

人工骨膜修复骨缺损的研究进展

张英迈¹, 翟乃发¹, 冯立^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁市第一人民医院创伤外科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年1月11日; 录用日期: 2025年2月4日; 发布日期: 2025年2月14日

摘要

骨膜是包裹在骨皮质表面的一层薄而坚韧的结缔组织膜, 由外层纤维层和内层生发层共两层组成。覆盖整个骨面达80%以上, 为骨组织提供血液供应和初始干细胞, 主要起固定、营养和保护的作用, 大量研究证明骨膜具有显著的成骨潜能。因此, 构建仿生骨膜替代物修复骨缺损越来越受到研究者的重视。近年来人工骨膜材料也取得了重大进步, 各种新型的人工骨膜材料也被证实在修复骨缺损方面确有其效。本文系统总结了人工骨膜现阶段的研究进展, 为相关领域的研究人员提供了参考, 有助于推动人工骨膜的临床转化。

关键词

人工骨膜, 仿生骨膜, 骨缺损, 骨再生

Research Progress of Artificial Periosteum in Repairing Bone Defects

Yingmai Zhang¹, Naifa Zhai¹, Li Feng^{2*}

¹School of Clinical Medicine (Affiliated Hospitals), Jining Medical University, Jining Shandong

²Trauma Surgery, Jining No.1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: Jan. 11th, 2025; accepted: Feb. 4th, 2025; published: Feb. 14th, 2025

Abstract

The periosteum is a thin and tough connective tissue membrane wrapped around the surface of the bone cortex, consisting of two layers: the outer fibrous layer and the inner germinal layer. It covers more than 80% of the entire bone surface, provides blood supply and initial stem cells for bone tissue, and mainly plays the role of fixation, nutrition and protection. A large number of studies have

*通讯作者。

shown that the periosteum has significant osteogenic potential. Therefore, the construction of bionic periosteum substitutes to repair bone defects has attracted more and more attention from researchers. In recent years, artificial periosteum materials have also made significant progress, and various new artificial periosteum materials have also been proven to be effective in repairing bone defects. This article systematically summarizes the current research progress of artificial periosteum, provides a reference for researchers in related fields, and helps promote the clinical transformation of artificial periosteum.

Keywords

Artificial Periosteum, Bionic Periosteum, Bone Defect, Bone Regeneration

Copyright © 2025 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

骨是一种生物硬组织，主要由纳米羟基磷灰石和有机基质分层组装而成，构成人体的主要框架[1]。临界尺寸的骨缺损一般由严重创伤、肿瘤切除或先天性畸形等其他疾病引起[2]。

对于这种程度的缺损，其治疗并不能通过自我修复来实现，通常需要外源性的治疗，但目前缺乏统一的标准，这也一直是困扰临床医生的主要问题[3]。

传统的治疗方法主要是骨移植，包括自体骨移植和异体骨移植，这两种方法又分别面临来源有限、供体损伤和免疫排斥、感染等问题[4]。因此，后续的研究集中在了骨种植体上，各种人工植骨材料的研究证明了其用于骨缺损的治疗是一种可行的策略，然而人们将研究的重点放在骨缺损的本身，却忽视了骨膜对于骨缺损后再生过程所起的关键作用[5]。

传统骨修复材料的设计没有考虑到骨膜对骨完整性和骨再生的重要性，特别是在骨折修复过程中；随着对骨组织修复过程的认识不断深入，骨膜重建逐渐成为研究热点之一，越来越多的研究表明，骨修复及再生的主要任务是重建骨膜[6]。虽然自体、异体骨移植或人工植骨材料对骨缺损部位进行重建有着很好的治疗效果，但依然会存在 5%~10%骨折延迟愈合或不愈合的情况，并由此导致患者残疾，造成沉重的社会经济负担[7]。

大量研究发现，骨延迟愈合或不愈合的原因与骨膜的剥离或者损伤高度相关。骨骼的血液供应大约 30%~40%是由骨膜提供的，这种血液供应负责向骨骼和临近的结缔组织输送氧气和营养物质[2]。骨膜的缺失可导致新骨形成急剧减少，血管化减少 10 倍[8]。大量文献显示骨膜对骨再生的贡献至少为 70% [9]。由于骨膜套筒得以保留，一名 16 岁患者的 17 厘米肱骨丢失在初始损伤后 5 个月内愈合[10]。骨膜在促进骨缺损修复的过程中，除了对硬质骨的修复起作用外，对软骨的修复同样有促进作用，骨膜本身也是软骨再生的局部生长因子的来源[11]。骨膜的外层含有胶原纤维、成纤维细胞和丰富的毛细血管，这些毛细血管网被称为皮层“脐带”[12]。内层则紧密贴附在骨皮质表面，含有骨折后有可能发育成成骨细胞或成软骨细胞的祖细胞，在骨修复的过程中发挥着关键作用[13]。

鉴于以上，近年来骨膜的重建引起了研究人员的关注，自体骨膜移植是一种很有前途的骨修复的治疗方法。然而，自体骨膜来源有限，还有患者健康情况限制以及供体部位的慢性疼痛等不足之处；异体骨膜移植也存在着免疫排斥、感染等缺点。为了解决上述所面临的这些问题，基于骨膜的特点，采用组

织工程方法构建人工骨膜的技术应运而生[14]。目前用于骨缺损修复的人工骨膜材料通常由细胞片、猪小肠黏膜下层、脱细胞真皮、水凝胶和静电纺丝膜组成[15]。然而理想的骨膜材料需要参与一系列骨修复相关的生理事件,包括初始免疫反应、内源性干细胞募集、成骨和血管生成[16]。构建理想的并且能够有望应用于临床的人工骨膜,是研究者们当前需要突破的重点。

到目前为止,人工骨膜的种类可分为三大类:脱细胞支架人工骨膜、细胞片人工骨膜和合成支架人工骨膜[17]。

2. 脱细胞支架类人工骨膜

由脱细胞过程获得的天然细胞外基质(ECM)所组成的生物支架,在组织工程和再生医学的研究领域中被广泛关注。研究表明,脱细胞的过程可以有效地去除细胞等抗原成分,并且保留组织的框架和天然的超微结构,可以有效的降低外源移植物的免疫原性[18]-[20]。ECM 主要由纤维蛋白、糖蛋白(如糖胺聚糖、蛋白聚糖)组成,它具有丰富的细胞识别位点和多种蛋白黏附结构域,可定位和传递生长因子,调节细胞活性和表型表达,这些对于骨缺损的修复是有利的因素[21]。

异体骨膜脱细胞处理后能够允许细胞黏附、迁移和增殖,是一种具有广阔发展前景的仿生支架。例如, Li 等[18]采用迷你猪颅骨骨膜制备了脱细胞骨膜(DP),其体外实验表明,制备的 DP 可诱导巨噬细胞极化,形成促愈合的 M2 表型,进而促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)的迁移和分化,促进成骨。Scott J. Rapp 等[22]将牛骨膜中所有抗原材料去除,并用脂肪来源的基质细胞(ASCs)或骨膜来源的基质细胞(PSCs)接种于牛骨膜的成膜层,然后将异种移植骨片其上覆盖 DP,填充于人为制造的大鼠颅骨的骨缺损处。实验结果表明使用 DP 和添加祖细胞(ASCs 或 PSCs)及生长因子(血管内皮生长因子、骨形态发生蛋白-2)可以改善大鼠颅骨严重缺损的骨愈合。

能进行脱细胞处理的组织并不仅有骨膜,还有其他的结缔组织。直至今日,脱细胞处理的可行性已在许多组织和器官中得到证实,如真皮、脂肪组织、骨骼肌、椎间盘、角膜、膀胱、心脏瓣膜、肺、肝脏和血管等,均取得了不同程度的成功,于是近年来由脱细胞组织衍生而来的生物材料也逐渐受到人们的关注[19]。例如, Julie Manon 等[23]将同种异体骨的外面包裹上人阔筋膜脱细胞胶原基质,并在胶原基质表面植入骨髓间充质干细胞和促血管生成生长因子,同种异体骨为骨缺损处提供力学稳定性,并协同功能化处理后的基质胶原膜用于治疗骨缺损,这种协同联合治疗临界尺寸骨缺损的方法,是一种很有前景的修复骨缺损的策略。

许多仿生人工骨膜缺乏骨再生所需的天然骨膜结构、干细胞以及免疫调节功能,于是 Zhu 等[20]采用天然骨膜制备 DP,将功能性多肽 SKP 通过酰胺键移植到骨膜表面胶原蛋白上,这样, DP 就有了招募间充质干细胞的能力,显著地促进了骨膜移植部位间充质干细胞的归巢,干细胞增殖分化成骨,调节局部免疫微环境,促进骨缺损的快速修复。虽然没有对 DP-SKP 材料的作用机制进行深入探究,但其 DP 与功能肽的结合为临床骨缺损的修复提供了一种新的思路。

3. 细胞片人工骨膜

细胞片技术是一种新的组织再生疗法,主要是保留可作为支架组织的 ECM,使细胞片本身用作可移植组织[24]。研究人员使用微创操作从人体组织中提取少量的干细胞,这些干细胞在经过体外培养后增殖并融合,不断产生并累积 ECM,可将大量内源性干细胞募集到病损部位并促进自愈[13]。细胞片技术已成功应用于角膜、牙周、心脏、软骨等的修复。细胞片能模拟骨膜,具有实现成骨和血管生成的潜力,为骨缺损部位提供营养,提高移植物的融合效果,促进骨再生。

当前,许多类型的细胞已被用于制备细胞片,比如: BMSCs、脂肪组织源性间充质干细胞、牙周韧

带源性细胞等。BMSCs 可被诱导分化为多种细胞类型,如成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、腱细胞和成肌细胞等。所以近几十年来,人们更多选用 BMSCs 作为种子细胞来进行骨缺损修复方面的实验研究。比如, Qi 等[25]制备大鼠 BMSCs 薄片,他们发现将富血小板血浆(PRP)凝胶/磷酸钙(CaP)颗粒掺入 BMSCs 片中能促进骨再生,PRP 凝胶的黏附特性使 CaP 颗粒能更容易地填充并维持在复杂的骨缺损处,如果应用于临床,其自体 BMSCs 和 PRP 的易获得性也是其突出的优点,使其推广成为可能。也有采用人筛窦黏膜源性间充质干细胞(hESMSCs)制备细胞片的,比如, Xie 等[26]人将 hESMSCs 制备成细胞片,并与接种了大鼠 BMSCs 的聚癸二酰甘油二酯支架结合,修复大鼠临界大小的腓骨缺损,结果显示修复效果极佳。

与上述那些常见的细胞相比,人羊膜间充质干细胞(hAMSCs)具有来源方便且广泛的优点,如:丢弃的胎盘。此外, hAMSCs 的低免疫原性使其有可能在体内应用而不产生免疫排斥;实验人员将 hAMSCs 为种子细胞而制成的细胞片培养在骨细胞诱导培养基中得到骨细胞片,再将人脐静脉内皮细胞(HUVECs)悬浮液接种在 hAMSCs 细胞片表面得到血管细胞片。二者叠加在一起形成双层细胞片,在以大鼠颅骨缺损为模型的体内实验中证明了其兼具成骨和血管生成能力,新生骨的形成与其他组相比也明显增强[13]。但其细胞片的力学性能和稳定性等方面的研究还比较有限,需要进一步深入探索。总的来说,双细胞片或者说复合型细胞片人工骨膜的优势是能将多种优点聚于一身,增强移植物的成骨潜能和血管生成潜能,进而增强骨再生。

此外,也有其他类型的复合型细胞片人工骨膜。例如, Fu 等[27]在海藻酸珠上培养同种异体 BMSCs,分化为内皮样细胞后形成血管化骨结构(VBC),将均匀播种于胶原/壳聚糖薄片上的同种异体脂肪源间充质干细胞所形成的细胞片骨膜包裹在 VBC 上,由此诞生出血管化的骨-骨膜结构(VBPC)。实验结果表明,与非血管化移植的对照组相比, VBPC 具有更好的新生血管和骨形成。但其动物模型仅采用雄性动物,结果可能不适用于雌性;组织学分析中也没有对组间的成骨和破骨活性进行分析,但这种创新思路可为解决现有移植物血管化能力不足的问题提供参考。Liu 等[28]使用 3d 打印的水凝胶作为外层,排列的 hMSCs 片作为内层。通过诱导各向异性细胞片技术,使 hMSCs 片拥有了类似于天然骨膜的定向微观结构,该微观结构通过激活 PI3K/AKT 通路和细胞骨架状态促进 hMSCs 的成骨分化。其外层的水凝胶可吸水发生膨胀,使原先个性化构建的形态变形成预设的 3D 宏观结构,这种新颖的个性化仿生骨膜,是一种有前途的骨膜替代品。有研究人员[29]通过在聚二甲基硅氧烷上培养 MC3T3-E1 细胞片并进行脱细胞处理,得到无细胞的成骨前细胞衍生基质(pODM)片, BMSCs 在 pODM 上粘附和增殖良好,将 pODM 包裹在明胶甲基丙烯酸酯(GelMA)水凝胶上,构建工程骨膜-骨替代品(pODM/GelMA)。以免桡骨缺损为模型,在 pODM/GelMA 假体植入 12 周后,临界大小骨缺损完全愈合,桡骨骨髓腔完全重建。

到目前为止,越来越多使用细胞片技术的研究已成功促进骨缺损的修复,以上各种研究结果也说明细胞片技术在骨再生中有着广阔的应用前景,并有望运用于临床。

4. 合成支架类人工骨膜

相较于之前的研究,由高分子材料构成的人工骨膜正逐步成为焦点。目前,应用最为广泛的人工合成高分子材料主要包括聚乳酸(PLA)、聚羟基乙酸(PGA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)以及聚 ϵ -己内酯(PCL)等。其中,相比于其他的合成聚合物, PCL 的拉伸及塑性性能更为优秀[30]。它也是经 FDA 批准用于人类医疗应用的可电纺热塑性聚酯,有着可获得性、良好的力学性能以及生物相容性,所以许多研究人员选择 PCL 作为实验材料进行组织工程骨膜的研究,也在再生医学中得到了广泛的应用[31]。

以往的研究表明,尽管 PCL 有着诸多优点,但它成骨和血管生成的作用较差。于是,增强 PCL 的生物活性,实现人工骨膜的仿生功能是目前的主要研究热点。WU 等[9]人受到骨膜不同功能层的启发,通

过静电纺丝技术制作了一种三层结构的纤维膜(PCM)。主要材料为 PCL、I 型胶原(Col)、矿化胶原蛋白(MC)。外层即疏水性的 PCL 层可以作为屏障阻止周围结缔组织长入到骨缺损区域;PCL/Col 作为中间层,能使纤维膜具有弹性;而 PCL/Col/MC 内层为募集细胞成骨分化和支持新骨形成提供了有利的微环境。结果显示,该纤维膜很好地显示出了能够再生大鼠临界尺寸颅骨缺损的能力。该研究的优点是采用了高效且低成本的静电纺丝法作为制备方法,然而体外实验中 PCM-2 表现最佳,体内实验则是 PCM-3 效果最好,作者对于这种不一致性只是进行了推测,缺乏确切的实验依据。

也有将天然组织经脱细胞处理后和高分子材料相结合的人工骨膜,其很好地发挥出了天然组织中的优势。比如,脱细胞猪小肠黏膜下层(SIS)含有促进血管生成的生长因子,且其本身的胶原蛋白的纤维结构有利于细胞的粘附和增殖,所以研究人员以 SIS 为外壳,PCL 为核心提供支撑,制备出了一种新型的骨膜材料,其体外和体内实验均证实了在成骨和血管生成中有着良好生物学作用[31]。

从微观上来说,模拟天然组织中的胶原纤维的定向表面纳米形貌,能更好地使细胞粘附和增殖,是比较理想的工程生物材料,但目前大多数研究忽略了天然骨膜中定向排列的胶原纤维。所以 SUN 等[32]提出了一种复合骨膜,在以 PLA 为材料构建的膜表面涂覆碳纳米管后,经过拉伸得到具有一定机械强度的定向纳米光栅状表面,接种膜表面的 BMSCs 能沿纳米拓扑结构方向生长,并表达了较高水平的成骨基因和成骨蛋白。

明胶作为体外基质的组成部分是软骨和骨再生的理想生物材料[33]。于是实验人员制备了一种基于亲水性明胶和 PLA,由静电纺丝合成的纳米纤维膜。其中添加的 2-异丙基-5 甲基苯酚(THY)具有酚类结构和低水溶性。有抗氧化、抗炎、抗感染、抗菌和抗癌等药理作用,该膜在体外实验中表现出优异的抗菌性能,减少细菌定植,促进骨再生[34]。如果再加入体内研究以确定其在成骨和抗菌方面的作用将更具有说服力。水凝胶作为细胞向内生长的支架在组织工程和骨再生中受到了很高的关注度,因为它为细胞附着和生长提供了三维网络,它的可注射性使其可以适应不规则形状的骨缺损,而其高刚度的特点使其能够保持定制的形状,故其在微创外科手术中非常实用,Michal 等人的实验也证明了这点,他们以氟甲基氧羰基二苯丙氨酸/透明质酸水凝胶作为生物材料模拟天然 ECM,水凝胶在体内与周围骨组织很好地结合,可以完全修复颅骨缺损[35]。再结合其他生物材料或生长因子,或许能进一步提高该复合水凝胶的骨再生能力。

骨膜上血管丰富,占外侧皮质骨供血量的 1/3,这种血液供应负责向骨骼和临近的结缔组织输送氧气和营养物质[7]。所以骨膜的破坏会导致病损处缺氧,而缺氧又会产生自由基,加重细胞损伤,从而延迟骨折愈合[12]。用于骨缺损修复的骨膜或骨膜样材料需要有良好的成骨和血管生成能力。然而在大多数研究中,人工骨膜不能同时兼具这两种功能,所以开发出一种在骨修复过程中骨化和血管化均起着重要作用的人工骨膜是十分必要的。DONG 等[36]将血管内皮生长因子(VEGF)和骨形态发生蛋白-2(BMP-2)通过聚多巴胺涂层固定在聚乳酸制备的纳米纤维膜上,使其得以缓慢和持续释放,BMSCs 在 BMP-2 诱导下成骨分化,又在 VEGF 缓释环境下表达胎儿肝激酶-1 和血管内皮钙粘蛋白,向血管生成分化。以大鼠股骨缺损伴大量骨膜缺损为模型的体内研究也同样表明该纳米纤维膜可以促进血管形成和新骨形成。

近年来的大量研究证明,将镁元素整合到支架中可以促进新血管化介导的新骨形成,因为 Mg^{2+} 在促进血管生成并刺激血管化骨形成中起着关键作用。适当浓度的槲皮素(Que)与氧化镁(MgO)协同发挥成骨与血管生成的耦合作用,通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路加速骨缺损的修复,PLGA/MgO/Que 人工骨膜是一种很有潜力的仿生骨膜修复替代物[37]。

Nan 等[30]制备的含有钽纳米颗粒和纳米 MgO 的 PCL 静电纺丝骨膜替代物显示出成骨-血管生成耦合效应。实验结果表明,这种含钽和 MgO 纳米颗粒的 PCL 衍生骨膜替代品在骨膜组织再生方面具有巨大的潜力。

不仅血管再生对骨修复有重要作用,神经在骨修复的过程中也扮演着重要的角色。

Li 等[6]研究发现,其构建的光热双层仿生骨膜的微图案化结构,实现骨再生过程中的血管生成和神经生成的耦合效应,改善了成骨微环境,加速了新生骨的形成。

钽可促进血管生成、神经保护和骨修复,如骨膜样钽氧化矿化蛋壳膜具有生物相容性,可以积极调节免疫反应,促进局部神经血管化和早期骨再生,或者将氧化钽掺入各种支架中,如薄膜、水凝胶和纳米纤维支架,在修复组织损伤方面也得到了令人满意的结果[38]。

近年来,生物活性金属钽在脊柱、牙种植体、人工关节等骨科领域的应用正逐步受到人们的关注,钽的表面可形成氧化层来提升其耐腐蚀性,使其拥有更优秀的化学稳定性和生物相容性;钽的高亲水性以及表面能与蛋白质吸附、易于细胞粘附的特点,使其有着更加优异的成骨反应;以上有关钽的特性,说明了其是骨缺损修复的优秀生物材料,在以 PCL 与微钽粒子为材料合成骨膜的实验中,实验人员观察到矿化主要在微钽粒子周围沉积[39]。有研究表明,钽纳米颗粒比微钽粒子具有更强的内在免疫调节作用,可以通过创造持久的免疫微环境来促进骨组织修复[40]。于是 Liu 等[41]人成功地开发了一种以 PCL 为支架,氧化锌纳米粒子和钽纳米颗粒分别作为早期和晚期生物效应物的组织工程骨膜,可以早期抗菌,促进血管生成,在诱导骨缺损的快速愈合方面取得了良好的效果。

5. 小结

骨膜在骨的修复和再生中扮演着重要的角色,目前人工骨膜的研究仍然是一个热点,以往的研究考虑到了人工骨膜的生物相容性、免疫调节能力、成骨及血管生成能力及微观结构等多个方面的特性,使移植物在植入病损处时,能够与患者周围的组织更温和地生长在一起,并促进病损处的骨骼生长以及血管生成,给局部的病损提供营养物质和氧气。各种生长因子和微形貌也是为了促进病损处能够更快或者更容易地成骨,加快患处愈合。大量的研究结果也表明了人工骨膜对于治疗大段骨缺损是一条行之有效的策略,但是研发理想的且能够运用于临床的骨膜材料还有很长的一段路要走。理想的骨膜材料需要参与一系列骨修复相关的生理事件,包括初始免疫反应、内源性干细胞募集、成骨和血管生成等等。现在越来越多的研究向着仿生学的方向发展,并且在不断地改进。然而,对于人工骨膜生物功能的仿生研究还处于起步阶段,在设计理念、材料选择以及功能评价等诸多方面还有待进一步提高。各种支架的基础研究应当以临床的实际应用为前提,不断创新,加快基础研究成果走向临床应用。相信在不久的将来,人工骨膜的发展将为骨缺损的临床治疗打开新的思路,并将治疗效果提高到一个新的高度。

参考文献

- [1] Liang, K., Zhao, C., Song, C., Zhao, L., Qiu, P., Wang, S., et al. (2022) *In situ* Biomimetic Mineralization of Bone-Like Hydroxyapatite in Hydrogel for the Acceleration of Bone Regeneration. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 292-308. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c16217>
- [2] Zhou, B., Jiang, X., Zhou, X., Tan, W., Luo, H., Lei, S., et al. (2023) GelMA-Based Bioactive Hydrogel Scaffolds with Multiple Bone Defect Repair Functions: Therapeutic Strategies and Recent Advances. *Biomaterials Research*, **27**, Article 86. <https://doi.org/10.1186/s40824-023-00422-6>
- [3] Zhang, X., Liu, W., Liu, J., Hu, Y. and Dai, H. (2021) Poly- ϵ -Caprolactone/Whitlockite Electrospun Bionic Membrane with an Osteogenic-Angiogenic Coupling Effect for Periosteal Regeneration. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **7**, 3321-3331. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c00426>
- [4] Qian, F., Huang, Z., Liu, W., Liu, Y. and He, X. (2023) Functional β -TCP/MnO₂/PCL Artificial Periosteum Promoting Osteogenic Differentiation of BMSCs by Reducing Locally Reactive Oxygen Species Level. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **111**, 1678-1691. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37576>
- [5] Wang, J., Chen, G., Chen, Z.M., Wang, F.P. and Xia, B. (2022) Current Strategies in Biomaterial-Based Periosteum Scaffolds to Promote Bone Regeneration: A Review. *Journal of Biomaterials Applications*, **37**, 1259-1270. <https://doi.org/10.1177/08853282221135095>

- [6] Li, Q., Liu, W., Hou, W., Wu, X., Wei, W., Liu, J., *et al.* (2023) Micropatterned Photothermal Double-Layer Periosteum with Angiogenesis-Neurogenesis Coupling Effect for Bone Regeneration. *Materials Today Bio*, **18**, Article 100536. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100536>
- [7] Wu, L., Gu, Y., Liu, L., Tang, J., Mao, J., Xi, K., *et al.* (2020) Hierarchical Micro/Nanofibrous Membranes of Sustained Releasing VEGF for Periosteal Regeneration. *Biomaterials*, **227**, Article 119555. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119555>
- [8] Yang, Y., Rao, J., Liu, H., Dong, Z., Zhang, Z., Bei, H., *et al.* (2022) Biomimicking Design of Artificial Periosteum for Promoting Bone Healing. *Journal of Orthopaedic Translation*, **36**, 18-32. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.05.013>
- [9] Wu, J., Yao, M., Zhang, Y., Lin, Z., Zou, W., Li, J., *et al.* (2021) Biomimetic Three-Layered Membranes Comprising (Poly)- ϵ -Caprolactone, Collagen and Mineralized Collagen for Guided Bone Regeneration. *Regenerative Biomaterials*, **8**, rbab065. <https://doi.org/10.1093/rb/rbab065>
- [10] Song, H., Puri, A., Lee, J., Park, H., Ra, D., Kim, G., *et al.* (2002) Spontaneous Bone Regeneration in Surgically Induced Bone Defects in Young Rabbits. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, **11**, 343-349. <https://doi.org/10.1097/01202412-200210000-00014>
- [11] Liu, Z., Nan, H., Chiou, Y.S., Zhan, Z., Lobie, P.E. and Hu, C. (2022) Selective Formation of Osteogenic and Vasculogenic Tissues for Cartilage Regeneration. *Advanced Healthcare Materials*, **12**, Article ID: 2202008. <https://doi.org/10.1002/adhm.202202008>
- [12] Gupta, S., Teotia, A.K., Qayoom, I., Shiekh, P.A., Andrabi, S.M. and Kumar, A. (2021) Periosteum-Mimicking Tissue-Engineered Composite for Treating Periosteum Damage in Critical-Sized Bone Defects. *Biomacromolecules*, **22**, 3237-3250. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00319>
- [13] Zhang, J., Huang, Y., Wang, Y., Xu, J., Huang, T. and Luo, X. (2023) Construction of Biomimetic Cell-Sheet-Engineered Periosteum with a Double Cell Sheet to Repair Calvarial Defects of Rats. *Journal of Orthopaedic Translation*, **38**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.09.005>
- [14] Ma, Z., Guo, K., Chen, L., Chen, X., Zou, D. and Yang, C. (2023) Role of Periosteum in Alveolar Bone Regeneration Comparing with Collagen Membrane in a Buccal Dehiscence Model of Dogs. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 2505. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28779-7>
- [15] Yang, Y., Xu, T., Zhang, Q., Piao, Y., Bei, H.P. and Zhao, X. (2021) Biomimetic, Stiff, and Adhesive Periosteum with Osteogenic-Angiogenic Coupling Effect for Bone Regeneration. *Small*, **17**, Article ID: 2006598. <https://doi.org/10.1002/sml.202006598>
- [16] Liu, H., Shi, Y., Zhu, Y., Wu, P., Deng, Z., Dong, Q., *et al.* (2023) Bioinspired Piezoelectric Periosteum to Augment Bone Regeneration via Synergistic Immunomodulation and Osteogenesis. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 12273-12293. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c19767>
- [17] Zhang, W., Wang, N., Yang, M., Sun, T., Zhang, J., Zhao, Y., *et al.* (2022) Periosteum and Development of the Tissue-Engineered Periosteum for Guided Bone Regeneration. *Journal of Orthopaedic Translation*, **33**, 41-54. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.01.002>
- [18] Li, J., He, D., Hu, L., Li, S., Zhang, C., Yin, X., *et al.* (2023) Decellularized Periosteum Promotes Guided Bone Regeneration via Manipulation of Macrophage Polarization. *Biotechnology Journal*, **18**, Article ID: 2300094. <https://doi.org/10.1002/biot.202300094>
- [19] Chen, K., Lin, X., Zhang, Q., Ni, J., Li, J., Xiao, J., *et al.* (2015) Decellularized Periosteum as a Potential Biologic Scaffold for Bone Tissue Engineering. *Acta Biomaterialia*, **19**, 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.02.020>
- [20] Zhu, G., Zhou, Y., Xu, Y., Wang, L., Han, M., Xi, K., *et al.* (2023) Functionalized Acellular Periosteum Guides Stem Cell Homing to Promote Bone Defect Repair. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, **34**, 2000-2020. <https://doi.org/10.1080/09205063.2023.2204779>
- [21] Li, S., Deng, R., Forouzanfar, T., Wu, G., Quan, D. and Zhou, M. (2022) Decellularized Periosteum-Derived Hydrogels Promote the Proliferation, Migration and Osteogenic Differentiation of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. *Gels*, **8**, Article 294. <https://doi.org/10.3390/gels8050294>
- [22] Rapp, S.J., Jones, D.C., Gerety, P. and Taylor, J.A. (2012) Repairing Critical-Sized Rat Calvarial Defects with Progenitor Cell-Seeded Acellular Periosteum: A Novel Biomimetic Scaffold. *Surgery*, **152**, 595-605.E1. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.07.019>
- [23] Manon, J., Evrard, R., Fievé, L., Bouzin, C., Magnin, D., Xhema, D., *et al.* (2023) A New Osteogenic Membrane to Enhance Bone Healing: At the Crossroads between the Periosteum, the Induced Membrane, and the Diamond Concept. *Bioengineering*, **10**, Article 143. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10020143>
- [24] Liu, Y., Ming, L., Luo, H., Liu, W., Zhang, Y., Liu, H., *et al.* (2013) Integration of a Calcined Bovine Bone and BMSC-Sheet 3D Scaffold and the Promotion of Bone Regeneration in Large Defects. *Biomaterials*, **34**, 9998-10006. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.09.040>

- [25] Qi, Y., Niu, L., Zhao, T., Shi, Z., Di, T., Feng, G., *et al.* (2015) Combining Mesenchymal Stem Cell Sheets with Platelet-Rich Plasma Gel/Calcium Phosphate Particles: A Novel Strategy to Promote Bone Regeneration. *Stem Cell Research & Therapy*, **6**, Article No. 256. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0256-1>
- [26] Xie, Q., Wang, Z., Huang, Y., Bi, X., Zhou, H., Lin, M., *et al.* (2015) Characterization of Human Ethmoid Sinus Mucosa Derived Mesenchymal Stem Cells (hESMSCs) and the Application of hESMSCs Cell Sheets in Bone Regeneration. *Biomaterials*, **66**, 67-82. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.07.013>
- [27] Fu, T., Chen, W., Wang, Y., Chang, C., Lin, T. and Wong, C. (2023) Biomimetic Vascularized Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Bone-Periosteum Graft Enhances Angiogenesis and Osteogenesis in a Male Rabbit Spine Fusion Model. *Bone & Joint Research*, **12**, 722-733. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.1212.bjr-2023-0013.r1>
- [28] Liu, C., Lou, Y., Sun, Z., Ma, H., Sun, M., Li, S., *et al.* (2023) 4D Printing of Personalized-tunable Biomimetic Periosteum with Anisotropic Microstructure for Accelerated Vascularization and Bone Healing. *Advanced Healthcare Materials*, **12**, Article ID: 2202868. <https://doi.org/10.1002/adhm.202202868>
- [29] Yu, Y., Wang, Y., Zhang, W., Wang, H., Li, J., Pan, L., *et al.* (2020) Biomimetic Periosteum-Bone Substitute Composed of Preosteoblast-Derived Matrix and Hydrogel for Large Segmental Bone Defect Repair. *Acta Biomaterialia*, **113**, 317-327. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.030>
- [30] Nan, J., Liu, W., Zhang, K., Sun, Y., Hu, Y. and Lei, P. (2022) Tantalum and Magnesium Nanoparticles Enhance the Biomimetic Properties and Osteo-Angiogenic Effects of PCL Membranes. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article 1038250. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1038250>
- [31] Su, Y., Ye, B., Zeng, L., Xiong, Z., Sun, T., Chen, K., *et al.* (2022) Small Intestinal Submucosa Biomimetic Periosteum Promotes Bone Regeneration. *Membranes*, **12**, Article 719. <https://doi.org/10.3390/membranes12070719>
- [32] Sun, H., Shang, Y., Guo, J., Maihemuti, A., Shen, S., Shi, Y., *et al.* (2023) Artificial Periosteum with Oriented Surface Nanotopography and High Tissue Adherent Property. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 45549-45560. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c07561>
- [33] Yang, Z., Yang, Z., Ding, L., Zhang, P., Liu, C., Chen, D., *et al.* (2022) Self-Adhesive Hydrogel Biomimetic Periosteum to Promote Critical-Size Bone Defect Repair via Synergistic Osteogenesis and Angiogenesis. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14**, 36395-36410. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c08400>
- [34] Shakeri, H., Haghbini Nazarpak, M., Imani, R. and Tayebi, L. (2023) Poly (l-Lactic Acid)-Based Modified Nanofibrous Membrane with Dual Drug Release Capability for GBR Application. *International Journal of Biological Macromolecules*, **231**, Article 123201. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123201>
- [35] Halperin-Sternfeld, M., Pokhojaev, A., Ghosh, M., Rachmiel, D., Kannan, R., Grinberg, I., *et al.* (2022) Immunomodulatory Fibrous Hyaluronic Acid-Fmoc-Diphenylalanine-Based Hydrogel Induces Bone Regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, **50**, 200-219. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13725>
- [36] Sun, H., Dong, J., Wang, Y., Shen, S., Shi, Y., Zhang, L., *et al.* (2021) Polydopamine-Coated Poly(l-Lactide) Nanofibers with Controlled Release of VEGF and BMP-2 as a Regenerative Periosteum. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **7**, 4883-4897. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.1c00246>
- [37] He, X., Liu, W., Liu, Y., Zhang, K., Sun, Y., Lei, P., *et al.* (2022) Nano Artificial Periosteum PLGA/MgO/Quercetin Accelerates Repair of Bone Defects through Promoting Osteogenic-Angiogenic Coupling Effect via Wnt/ β -Catenin Pathway. *Materials Today Bio*, **16**, Article 100348. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100348>
- [38] Wan, Q., Jiao, K., Ma, Y., Gao, B., Mu, Z., Wang, Y., *et al.* (2022) Smart, Biomimetic Periosteum Created from the Cerium (III, IV) Oxide-Mineralized Eggshell Membrane. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14**, 14103-14119. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c02079>
- [39] Liu, P., Qiu, T., Liu, J., Long, X., Wang, X., Nie, H., *et al.* (2023) Mechanically Enhanced and Osteobioactive Synthetic Periosteum via Development of Poly(ϵ -Caprolactone)/Microtantalum Composite. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **231**, Article 113537. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113537>
- [40] Sun, Y., Liu, T., Hu, H., Xiong, Z., Zhang, K., He, X., *et al.* (2022) Differential Effect of Tantalum Nanoparticles versus Tantalum Micron Particles on Immune Regulation. *Materials Today Bio*, **16**, Article 100340. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100340>
- [41] Liu, W., Zhang, K., Nan, J., Lei, P., Sun, Y. and Hu, Y. (2023) Nano Artificial Periosteum PCL/Ta/ZnO Accelerates Repair of Periosteum via Antibacterial, Promoting Vascularization and Osteogenesis. *Biomaterials Advances*, **154**, Article 213624. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213624>