52]</sup>采用同轴 3D 打印技术制备了空心管状硅酸盐生物陶瓷支架。支架释放出的生物活性离子除了对成骨有影响外,还能通过诱导内皮细胞迁移促进血管生成。更重要的是,中空管道不仅显著促进宿主血管快速渗透到通道中,而且在输送干细胞和生长因子方面也显示出极大的优势,进一步促进了组织再生。因此,功能仿生对于骨组织再生微环境的构建至关重要。

随着 3D 打印的发展,生物 3D 打印可以将多种细胞和因子加入生物墨水中,同时在支架制备期间及之后保持细胞和因子的活性,Wang 等<sup>[53]</sup>证明,由甲基丙烯酸透明质酸、硫代肝素和生长因子组成的 3D 打印复合生物墨水可以通过不同的几何结构和空间顺序控制水凝胶中生长因子的释放速率,进而持续发挥生物学作用。Anada 等<sup>[54]</sup>通过将脐静脉内皮细胞加入甲基丙烯酸明胶中进行血管仿生支架的制备,HAMA 可以在血管形状的支架中加速血管内皮生长因子的释放,促进血管的形成。然而,生物打印添加到生物墨水中的细胞都是体外 2D 培养的细胞,虽然也可以在促进骨再生方面发挥作用,但无法模拟真实的体内环境。基于此,细胞球体和类器官得到了快速发展,细胞与细胞之间的相互作用可以促进细胞外基质和各种生长因子的释放。Shanbhag 等<sup>[55]</sup>将细胞球体与组织工程支架相结合,以有效促进骨组织再生。Nilsson Hall 等<sup>[56]</sup>成功地体外培养了骨组织的类器官,并将其植入小鼠胫骨缺损中,再生骨显示出与天然胫骨相似的形态学特征。细胞球状体和类器官都显示出良好的功能条件,笔者认为,如果骨组织工程支架与细胞球状体或类器官有效结合,并赋予其可设计的结构特征,那么可能会在骨组织工程领域做出突出贡献。如可以将细胞混合到生物墨水中通过光刻 3D 打印技术制备骨组织工程支架,而细胞可以在支架上形成球体甚至类器官,从而有效促进骨组织的再生。

除了 3D 打印技术,4D 打印也有望应用于支架的功能仿生,4D 打印技术赋予形状记忆材料良好的结构并在其中负载多种细胞或活性因子,当材料受到刺激后形态发生改变并释放细胞或因子,从而使细胞或因子在特定的时间发挥特定的生理学作用。不仅如此,形状记忆材料可以通过其“记忆”功能恢复原始结构,这或许为骨组织工程的功能仿生提供了新方向。

## 4 结语和展望

虽然基于仿生科学的骨组织工程支架已经在骨组织再生中取得了较好的治疗效果,但天然骨组织作为一个复杂的自然生物矿化系统,具有复杂的组成、特殊的结构和多种功能。因此,成功实现天然骨组织仿生,制备促进骨再生的BTE支架必须基于对天然骨的深入了解。现阶段已成功制备含有Col-I和HA的矿化胶原,但如何在维持微观结构的基础上,通过3D打印或其他方法制备出同时具备宏观和微观结构仿生的骨组织工程支架,并且维持一定的力学性能,是现阶段需要研究的问题;不仅如此,如何将细胞、活性因子,甚至细胞球体与类器官更好地加入此材料体系中,同样值得继续探讨。若能制备同时实现成分、结构和功能仿生的骨组织工程支架,将为骨缺损的治疗提供更多可选的方案。

**作者贡献** 高建朋:总体构思,数据管理;朱正国:方法设计,调查研究;李明:监督指导,有效验证;刘建恒:总体构思,可视化处理。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

**数据共享说明** 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取,Email: bonegaojp@163.com。

### 参考文献

- Gillman CE, Jayasuriya AC. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 130: 112466.
- Bose S, Sarkar N. Natural medicinal compounds in bone tissue engineering [J]. *Trends Biotechnol*, 2020, 38 (4): 404-417.
- Zhang YB, Yu JK, Ren KX, et al. Thermosensitive hydrogels as scaffolds for cartilage tissue engineering [J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20 (4): 1478-1492.
- Benlidayi ME, Tatli U, Salimov F, et al. Comparison of autogenous and allograft bone rings in surgically created vertical bone defects around implants in a sheep model [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2018, 29 (11): 1155-1162.
- Wan ZQ, Zhang P, Liu YS, et al. Four-dimensional bioprinting: current developments and applications in bone tissue engineering [J]. *Acta Biomater*, 2020, 101: 26-42.
- 熊英杰, 叶健廷, 王鹏, 等. 可注射型磷酸镁自固化骨水泥修复大鼠股骨髁骨缺损的实验研究 [J]. *解放军医学院学报*, 2023, 44 (6): 655-661.
- Peng ZL, Zhao TS, Zhou YQ, et al. Bone tissue engineering via carbon-based nanomaterials [J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9 (5): e1901495.
- Xie C, Ye JC, Liang RJ, et al. Advanced strategies of biomimetic tissue-engineered grafts for bone regeneration [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10 (14): e2100408.
- Kawecki F, Clafshenkel WP, Fortin M, et al. Biomimetic tissue-engineered bone substitutes for maxillofacial and craniofacial repair: the potential of cell sheet technologies [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7 (6): e1700919.
- Jiang SJ, Wang MH, He JC. A review of biomimetic scaffolds for bone regeneration: toward a cell-free strategy [J]. *Bioeng Transl Med*, 2020, 6 (2): e10206.
- Kim HD, Amirthalangam S, Kim SL, et al. Biomimetic materials and fabrication approaches for bone tissue engineering [J/OL]. <https://doi.org/10.1002/adhm.201700612>.
- Zhu GY, Zhang TX, Chen M, et al. Bone physiological microenvironment and healing mechanism: basis for future bone-tissue engineering scaffolds [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6 (11): 4110-4140.
- Wan QQ, Qin WP, Ma YX, et al. Crosstalk between bone and nerves within bone [J]. *Adv Sci*, 2021, 8 (7): 2003390.
- Xiong Y, Mi BB, Lin Z, et al. The role of the immune microenvironment in bone, cartilage, and soft tissue regeneration: from mechanism to therapeutic opportunity [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9 (1): 65.
- Habibovic P, Bassett DC, Doillon CJ, et al. Collagen biomineralization in vivo by sustained release of inorganic phosphate ions [J]. *Adv Mater*, 2010, 22 (16): 1858-1862.
- Lima JR, Soares PBF, Pinotti FE, et al. Comparison of the osseointegration of implants placed in areas grafted with HA/TCP and native bone [J]. *Microsc Res Tech*, 2022, 85 (8): 2776-2783.
- Helaehil JV, Lourenço CB, Huang BY, et al. *In vivo* investigation of polymer-ceramic PCL/HA and PCL/ $\beta$ -TCP 3D composite scaffolds and electrical stimulation for bone regeneration [J]. *Polymers*, 2021, 14 (1): 65.
- Coppola B, Montanaro L, Palmero P. DLP fabrication of zirconia scaffolds coated with HA/ $\beta$ -TCP layer: role of scaffold architecture on mechanical and biological properties [J]. *J Funct Biomater*, 2022, 13 (3): 148.
- Zhao ZF, Zhang J, Yang ZB, et al. Biodegradation of HA and  $\beta$ -TCP ceramics regulated by T-cells [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14 (9): 1962.
- Wu XC, Walsh K, Hoff BL, et al. Mineralization of biomaterials for bone tissue engineering [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2020, 7 (4): 132.
- Li ZW, Du TM, Ruan CS, et al. Bioinspired mineralized collagen scaffolds for bone tissue engineering [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6 (5): 1491-1511.
- Hong MH, Lee JH, Jung HS, et al. Biomineralization of bone tissue: calcium phosphate-based inorganics in collagen fibrillar organic matrices [J]. *Biomater Res*, 2022, 26 (1): 42.
- De Melo Pereira D, Habibovic P. Biomineralization-inspired material design for bone regeneration [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7 (22): e1800700.
- Wang S, Zhao ZJ, Yang YD, et al. A high-strength mineralized collagen bone scaffold for large-sized cranial bone defect repair in sheep [J]. *Regen Biomater*, 2018, 5 (5): 283-292.
- Liu JH, Mao KZ, Wang XM, et al. Calcium sulfate hemihydrate/mineralized collagen for bone tissue engineering: In Vitro release and In Vivo bone regeneration studies [J]. *J Biomater Tissue Eng*, 2015, 5 (4): 267-274.
- Lopes D, Martins-Cruz C, Oliveira MB, et al. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies [J]. *Biomaterials*, 2018, 185: 240-275.
- Dziaduszevska M, Zieliński A. Structural and material determinants influencing the behavior of porous Ti and its alloys made by additive manufacturing techniques for biomedical applications [J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14 (4): 712.
- Wu RH, Li YF, Shen MD, et al. Bone tissue regeneration: the role of finely tuned pore architecture of bioactive scaffolds before clinical translation [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6 (5): 1242-

- 1254.
- 29 Tan XP, Tan YJ, Chow CSL, et al. Metallic powder-bed based 3D printing of cellular scaffolds for orthopaedic implants: a state-of-the-art review on manufacturing, topological design, mechanical properties and biocompatibility [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 76: 1328-1343.
- 30 Ahmadi SM, Yavari SA, Wauthle R, et al. Additively manufactured open-cell porous biomaterials made from six different space-filling unit cells: the mechanical and morphological properties [J]. *Materials*, 2015, 8 (4): 1871-1896.
- 31 Chen XN, Fan HY, Deng XW, et al. Scaffold structural microenvironmental cues to guide tissue regeneration in bone tissue applications [J]. *Nanomaterials*, 2018, 8 (11): 960.
- 32 Wang H, Su KX, Su LZ, et al. Comparison of 3D-printed porous tantalum and titanium scaffolds on osteointegration and osteogenesis [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 104: 109908.
- 33 Taniguchi N, Fujibayashi S, Takemoto M, et al. Effect of pore size on bone ingrowth into porous titanium implants fabricated by additive manufacturing: an in vivo experiment [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 59: 690-701.
- 34 Perez RA, Mestres G. Role of pore size and morphology in musculo-skeletal tissue regeneration [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 61: 922-939.
- 35 Chen TH, Ghayor C, Siegenthaler B, et al. Lattice microarchitecture for bone tissue engineering from calcium phosphate compared to titanium [J]. *Tissue Eng Part A*, 2018, 24 (19/20): 1554-1561.
- 36 De Wild M, Schumacher R, Mayer K, et al. Bone regeneration by the osteoconductivity of porous titanium implants manufactured by selective laser melting: a histological and micro computed tomography study in the rabbit [J]. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19 (23/24): 2645-2654.
- 37 Ghayor C, Weber FE. Osteoconductive microarchitecture of bone substitutes for bone regeneration revisited [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 960.
- 38 叶健廷, 缪铂尊, 熊英杰, 等. 3D 打印磷酸钙涂层多孔镁金属支架的力学性能和生物相容性评估 [J]. *解放军医学院学报*, 2023, 44 (4): 417-423.
- 39 Wang C, Huang W, Zhou Y, et al. 3D printing of bone tissue engineering scaffolds [J]. *Bioact Mater*, 2020, 5 (1): 82-91.
- 40 Matai I, Kaur G, Seyedsalehi A, et al. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering [J]. *Biomaterials*, 2020, 226: 119536.
- 41 Zhang M, Lin RC, Wang X, et al. 3D printing of Haversian bone-mimicking scaffolds for multicellular delivery in bone regeneration [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 (12): eaaz6725.
- 42 Han XY, Sun MJ, Chen B, et al. Lotus seedpod-inspired internal vascularized 3D printed scaffold for bone tissue repair [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6 (6): 1639-1652.
- 43 Li YC, Zhang YS, Akpek A, et al. 4D bioprinting: the next-generation technology for biofabrication enabled by stimuli-responsive materials [J]. *Biofabrication*, 2016, 9 (1): 012001.
- 44 Wang C, Yue HB, Liu J, et al. Advanced reconfigurable scaffolds fabricated by 4D printing for treating critical-size bone defects of irregular shapes [J]. *Biofabrication*, 2020, 12 (4): 045025.
- 45 Liu Y, Luo D, Wang T. Hierarchical structures of bone and bioinspired bone tissue engineering [J]. *Small*, 2016, 12 (34): 4611-4632.
- 46 Yu L, Rowe DW, Perera IP, et al. Intrafibrillar mineralized collagen-hydroxyapatite-based scaffolds for bone regeneration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12 (16): 18235-18249.
- 47 Qin QZ, Lee S, Patel N, et al. Neurovascular coupling in bone regeneration [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54 (11): 1844-1849.
- 48 Xu GP, Zhang XF, Sun L, et al. Current and future uses of skeletal stem cells for bone regeneration [J]. *World J Stem Cells*, 2020, 12 (5): 339-350.
- 49 Kakinoki R, Akagi M. Artificial nerve containing stem cells, vascularity and scaffold;review of our studies [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19 (2): 382-391.
- 50 Zhu SP, Chen M, Ying YB, et al. Versatile subtypes of pericytes and their roles in spinal cord injury repair, bone development and repair [J]. *Bone Res*, 2022, 10 (1): 30.
- 51 Salhotra A, Shah HN, Levi B, et al. Mechanisms of bone development and repair [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21 (11): 696-711.
- 52 Zhang WJ, Feng C, Yang GZ, et al. 3D-printed scaffolds with synergistic effect of hollow-pipe structure and bioactive ions for vascularized bone regeneration [J]. *Biomaterials*, 2017, 135: 85-95.
- 53 Wang PR, Berry D, Moran A, et al. Controlled growth factor release in 3D-printed hydrogels [J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9 (15): e1900977.
- 54 Anada T, Pan CC, Stahl AM, et al. Vascularized bone-mimetic hydrogel constructs by 3D bioprinting to promote osteogenesis and angiogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (5): 1096.
- 55 Shanbhag S, Suliman S, Mohamed-Ahmed S, et al. Bone regeneration in rat calvarial defects using dissociated or spheroid mesenchymal stromal cells in scaffold-hydrogel constructs [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1): 575.
- 56 Nilsson Hall G, Mendes LF, Gklava C, et al. Developmentally engineered callus organoid bioassemblies exhibit predictive in vivo long bone healing [J]. *Adv Sci*, 2020, 7 (2): 1902295.

(责任编辑: 孟晓彤)