

可编程生物材料在感染性骨缺损治疗中的研究进展

肖志营^{1,2,3,4}, 张 赫^{1,2,3,4*}

¹重庆医科大学口腔医学院, 重庆

²口腔疾病研究重庆市重点实验室, 重庆

³口腔生物医学工程重庆市高校市级重点实验室, 重庆

⁴重庆市卫生健康委口腔生物医学工程重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年5月11日; 录用日期: 2026年6月5日; 发布日期: 2026年6月12日

摘 要

感染性骨缺损是骨科、颌面外科和口腔种植科中常见的并发症, 传统的治疗策略注重杀菌与修复再生的协同, 忽略了动态演变感染微环境。近年来, 可编程生物材料通过时间程序化释放、空间精准定位和可控响应三大维度的整合, 为突破感染性骨缺损修复的瓶颈提供了新的解决方案。本文系统性综述了用于感染性骨缺损修复的可编程生物材料的时间程序化递送系统、空间靶向策略、响应性释放平台的最新研究进展, 为下一代智能生物材料的设计与临床转化提供指导。

关键词

可编程生物材料, 感染性骨缺损, 骨再生

Research Progress on Programmable Biomaterials in Treatment of Infectious Bone Defects

Zhiying Xiao^{1,2,3,4}, He Zhang^{1,2,3,4*}

¹College of Stomatology, Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases, Chongqing

³Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing

⁴Chongqing Municipal Health Commission Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering, Chongqing

Received: May 11, 2026; accepted: June 5, 2026; published: June 12, 2026

*通讯作者。

Abstract

Infectious bone defects are a common complication in orthopedics, maxillofacial surgery, and dental implantology. Traditional treatment strategies focus on the synergy of sterilization and repair regeneration, neglecting the dynamic evolution of the infectious microenvironment. In recent years, programmable biomaterials have provided new solutions for breaking through the bottleneck of infectious bone defect repair through the integration of three dimensions: time programmed release, spatial precise positioning, and controllable response. This article systematically reviews the latest research progress on time programmed delivery systems, spatial targeting strategies, and responsive release platforms of programmable biomaterials for infectious bone defect repair, providing guidance for the design and clinical translation of next-generation intelligent biomaterials.

Keywords

Programmable Biomaterials, Infectious Bone Defects, Bone Regeneration

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

感染性骨缺损是指骨缺损和骨感染同时存在的状态, 细菌侵袭引起的感染性骨缺损是骨科、颌面外科和口腔种植外科中常见的并发症, 以其难治性感染和骨愈合延迟而闻名[1]。据流行病学统计, 骨髓炎的年发病率约为每 10 万人中 21.8 例, 且呈逐年上升趋势[2]。

治疗感染性骨缺损的核心策略是手术清创抗感染联合骨移植, 然而这种策略存在一些缺陷。生物膜的形成使细菌逃避免疫清除, 持续引发免疫炎症反应[3], 抗生素难以在缺血坏死的感染灶内达到杀菌浓度, 并且长期大剂量使用导致细菌耐药等严重副作用[4]。在骨缺损感染微环境中, 细菌生物膜通过调控毒力因子表达, 抑制免疫细胞浸润, 持续的 M1 型巨噬细胞极化主导炎症反应, 释放 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子, 抑制血管生成和骨形成, 而血管减少又进一步限制了抗生素和修复细胞的递送, 形成恶性循环[5]。生物膜、免疫微环境、成骨再生三者之间存在复杂的负向耦合关系, 而传统的治疗策略常常忽视了感染性骨缺损微环境的动态演变规律。

生物材料学和再生医学的交叉融合催生了可编程生物材料的新兴概念, 这类材料能够根据感染进程和愈合阶段的不同需求, 在特定时间、特定空间以可控方式释放治疗药物, 实现从被动修复向主动编程的转变[5]。

2. 时间程序化递送系统

2.1. 多腔室序贯释放平台

多腔室设计是实现时间程序化递送的经典策略, 通过将不同药物封装于同一载体的不同组分, 利用各组分的差异化降解或扩散动力学实现序贯释放。核壳结构纳米粒子是实现双药序贯释放的常用平台, Wu 等[6]构建了介孔二氧化硅纳米粒子的核壳系统(Ag-pMSNs@Dex), 其中地塞米松负载于介孔二氧化硅内核, 聚多巴胺作为中间层通过自组装形成致密包覆, 银纳米颗粒则原位生长于聚多巴胺表面。体外

释放实验显示, 银离子在最初 5 天内快速释放, 而地塞米松则在 5 天后开始缓慢释放, 实现了先抗菌后成骨的时空序贯治疗。

双相微球系统是一种有效的程序化递送策略, Song 等[7]设计了光交联壳聚糖水凝胶联合孔道封闭微球的复合系统, 万古霉素负载于水凝胶基质中, 早期快速释放, 重组人 BMP-2 则吸附于多孔微球内, 并通过乙腈处理封闭孔道, 实现延迟释放。这种双组分的设计确保了感染控制期的高浓度抗生素水平和后期的持续成骨诱导, 避免生长因子在炎症期过早释放导致的降解失活。

Janus 结构膜材料实现了空间与时间维度的双重程序化, Huang 等[8]开发了 Janus 引导骨再生膜(JGM), 内侧为随机排列的明胶纤维和纳米羟基磷灰石, 外侧为定向排列的聚己内酯纤维和阳离子共聚物。羟基磷灰石的存在促进成骨, 阳离子共聚物提供接触杀菌活性和 M2 型巨噬细胞极化诱导, 早期外侧的抗菌作用控制感染, 后期内侧的成骨作用促进骨修复, 空间功能分区设计使不同治疗功能在时间上分离。

2.2. 生长因子与抗菌药物的时序协同

感染性骨缺损的治疗需要生长因子与抗菌药物的精准时序协同, 传统载药释放策略常导致生长因子在炎症期降解失活、抗生素在成骨期抑制修复, 而时序释放策略则通过时间分离实现功能的协同。ZIF-8 修饰的序贯释放水凝胶(SHPP-ZB)是近年来的研究热点[9]。该水凝胶预负载促血管生成因子 PDGF-BB, 同时嵌入 BMP-2@ZIF-8 纳米粒子作为促成骨因子。PDGF-BB 直接分散于水凝胶网络中, 其释放速度较快, 优先促进早期血管生成, 而 BMP-2 被封装于 ZIF-8 纳米粒子内, 需待 ZIF-8 逐步降解才能缓慢释放, 实现晚期的成骨诱导, 先形成的血管生成可为后续的成骨提供充足的氧气和营养供应。

3. 空间靶向策略

3.1. 骨靶向递送系统

骨靶向递送是实现空间精准定位的核心策略, 其关键在于利用骨组织特有的生物学特性作为靶向信号。双磷酸盐(BPs)是最经典的骨靶向配体。BPs 对骨矿物质具有极高的亲和力, 其 P-C-P 结构可与 Ca^{2+} 形成稳定的螯合。Sedghizadeh 等[10]设计的双磷酸盐-环丙沙星偶联物(BV600022)是骨靶向抗生素前药的代表, 它通过可裂解连接臂将阿仑膦酸钠与环丙沙星共价结合, 静脉给药后, BPs 引导整个分子靶向富集于骨表面, 并在骨微环境中缓慢释放环丙沙星。

四环素类衍生物同样具有骨靶向能力。Wang 等[11]将四环素接枝于聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒子表面, 利用四环素对 Ca^{2+} 的螯合作用实现骨组织靶向, 该纳米粒子负载抗生素后, 可在骨缺损部位富集, 局部药物浓度较全身给药提高 5~10 倍。Tanaka 等[12]开发了双磷酸化糖肽前药, 通过 BPs 与糖肽抗生素的偶联, 实现了对骨感染灶的靶向递送。

此外, 寡肽靶向也是目前研究较多的骨靶向递送策略。富含天冬氨酸的寡肽可通过静电作用与透明质酸表面结合, 具有良好的生物相容性和可降解性。Wang 等[13]利用骨靶向寡肽修饰脂质体, 实现了对骨转移瘤的靶向递送, 这一策略同样适用于感染性骨缺损的治疗。

3.2. 细菌及细菌生物膜靶向策略

在实现骨组织靶向的基础上, 进一步靶向细菌或生物膜可提高治疗的精准性。适配体(Aptamer)靶向是利用核酸适配体对细菌表面抗原的高特异性识别实现靶向。Wu 等[14]开发了金黄色葡萄球菌特异性适配体修饰的脂质体(Apt-MBL), 负载亚甲蓝作为光热剂。适配体可识别生物膜内的金黄色葡萄球菌, 使脂质体在感染灶富集, 近红外光照射后, 亚甲蓝产生局部高温, 实现光热杀菌。生物膜靶向联合光热触发

的双重策略显著提高了对生物膜内细菌的杀灭效率。

细菌酶响应性靶向利用细菌特异性酶作为触发信号。金葡菌分泌的葡萄球菌蛋白酶可特异性切割某些肽键,设计含有蛋白酶切割位点的药物前体,可实现细菌存在时的智能激活释放。类似地,透明质酸酶是多种致病菌分泌的酶类,可降解透明质酸,利用这一特性,可设计透明质酸包裹的药物载体,在细菌分泌的透明质酸酶作用下解释药[15]。

噬菌体靶向是利用细菌特异性噬菌体作为靶向配体。Johnson 等[16]将裂解性噬菌体负载于水凝胶中用于骨科植入物感染的局部治疗,裂解性噬菌体可特异性裂解金葡菌的细胞壁肽聚糖,且不易诱导耐药性。水凝胶递送系统保护了裂解性噬菌体的活性,使其在感染灶得以持续释放,显著降低了植入物相关感染的发生率。

4. 病理响应性可控释放平台

4.1. pH 响应性系统

感染灶的酸性微环境为 pH 响应性释药提供了理想的内源性触发信号, pH 敏感键合策略是最直接的设计思路。脲键在酸性条件下快速水解,而在中性或碱性条件下稳定,利用这一特性,可将药物通过脲键连接于载体表面,实现酸触发释药。缩醛键和原酸酯键同样具有酸敏感性,且降解产物为生物相容性小分子[17]。

pH 敏感聚合物则通过聚合物的质子化/去质子化行为调控释药。聚组氨酸在 $\text{pH} < 6.5$ 时咪唑基团质子化,由疏水转为亲水,导致聚合物构象变化和药物释放。聚- β -氨基酯在酸性条件下主链断裂,实现聚合物的降解和药物的同步释放[18]。这些 pH 敏感聚合物常与 PEG 等亲水性嵌段共聚,形成胶束或纳米粒子,在血液循环中保持稳定,在酸性感染灶内解体释药。

无机纳米粒子的 pH 响应性近年来也受到了关注。磷酸钙纳米粒子在酸性环境中溶解度增加,可加速释放负载的抗生素,碳酸钙纳米粒子在酸性条件下产生二氧化碳气泡,不仅促进药物释放,还具有超声成像功能[19],实现了诊疗的一体化。

4.2. ROS 响应性系统

感染和炎症微环境中 ROS 水平显著升高,为活性氧响应性释药提供了充足的触发信号。硼酸酯键是经典的 ROS 敏感基团,在 H_2O_2 等活性氧作用下,硼酸酯被氧化为苯酚和硼酸,导致连接臂断裂。Ding 等[20]利用硼酸酯键将抗生素连接于支架表面,实现了 ROS 触发的响应性释药。

硫醚键和硒键同样对 ROS 敏感,硫醚在 ROS 作用下氧化为亚砷,改变了分子的亲疏水性,从而触发药物释放。硒键对 ROS 的敏感性更高,且硒元素本身具有抗氧化和抗炎作用,可协同改善感染微环境[21][22]。

金属有机框架(MOF)的 ROS 响应性为智能释药提供了新思路。ZIF-8、Fe-MIL-101 等 MOF 在 ROS 存在时可发生配体氧化或金属中心还原反应,导致框架坍塌和药物释放。并且 MOF 本身可作为纳米酶催化 ROS 分解,具有自消耗式的 ROS 清除和药物释放双重功能[21]。

4.3. 酶响应性系统

基质金属蛋白酶(MMP)响应性系统在骨组织工程中应用广泛。MMP-2 和 MMP-9 在炎症期和骨重塑期显著上调,这些蛋白酶可特异性切割明胶、胶原蛋白和某些合成肽链。Holloway 等[23]设计的 MMP 敏感水凝胶利用这一特性,将生长因子通过 MMP 切割位点负载于水凝胶网络,实现炎症和重塑响应性释放。同样, MMP 敏感的聚己内酯微球可在 MMP 作用下加速降解,调控抗生素的释放速率[24]。

此外, 金葡菌分泌的磷脂酶 C 可水解磷脂酰胆碱, 破坏脂质体膜结构。利用这一特性, 可设计磷脂酶敏感的脂质体包裹抗生素, 在细菌分泌的磷脂酶作用下特异性释药[25]。

4.4. 多刺激响应性系统

单一刺激响应性系统可能因病理信号的波动或不足而失效, 而多刺激响应性系统通过多种触发机制联合提高了释药的可靠性。

pH/ROS 双响应系统是感染性骨缺损中最常见的设计, 腺键和硼酸酯键同时存在于同一载体中, 任一信号的存在均可触发释药, 显著提高了响应敏感性。Xu 等[26]设计的硅掺杂羟基磷灰石纳米载体即整合了 pH 和 ROS 双响应机制, 用于万古霉素的智能递送, 硅掺杂赋予了载体 pH 敏感性, 还通过调节载体表面电荷增强了 ROS 响应性, 对慢性骨髓炎的治疗效果显著。

酶/pH 双响应系统同样具有应用价值, 如 MMP 敏感肽链与聚组氨酸的联合使用, 可在炎症酸性环境和 MMP 高表达的双重条件下加速释药, 而在单一信号存在时保持相对稳定, 提高了释药的时空特异性[27]。

5. 外部触发调控系统

5.1. 光触发系统

光触发系统利用特定波长的光作为外部触发信号, 其时空分辨率高、调控精准。因具有较强的组织穿透能力和良好的生物安全性, 近红外光(NIR)是光触发系统的首选光源。Yin 等[28]开发了一种可编程 NIR 响应性骨膜支架, 它具有富含聚多巴胺的光热层和压电层的 Janus 双层结构。该系统实现了三种可切换的功能模式: 连续 NIR 照射用于抗菌治疗、间歇 NIR 照射用于免疫调节、无光照时 Ca^{2+} 释放促进矿化, 体内实验证实, 该支架显著优于单一模式或非程序化治疗[28]。

5.2. 磁触发系统

磁触发系统利用外部磁场调控磁性纳米粒子实现药物的按需释放, 磁热效应是最常用的磁触发机制。 Fe_3O_4 等超顺磁性纳米粒子在交变磁场(AMF)作用下产生热能, 局部温度升高可触发温敏材料释药。Mush-taq 等[29]将 Fe_3O_4 纳米粒子整合入羟基磷灰石/明胶生物纳米复合支架中, 在交变磁场作用下产生磁热效应, 触发负载的抗生素释放, 并且利用本身的热效应增强抗菌效果。磁靶向触发释放的联合策略进一步提高了空间和时间精准性, 起始通过外部磁场引导磁性载体向骨缺损部位富集, 随后通过 AMF 触发局部释药, 这种先定位后释放的两步法实现了极高的时空控制精度[30]。

5.3. 超声触发系统

超声具有深层组织穿透能力、非侵入性和良好的生物安全性, 是骨缺损治疗的理想外部触发源, 超声空化效应是主要的触发机制。低频超声在组织中产生空化气泡, 气泡崩溃时产生的微射流和冲击波可破坏载体结构, 触发药物释放。高频超声则主要通过热效应和机械效应促进释药[31]。超声响应性微泡是常用的超声触发载体, 微泡由气体核心和脂质外壳构成, 在超声作用下发生振荡、膨胀和破裂, 释放负载的药物。微泡的尺寸使其可滞留于血管丰富的骨缺损区域, 而超声的精准聚焦可实现毫米级的空间分辨率[32]。

5.4. 电触发系统

电活性材料可将外部电刺激转化为生物电信号, 调控细胞行为和药物释放。PVDF、 BaTiO_3 、ZnO 等压电材料在机械应力或超声作用下产生压电电势, 可调控细胞膜离子通道、促进细胞黏附和分化。更为重要的是, 压电电势可驱动带电药物分子的电泳迁移, 实现力 - 电 - 药的耦合调控[33]。Yin 等[28]的 NIR-

压电双响应支架即利用了压电 PVDF/BT 膜的压电活性, 在间歇 NIR 照射下产生压电信号, 促进巨噬细胞 M2 极化和成骨分化。此外, 导电聚合物可通过外部电刺激实现可逆的氧化还原状态切换, 从而调控药物的掺杂/去掺杂行为。电刺激还可促进导电聚合物周围组织的血管生成和骨再生, 实现电刺激和药物释放的协同治疗。

6. 临床转化前景与挑战

6.1. 临床转化现状

可编程生物材料在感染性骨缺损中的临床转化仍处于早期阶段。PMMA 抗生素骨水泥是目前唯一广泛应用于临床的局部抗生素递送系统, 但其释放动力学不理想, 且不可降解, 需二次手术取出, 严格意义上不属于可编程材料[34]。硫酸钙抗生素载体具有可降解优势, 但同样缺乏程序化释放能力[35]。生物活性玻璃展现了良好的骨修复和抗菌性能, 其离子释放具有一定的自调控特性, 但尚未实现真正的时间程序化和外部可控性[36]。富血小板血浆凝胶等生物活性材料虽可促进骨修复, 但缺乏抗菌功能和精准的药物递送能力[37]。在实验研究向临床转化的研究中, 双膦酸盐-抗生素偶联物 BV600022 已完成临床前研究, 展现了优异的疗效和安全性, 有望进入早期临床试验[10]。可注射温敏水凝胶、光交联水凝胶等系统也在小动物模型中展现了良好前景, 但大动物验证和临床试验仍需时间[38] [39]。

6.2. 可编程材料的特异性挑战

可编程材料和传统生物材料一样, 同样面临着毒性、制造和监管问题, 但它还有几个更为棘手的专属难题。

多组分降解产物的安全性问题。可编程材料往往是个复杂的体系, 无机纳米粒子、有机聚合物、靶向配体、响应性化学键、多种药物层层叠叠组装在一起, 每种组分在体内长期共存、先后降解, 产物之间可能会发生意料之外的反应。降解产物的代谢途径和蓄积部位, 与单一组分相比是否有变化, 目前几乎没有研究系统回答这些问题。而建立多组分系统的降解图谱, 需要结合质谱成像、同位素标记和系统毒理学方法, 追踪每个组分从释放到代谢的全生命周期, 但这无疑会大幅增加临床前研究的成本和周期。

智能功能的质量控制标准困境。传统医疗器械的放行标准相对容易评价, 尺寸、力学强度、孔隙率、无菌性等有明显的可评价指标, 而可编程材料的核心是按需释放和序贯释放, 怎么验证以及标准化这套系统, 监管机构和企业都仍在摸索。例如, 光触发、磁触发系统声称能在医生操控下实时释药, 但实际临床场景中, 光照剂量、磁场强度、组织深度、患者个体差异都会影响触发效率。FDA 在 2023 年发布的纳米材料指导原则中, 虽然提到了刺激响应性递送系统, 但并未给出具体的验证路径[40]。多腔室系统的释放曲线往往用体外 PBS 浸泡实验来表征, 但体内环境复杂得多, 单靠材料学表征无法回答, 必须建立与疾病进程挂钩的功能性评价指标[41]。

高成本与医保支付的现实鸿沟。可编程材料的研发和生产成本远高于传统材料。从研发端看, 多组分设计意味着更长的处方筛选周期、更复杂的分析方法和更庞大的稳定性研究数据包, 生产周期比传统支架长出 2~3 年, 投入成本翻倍。从生产端看, 精密组装工艺对设备和环境的要求更高, 良品率难以保证[42]。这些成本最终都会传导到终端价格。以目前骨科植入物的定价体系为参照, 普通 PMMA 骨水泥的价格在数百至数千元区间, 而若可编程材料定价达到数万元甚至更高, 现有医保体系难以支付高昂费用[43]。怎么在保证疗效的同时控制费用、争取医保覆盖, 需要卫生经济学评估和政策支持。

6.3. 未来发展方向

个性化医疗与 3D 打印的结合将进一步提升治疗精准性。基于患者的 CT/MRI 数据, 通过 3D 打印技

术定制与骨缺损形状完美匹配的个性化支架, 并在特定位置精确负载不同药物, 可以实现结构匹配和药物编程的双重个性化[44]。目前, 选择性激光烧结、熔融沉积成型等 3D 打印技术在可编程支架制造中展现了良好应用前景[6], 未来更多的个性化方案也将应用于感染性骨缺损的治疗。

多模态协同治疗将突破单一疗法的局限。可编程药物递送与光热治疗、光动力治疗、声动力治疗、磁热治疗等物理疗法的结合, 可以实现化学和物理协同杀菌和免疫调节。例如光热效应可破坏生物膜结构、增强抗生素渗透, 同时诱导免疫原性细胞死亡, 激活抗肿瘤、抗感染免疫[45]。

人工智能辅助设计将重构材料开发流程。利用机器学习算法预测材料的理化性质、药物释放动力学和生物学效应, 通过 AI 设计新型可编程材料结构, 可大幅缩短研发周期、降低试错成本。干实验与湿实验的深度融合, 将推动可编程生物材料从经验驱动向数据驱动转变[46]。

7. 未来整合策略与核心科学问题

目前可编程生物材料的研究大多停留在时间 + 空间或响应 + 触发的双维度拼接阶段, 距离真正的三维融合还有很长的距离。一个治疗感染性骨缺损的理想的全周期系统应当在材料进入体内后, 首先通过骨靶向配体富集于缺损部位, 内置 pH 或 ROS 传感器识别早期炎症信号, 触发抗生素的快速释放以控制感染。随着炎症消退、微环境 pH 回升、ROS 水平下降, 抗生素释放自动减缓。与此同时, MMP 等重塑相关酶的表达上调, 切割预设的肽键连接臂, 启动生长因子的延迟释放。在整个过程中, 临床医生可通过外部手段实时监测和微调功能材料的释放。

这种可编程的智能平台本质上是在模拟生物体的自适应调节机制, 然而, 实现它面临几个深层次的技术瓶颈。第一, 信号串扰与误触发。感染微环境中 pH、ROS、MMP 等多种信号往往同时存在且动态波动, 如何设计多级响应, 避免单一信号的波动导致整个系统误动作, 是材料化学需要突破的难题[47]。第二, 时序精度与生物窗口的匹配。骨修复的生物学窗口期很窄, 抗生素释放过早结束可能导致残余感染, 过晚则抑制成骨, 生长因子释放过早会被炎症微环境降解, 过晚则错失血管化关键期。目前材料的降解动力学与组织再生节奏之间缺乏精准匹配[41]。第三, 体内实时监测与反馈调控。现有的外部触发系统多属于开环控制, 医生无法实时获知材料在体内的真实状态, 整合可降解生物传感器与无线传输模块, 构建植入式诊疗一体化平台, 是实现闭环调控的必由之路, 但生物相容性、长期稳定性和动力供给仍是棘手问题[48]。

8. 结论

感染性骨缺损的治疗正从被动填充向主动编程进行转变, 可编程生物材料通过时间程序化释放、空间精准定位和可控触发三大维度, 突破了传统治疗策略在时间、空间、可控性方面的瓶颈。时间程序化系统通过多腔室设计、刺激响应性材料和序贯释放策略, 实现了先抗菌后成骨的时序协同; 空间靶向系统通过骨靶向配体、细菌靶向适配体, 实现了药物在感染灶的精准富集和深层递送; 病理响应性系统利用感染微环境的低 pH、高 ROS 和特定酶信号, 实现了智能响应释药; 外部触发系统通过光、磁、声、电等外部物理刺激, 赋予了可编程材料的实时调控能力。

尽管面临安全性、制造复杂性、临床验证困难等多重挑战, 可编程生物材料在感染性骨缺损治疗中的前景依然广阔。随着智能化、个性化医疗技术的快速发展, 可编程生物材料有望在未来实现从实验室到临床的跨越, 为感染性骨缺损患者带来福音。

参考文献

- [1] 李家颖. 基于精氨酸碳点的复合水凝胶选择性杀菌调控免疫微环境促进感染性骨损伤修复的研究[D]: [博士学位

位论文]. 苏州: 苏州大学, 2023.

- [2] Kremers, H.M., Nwojo, M.E., Ransom, J.E., Wood-Wentz, C.M., Melton, L.J. and Huddleston, P.M. (2015) Trends in the Epidemiology of Osteomyelitis: A Population-Based Study, 1969 to 2009. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **97**, 837-845. <https://doi.org/10.2106/jbjs.n.01350>
- [3] Arciola, C.R., Campoccia, D., Speziale, P., Montanaro, L. and Costerton, J.W. (2012) Biofilm Formation in Staphylococcus Implant Infections. A Review of Molecular Mechanisms and Implications for Biofilm-Resistant Materials. *Biomaterials*, **33**, 5967-5982. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.05.031>
- [4] Trampuz, A. and Widmer, A.F. (2006) Infections Associated with Orthopedic Implants. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **19**, 349-356. <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000235161.85925.e8>
- [5] Tian, J., Meng, Q. and Zhang, P. (2026) Therapeutic Biomaterials for Chronic Osteomyelitis: Time-Space-Control Strategies for Infection Control and Bone Repair—A Narrative Review. *Journal of Functional Biomaterials*, **17**, Article 142. <https://doi.org/10.3390/jfb17030142>
- [6] Wu, S., Shuai, Y., Qian, G., Peng, S., Liu, Z., Shuai, C., et al. (2023) A Spatiotemporal Drug Release Scaffold with Antibiosis and Bone Regeneration for Osteomyelitis. *Journal of Advanced Research*, **54**, 239-249. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.01.019>
- [7] Song, W. and Xiao, Y. (2021) Sequential Drug Delivery of Vancomycin and Rbimp-2 via Pore-Closed PLGA Microparticles Embedded Photo-Crosslinked Chitosan Hydrogel for Enhanced Osteointegration. *International Journal of Biological Macromolecules*, **182**, 612-625. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.181>
- [8] Huang, C., Chi, C., Zhao, Y., Liu, W., Zhang, L., Shi, R., et al. (2024) A Periosteum-Bioinspired Electrospun Janus Membrane with Antibacterial and Osteogenic Dual Function. *Macromolecular Bioscience*, **24**, e2300501. <https://doi.org/10.1002/mabi.202300501>
- [9] Niu, X., Xiao, S., Huang, R., Huang, D., Aifantis, K.E., Yu, H., et al. (2024) ZIF-8-Modified Hydrogel Sequentially Delivers Angiogenic and Osteogenic Growth Factors to Accelerate Vascularized Bone Regeneration. *Journal of Controlled Release*, **374**, 154-170. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.08.011>
- [10] Sedghizadeh, P.P., Sun, S., Junka, A.F., Richard, E., Sadrafi, K., Mahabady, S., et al. (2017) Design, Synthesis, and Antimicrobial Evaluation of a Novel Bone-Targeting Bisphosphonate-Ciprofloxacin Conjugate for the Treatment of Osteomyelitis Biofilms. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 2326-2343. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01615>
- [11] Wang, H., Liu, J., Tao, S., Chai, G., Wang, J., Hu, F.Q., et al. (2015) Tetracycline-Grafted PLGA Nanoparticles as Bone-Targeting Drug Delivery System. *International Journal of Nanomedicine*, **10**, 5671-5685. <https://doi.org/10.2147/ijn.s88798>
- [12] Tanaka, K.S.E., Dietrich, E., Ciblat, S., Métayer, C., Arhin, F.F., Sarmiento, I., et al. (2010) Synthesis and *in Vitro* Evaluation of Bisphosphonated Glycopeptide Prodrugs for the Treatment of Osteomyelitis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 1355-1359. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.01.006>
- [13] Wang, D., Miller, S., Kopeckova, P. and Kopecek, J. (2005) Bone-Targeting Macromolecular Therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **57**, 1049-1076. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.12.011>
- [14] Wu, S., Wu, B., Liu, Y., Deng, S., Lei, L. and Zhang, H. (2022) Mini Review Therapeutic Strategies Targeting for Biofilm and Bone Infections. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article ID: 936285. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.936285>
- [15] Anjum, F., Lienemann, P.S., Metzger, S., Biernaskie, J., Kallos, M.S. and Ehrbar, M. (2016) Enzyme Responsive Gag-Based Natural-Synthetic Hybrid Hydrogel for Tunable Growth Factor Delivery and Stem Cell Differentiation. *Biomaterials*, **87**, 104-117. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.01.050>
- [16] Johnson, C.T., Wroe, J.A., Agarwal, R., Martin, K.E., Guldberg, R.E., Donlan, R.M., et al. (2018) Hydrogel Delivery of Lysostaphin Eliminates Orthopedic Implant Infection by *Staphylococcus Aureus* and Supports Fracture Healing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **115**, E4960-E4969. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801013115>
- [17] Bae, Y., Fukushima, S., Harada, A. and Kataoka, K. (2003) Design of Environment-Sensitive Supramolecular Assemblies for Intracellular Drug Delivery: Polymeric Micelles That Are Responsive to Intracellular Ph Change. *Angewandte Chemie International Edition*, **42**, 4640-4643. <https://doi.org/10.1002/anie.200250653>
- [18] Green, J.J., Zugates, G.T., Tedford, N.C., Huang, Y., Griffith, L.G., Lauffenburger, D.A., et al. (2007) Combinatorial Modification of Degradable Polymers Enables Transfection of Human Cells Comparable to Adenovirus. *Advanced Materials*, **19**, 2836-2842. <https://doi.org/10.1002/adma.200700371>
- [19] Chen, Y., Chen, H., Sun, Y., Zheng, Y., Zeng, D., Li, F., et al. (2011) Multifunctional Mesoporous Composite Nanocapsules for Highly Efficient MRI-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Cancer Surgery. *Angewandte Chemie International Edition*, **50**, 12505-12509. <https://doi.org/10.1002/anie.201106180>
- [20] Ding, Y., Hao, Y., Yuan, Z., Tao, B., Chen, M., Lin, C., et al. (2020) A Dual-Functional Implant with an Enzyme-Responsive Effect for Bacterial Infection Therapy and Tissue Regeneration. *Biomaterials Science*, **8**, 1840-1854.

- <https://doi.org/10.1039/c9bm01924c>
- [21] Chen, H., Wang, M., Yang, Q., Liu, J., Liu, F., Zhu, X., *et al.* (2025) Multifunctional Porphyrinic Metal-Organic Framework-Based Nanoplatfrom Regulating Reactive Oxygen Species Achieves Efficient Imaging-Guided Cascaded Nanocatalytic Therapy. *Journal of Colloid and Interface Science*, **684**, 423-438. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2025.01.041>
- [22] Du, Y., Ling, L., Ismail, M., He, W., Xia, Q., Zhou, W., *et al.* (2018) Redox Sensitive Lipid-Camptothecin Conjugate Encapsulated Solid Lipid Nanoparticles for Oral Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **549**, 352-362. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.010>
- [23] Holloway, J.L., Ma, H., Rai, R. and Burdick, J.A. (2014) Modulating Hydrogel Crosslink Density and Degradation to Control Bone Morphogenetic Protein Delivery and *in Vivo* Bone Formation. *Journal of Controlled Release*, **191**, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.053>
- [24] Lutolf, M.P., Lauer-Fields, J.L., Schmoekel, H.G., Metters, A.T., Weber, F.E., Fields, G.B., *et al.* (2003) Synthetic Matrix Metalloproteinase-Sensitive Hydrogels for the Conduction of Tissue Regeneration: Engineering Cell-Invasion Characteristics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100**, 5413-5418. <https://doi.org/10.1073/pnas.0737381100>
- [25] Singh, I. and Kumar, S. (2024) Liposomes as Efficient Drug Delivery Vehicles to Combat Antimicrobial Resistance. In: Wani, M.Y., Wani, I.A. and Rai, A., Eds., *Nanotechnology Based Strategies for Combating Antimicrobial Resistance*, Springer, 335-350. https://doi.org/10.1007/978-981-97-2023-1_13
- [26] Xu, Z., Xia, Y., Zhou, P., Li, J.J., Yang, M., Zhang, Y., *et al.* (2021) Silicon Incorporation into Hydroxyapatite Nanocarrier Counteracts the Side Effects of Vancomycin for Efficient Chronic Osteomyelitis Treatment. *Chemical Engineering Journal*, **406**, Article 126821. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126821>
- [27] Zhu, L. and Torchilin, V.P. (2013) Stimulus-Responsive Nanopreparations for Tumor Targeting. *Integrative Biology*, **5**, 96-107. <https://doi.org/10.1039/c2ib20135f>
- [28] Yin, Y., Cai, Y., Dang, P., Zeng, W., Wang, L., Yan, X., *et al.* (2026) A Near-Infrared Regulated Programmable Multi-Mode Periosteum Scaffold for Sequential Healing of Infected Bone Defects. *Bioactive Materials*, **63**, 56-72. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2026.03.046>
- [29] Mushtaq, A., Zhao, R., Luo, D., Dempsey, E., Wang, X., Iqbal, M.Z., *et al.* (2021) Magnetic Hydroxyapatite Nanocomposites: The Advances from Synthesis to Biomedical Applications. *Materials & Design*, **197**, Article 109269. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2020.109269>
- [30] Shasha, C. and Krishnan, K.M. (2021) Nonequilibrium Dynamics of Magnetic Nanoparticles with Applications in Biomedicine. *Advanced Materials*, **33**, e1904131. <https://doi.org/10.1002/adma.201904131>
- [31] Schroeder, A., Kost, J. and Barenholz, Y. (2009) Ultrasound, Liposomes, and Drug Delivery: Principles for Using Ultrasound to Control the Release of Drugs from Liposomes. *Chemistry and Physics of Lipids*, **162**, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2009.08.003>
- [32] Klivanov, A.L. (2006) Microbubble Contrast Agents: Targeted Ultrasound Imaging and Ultrasound-Assisted Drug-Delivery Applications. *Investigative Radiology*, **41**, 354-362. <https://doi.org/10.1097/01.rli.0000199292.88189.0f>
- [33] Ribeiro, C., Sencadas, V., Correia, D.M. and Lanceros-Méndez, S. (2015) Piezoelectric Polymers as Biomaterials for Tissue Engineering Applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **136**, 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.08.043>
- [34] Anagnostakos, K., Kelm, J., Regitz, T., Schmitt, E. and Jung, W. (2005) *In Vitro* Evaluation of Antibiotic Release from and Bacteria Growth Inhibition by Antibiotic-loaded Acrylic Bone Cement Spacers. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **72**, 373-378. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30171>
- [35] McConoughey, S.J., Howlin, R.P., Wiseman, J., Stoodley, P. and Calhoun, J.H. (2014) Comparing PMMA and Calcium Sulfate as Carriers for the Local Delivery of Antibiotics to Infected Surgical Sites. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **103**, 870-877. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33247>
- [36] Aurégan, J. and Bégue, T. (2015) Bioactive Glass for Long Bone Infection: A Systematic Review. *Injury*, **46**, S3-S7. [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(15\)30048-6](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(15)30048-6)
- [37] Marx, R.E. (2004) Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **62**, 489-496. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.12.003>
- [38] Yuan, B., Zhang, Y., Wang, Q., Ren, G., Wang, Y., Zhou, S., *et al.* (2022) Thermosensitive Vancomycin@PLGA-PEG-PLGA/HA Hydrogel as an All-in-One Treatment for Osteomyelitis. *International Journal of Pharmaceutics*, **627**, Article 122225. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122225>
- [39] Yue, K., Trujillo-de Santiago, G., Alvarez, M.M., Tamayol, A., Annabi, N. and Khademhosseini, A. (2015) Synthesis, Properties, and Biomedical Applications of Gelatin Methacryloyl (GelMA) Hydrogels. *Biomaterials*, **73**, 254-271. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.08.045>

-
- [40] Guidance, D. (2011) Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. *Biotechnology Law Report*, **30**, 613-616.
- [41] Kohane, D.S. and Langer, R. (2010) Biocompatibility and Drug Delivery Systems. *Chemical Science*, **1**, 441-446. <https://doi.org/10.1039/c0sc00203h>
- [42] Negahdary, M. and Mabbott, S. (2025) Automated Synthesis and Processing of Functional Nanomaterials: Advances and Perspectives. *Coordination Chemistry Reviews*, **523**, Article 216249. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2024.216249>
- [43] Neumann, P.J., Cohen, J.T. and Weinstein, M.C. (2014) Updating Cost-Effectiveness: The Curious Resilience of the \$50,000-Per-Qaly Threshold. *New England Journal of Medicine*, **371**, 796-797. <https://doi.org/10.1056/nejmp1405158>
- [44] Vijayavenkataraman, S., Yan, W., Lu, W.F., Wang, C. and Fuh, J.Y.H. (2018) 3D Bioprinting of Tissues and Organs for Regenerative Medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **132**, 296-332. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.07.004>
- [45] Chen, W.R., Adams, R.L., Carubelli, R. and Nordquist, R.E. (1997) Laser-Photosensitizer Assisted Immunotherapy: A Novel Modality for Cancer Treatment. *Cancer Letters*, **115**, 25-30. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(97\)04707-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(97)04707-1)
- [46] Butler, K.T., Davies, D.W., Cartwright, H., Isayev, O. and Walsh, A. (2018) Machine Learning for Molecular and Materials Science. *Nature*, **559**, 547-555. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0337-2>
- [47] Mi, P. (2020) Stimuli-Responsive Nanocarriers for Drug Delivery, Tumor Imaging, Therapy and Theranostics. *Theranostics*, **10**, 4557-4588. <https://doi.org/10.7150/thno.38069>
- [48] Gao, W., Emaminejad, S., Nyein, H.Y.Y., Challa, S., Chen, K., Peck, A., *et al.* (2016) Fully Integrated Wearable Sensor Arrays for Multiplexed in Situ Perspiration Analysis. *Nature*, **529**, 509-514. <https://doi.org/10.1038/nature16521>