

压电生物材料与生物电用于骨组织工程

杨 聪^{1,2,3*}, 张晓南^{1,2,3#}

¹重庆医科大学附属口腔医院, 重庆

²口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室, 重庆

³重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年3月10日; 录用日期: 2025年4月9日; 发布日期: 2025年4月27日

摘 要

生物支架模拟组织/细胞微环境在骨组织工程中具有巨大的潜力。近年来, 压电生物电活性生物材料不仅能够满足作为细胞粘附和结构支撑的支架, 而且能够调节细胞/组织行为和功能, 特别是产生生物电辅助细胞和组织再生的机制层面, 在近些年来越来越受到关注。更重要的是, 生物电刺激可以调节许多的生物过程, 从细胞周期、迁移、增殖和分化到神经传导、肌肉收缩、胚胎发生和组织再生。本文介绍了骨形成和修复的过程。然后, 讨论了生物电在促进骨修复方面具有积极的促进作用, 压电生物材料介导的电刺激和应用途径。系统综述了压电生物材料在调节成骨和破骨细胞命运从而促进骨组织再生方面的相关前沿研究和进展。最后展望了压电生物活性材料的未来前景。

关键词

压电生物材料, 生物电, 骨组织工程, 机制

Piezoelectric Biomaterials and Bioelectricity for Bone Tissue Engineering

Cong Yang^{1,2,3*}, Xiaonan Zhang^{1,2,3#}

¹Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences, Chongqing

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

Received: Mar. 10th, 2025; accepted: Apr. 9th, 2025; published: Apr. 27th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨聪, 张晓南. 压电生物材料与生物电用于骨组织工程[J]. 材料科学, 2025, 15(4): 742-751.
DOI: 10.12677/ms.2025.154079

Abstract

Bioscaffolds have great potential in bone tissue engineering to simulate tissue/cell microenvironment. In recent years, piezoelectric bioelectroactive biomaterials not only can be used as scaffolds for cell adhesion and structural support, but also can regulate cell/tissue behavior and function, especially in the mechanism of generating bioelectricity to assist cell and tissue regeneration, which has attracted more and more attention in recent years. More importantly, bioelectrical stimulation can regulate many biological processes, from cell cycle, migration, proliferation, and differentiation to nerve conduction, muscle contraction, embryogenesis, and tissue regeneration. This article describes the process of bone formation and repair. Then, the active role of bioelectricity in promoting bone repair, the electrical stimulation mediated by piezoelectric biomaterial and the application ways are discussed. This paper reviews the research progress of piezoelectric biomaterials in regulating the fate of osteoblast and osteoclast to promote bone regeneration. In addition, future investigation work on the piezoelectric bioactive materials is also envisioned.

Keywords

Piezoelectric Biomaterials, Bioelectricity, Bone Tissue Engineering, Mechanism

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

在骨组织工程中, 生物支架的目的是作为一种替代疗法, 替换或促进修复缺损的骨组织。因此在制造骨组织支架的相关研究中, 都在努力地探索一种合适的生物活性材料能够同时满足骨组织工程的要求。生物材料不仅要作为受损区域的结构支撑, 而且作为内源性细胞粘附和功能的活性调节剂。此外, 它们可以提供生物化学和生物物理线索, 触发细胞分化为组织特异性细胞谱系。一系列压电活性生物材料, 以及它们介导的电刺激已经有了许多相关研究, 证明了压电生物材料是一种十分具有前景的骨组织工程材料。

2. 骨的形成及骨的修复过程

2.1. 成骨的机制

在骨组织工程当中, 设计制造良好的生物医学支架, 首先要了解参与骨形成的细胞类型, 骨骼细胞谱系包括在稳态和损伤期间分别维持和修复骨骼的多种细胞, 包括成骨细胞, 骨细胞和软骨细胞[1]。这些骨骼细胞类型主要参与骨骼和软骨的形成, 而负责骨骼吸收的细胞(称为破骨细胞)则来自造血谱系。通过成骨细胞和破骨细胞活性之间的平衡来维持正常的骨稳态[2]。

成骨细胞是负责骨骼形成的主要细胞。这些细胞分泌细胞外基质蛋白, 例如 I 型胶原蛋白, 骨桥蛋白, 骨钙蛋白和碱性磷酸酶。多个成骨细胞互相作用, 形成一个称为 osteon 的骨单位[3]。I 型胶原以羟磷灰石形式沉积钙, 为骨骼提供结构支撑。破骨细胞是大型多核细胞, 其主要功能是骨吸收。

了解骨骼发育中的信号通路对于设计制造骨组织工程生物支架来说是十分必要的, 这有利于支架在细胞水平更好的成骨。现有研究证实成骨细胞谱系的分化受多种信号通路调节[4]。这些途径以协调的方式起作用(如图 1), 以确保适当的骨骼发育和修复[5]。

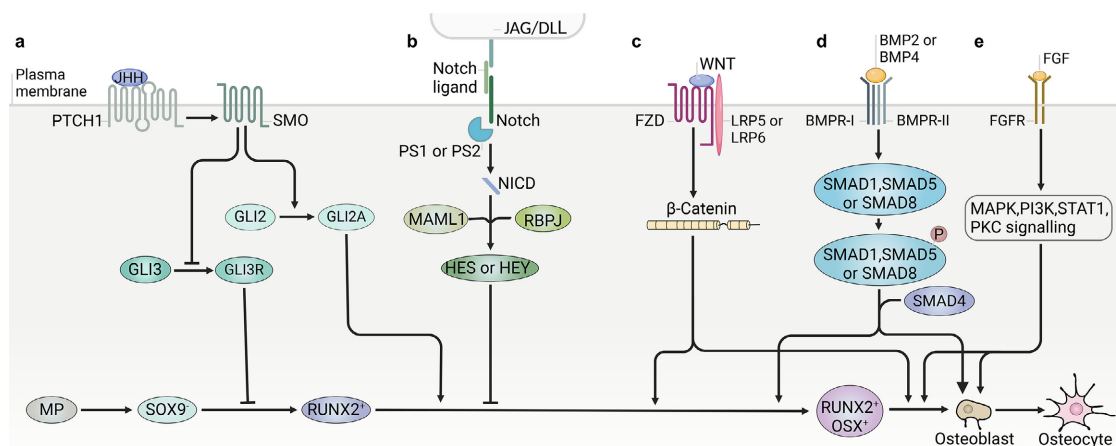


Figure 1. Signaling pathways in skeletal development

图 1. 骨骼发育中的信号通路[5]

2.2. 骨修复的过程

骨修复过程中的成骨细胞功能取决于环境生态位细胞的信号[6]。生态位细胞提供特定的微环境,并根据生物体的需要整合信号以介导适当的干细胞反应。生态位与骨祖细胞相互作用,以在稳态过程中保持其未分化的特性[7]。但是,在骨头受伤后,变化的生态位环境导致前体细胞分化为成骨细胞并修复受损的组织。因此,要了解成骨细胞的分子调控使其能够发挥其在骨修复中的功能,必须了解生态位细胞(如炎症细胞,内皮细胞和雪旺氏细胞)的影响。

急性骨损伤后,炎症细胞被激活,导致血肿引发的级联反应(来自骨内部和周围软组织破裂的血管)。血肿以缺氧和低 pH 为特征,可作为临时支架,使局部组织巨噬细胞和多形核中性粒细胞主动浸润[8]。具体而言,在骨折愈合中,骨膜和骨膜表面的常驻巨噬细胞群在膜内骨化中起关键作用,而募集的炎症巨噬细胞在软骨内骨化中起重要作用。这些炎症细胞的流入导致趋化因子例如 IL6 和趋化因子配体 2(CCL2)的分泌[9]。BMP4 和 VEGF 与这些促炎症趋化因子一起在急性骨损伤部位释放到微环境中。分泌的因子 BMP4, VEGF, IL6 和 CCL2 通过与新生的骨祖细胞相互作用来促进成骨分化,并分化为成骨细胞谱系以进行骨修复[10]。

血管重建对于骨骼修复至关重要,因为新的脉管系统将营养带到了损伤部位[11]。这些血管由内皮细胞组成,这些内皮细胞与骨祖细胞相互作用以产生支持成骨细胞谱系命运规范的微环境。成骨作用与毛细血管内皮细胞亚型 H 型内皮细胞有关[12]。H 型细胞存在于产后长骨的干骺端和内膜。这些细胞表达 PECAM1 和内粘蛋白,它们是内皮细胞表面的关键标志物。除了促进血管生成,H 型细胞还提供通过 Notch 信号通路靶向骨祖细胞的分子信号[13]。内皮 Notch 信号传导调节成骨作用,这一发现表明,Notch 信号通路的破坏降低了总体成骨作用[14]。在分子水平上,内皮 Notch 信号转导降低 Spp1, Runx2 和 Osx 的表达。综合这些发现,内皮细胞介导的 Notch 信号改变了损伤部位的生态位,使骨祖细胞分化为成骨细胞。

感觉神经和交感神经在骨骼稳态和骨骼修复中起着至关重要的作用[15]。神经生长因子(NGF)是一种神经营养蛋白,参与感觉和交感神经的发育,维持和再生。NGF 的外源应用减少了该模型中骨修复的巩固期[16]。因此,神经在骨龛中天然分泌的 NGF 的存在促进了成骨。此外,下颌骨牵张成骨模型发现在骨修复期间 NGF 和 VEGF 表达升高[17]。NGF 由神经中的细胞表达,而 VEGF 由 Schwann 细胞表达[18]。综合这些发现,骨龛中神经细胞和雪旺细胞的存在支持了骨祖细胞的成骨分化,从而导致了新的骨形成。

总的来说, 成骨细胞谱系的确定取决于适当的位置, 以提供必要的信号来诱导血管生成并最终形成骨基质以形成新的骨骼。

3. 压电材料生物电与骨形成的关系

3.1. 压电材料生物电形成的机制

压电现象最早是由居里兄弟于 1880 年发现的, 当时他发现了石英晶体和罗谢尔盐施加力时会产生电荷的现象[19]。这是响应于机械应力而在具有非中心对称结构的某些固体材料中电荷的积累。在 1980 年代, 科学家首次使用压电材料作为骨植入材料的选择[20]自 1880 年压电现象被发现以来, 压电在医学领域不断发展进步, 到 2010 年雅典催化效应被提出, 再到后面 2016 年的压电陶瓷的抗菌特性被证明[16]和压电催化首次用于降解非染料污染物 4-氯酚), 2020 年 T-BTO 用于癌症治疗[21], 2021 年纳米结构纤维矿 ZnO 用于检查直流电, 2022 年 PLLA 纳米纤维支架证实能够促进软骨形成和软骨再生[22]。

压电是指由机械压力产生的电。详细地说, 当某种材料(纳米晶体、陶瓷和生物物质)受到机械应力或应变时, 它会在表面产生并积累具有相反符号的电荷[23]。根据压电的线性理论, 已经证明产生的电荷与施加的应力成比例[24]。生物系统中的压电现象最早是在 20 世纪 40 年代从一束羊毛中观察到的。头发、羊毛和角的主要成分是右旋 α -螺旋形式的角蛋白, 其压电性是由于 α -螺旋的自然极化和有序排列[21]。在分子水平上, 许多生物大分子具有高的结构有序性, 具有固有的螺旋或手性不对称性, 这导致了低对称性的固有极化和压电性。例如, 具有极性六边形结晶单元和螺旋结构的单个胶原原纤维已被压电显微镜(PFM)证明具有压电效应[25]。螺旋三螺旋形式的胶原分子通过胺和羰基官能团的氢键自组装, 并堆积成晶体原纤维的准六边形(C6)晶格。当施加机械应力时, 氢键的位移将偶极矩重新分布到胶原分子的纵轴上, 导致永久极化[26]。胶原原纤维内的压电异质性与其重叠和间隙区域的周期性变化相关。通常, 天然生物大分子的压电系数相对较低, 通常在 0.1~10 pmV 的范围内[27], 但压电效应可能在组织再生和生理过程中起着至关重要的作用。

胶原蛋白分子的非中心对称性, 被认为是活骨生物电产生的主要原因。自然骨中的生物电现象在骨发育和骨折愈合中的作用已被广泛认识。活骨的内源性电场还有助于控制细胞代谢, 例如生长和增殖、分化、运动性等[28]。例如, 人体胫骨在行走过程中产生约 300 μ V 的压电电位[29]。骨主要由压电胶原蛋白和羟基磷灰石晶体组成, 可以被认为是一种天然的压电复合材料。除此之外, 天然活骨同样也具有热点性和铁电性。流动电位是湿润骨中应变产生电位的主要驱动力。机械骨骼应变引起的表面电势可以积累带电的大分子, 诱导吸附蛋白质的构象变化[30]同时促进 Ca^{2+} 和 PO_4^{3-} 的沉积[31], 直流电刺激还可促进细胞分泌前列腺素(PGE2)、形态原和生长因子, 从而影响细胞从而促进骨骼生长和重塑。

3.2. 在组织当中产生生物电对骨形成相关的机制

组织中的压电在身体内部, 电、机械和化学活动不可避免地相互耦合。在宏观和组织水平上, 已经在许多植物和动物组织中发现了压电效应。胶原蛋白作为一种 ECM 蛋白, 有助于许多动物组织的压电效应, 包括骨骼、毛发、肌腱、韧带、皮肤、骨痂和软骨[32]。弹性蛋白作为另一种 ECM 蛋白, 有助于血管中的压电性[33]。自然压电的功能仍然难以捉摸, 但通常认为它与许多生理过程、组织生长和重塑密切相关。以骨骼为例, 它可以被认为是一种天然的压电复合材料, 其中非中心对称的胶原基质(22 wt%)是密集的原纤维填充并包埋在羟基磷灰石(HAp)晶体中(69 wt%) [34]。由于结构的各向异性, 骨骼表现出各向异性的压电响应。股骨在剪切模式中的最高压电系数可以达到 0.7 pC/N [35]。骨骼变形引起自发极化和电势, 主要由压电-胶原蛋白(连同 HAp)的刺激和流动潜力[36]。人们普遍认为压电性是引起干骨应力诱发电位的原因, 而引起湿骨应力的机制是流动电位。流动电位理论表明, 潮湿环境中应力产生的电位骨

髓主要是由于压力引起的含有离子的间质液通过骨骼的流动[37]。根据 Wolff 的根据定律, 由机械应力产生的电信号起到促进骨骼生长和重塑的刺激作用。骨在生理变形下的可切换表面电位控制着用于钙化的骨磷灰石的沉淀。此外, 分别负责骨形成和重吸收的成骨和破骨细胞可以对作为细胞信号的压电性做出反应机械转导和机械感觉。基于内源性压电效应, 外源性电刺激已被用于诱导对骨再生和增强成骨活性的积极作用[38]。已经有一系列的研究证明了与电刺激生物反应有关的可能途径, 诠释了电刺激可以通过细胞内钙离子、膜受体、ATP、ROS、间隙连接和 ECM 成分发挥作用[39]。随后, 触发必要的信号通路来调节细胞增殖、迁移和分化。

3.3. 生物电应用骨组织工程当中的相关通路

综上所述, 内源性压电性广泛存在于低对称性生物大分子和生物分子组件中, 被认为与组织生长和重塑密切相关, 尤其是与骨再生密切相关[40]。这种内源性电信号通过激活细胞膜上的机械敏感离子通道(如 Piezo1、TRPV4), 调控成骨细胞的代谢与分化。压电材料产生的电信号通过调控细胞膜电位和离子通道活性, 影响细胞增殖、迁移与分化, 主要信号通路及相关研究如下:

(1) 钙离子信号通路

电刺激激活电压门控钙通道(VGCC), 导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高, 激活钙调蛋白(Calmodulin)依赖性激酶(CaMKII), 进而促进成骨相关基因(如 Runx2、Osterix)表达[41]。

(2) Wnt/ β -catenin 通路

电信号通过抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)活性, 稳定 β -catenin 蛋白, 促使其核转位并与 TCF/LEF 转录因子结合, 上调骨钙素(OCN)和碱性磷酸酶(ALP)的表达, 驱动间充质干细胞(MSCs)向成骨细胞分化[42]。

(3) PI3K/Akt/mTOR 通路

电刺激激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K), 触发 Akt 磷酸化并抑制凋亡蛋白(如 Bad), 同时激活 mTOR 复合物, 促进细胞能量代谢与成骨分化。研究显示, 电刺激可增强 MSCs 的氧化磷酸化效率, 提高 ATP 生成, 支持骨基质矿化[43]。

(4) ROS 信号调控

压电材料在机械应力下产生的活性氧(ROS)可通过激活 Nrf2/ARE 通路, 增强抗氧化酶(如 SOD、CAT)表达, 缓解炎症并促进血管化。例如, BaTiO_3 支架在超声刺激下可释放可控 ROS, 促进血管内皮生长因子(VEGF)分泌[44]。

4. 压电材料与骨组织工程

4.1. 压电材料的分类

近年来, 电活性生物材料不仅作为细胞黏附和结构支撑的支架, 同时在调节细胞、组织行为和功能当中也存在一定的作用, 尤其在电兴奋性细胞和组织中效果更为明显。现有压电材料包括[41]-[47]:

(1) 无机压电材料, 如压电陶瓷: 锆钛酸铅(PZT)、钛酸钡(BaTiO_3)、铌酸钾钠(KNN)、钛酸铅(PbTiO_3); 压电单晶: 石英(SiO_2)、铌酸锂(LiNbO_3)、钽酸锂(LiTaO_3); 其他无机压电材料: 氧化锌(ZnO)、氮化铝(AlN)。

(2) 有机压电材料, 包括压电聚合物: 聚偏氟乙烯(PVDF)及其共聚物(如 P(VDF-TrFE))、聚 L-乳酸(PLLA)、聚羟基丁酸酯(PHB)、聚酰胺(尼龙、肽等); 生物压电材料: 胶原蛋白、多糖(纤维素、壳聚糖等)。

(3) 复合压电材料, 包括无机/聚合物复合材料、纳米复合压电材料。

(4) 新型压电材料, 包括二维压电材料: 单层 MoS_2 、黑磷; 分子压电材料: 有机-无机杂化钙钛矿(如 $[(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2][\text{M}(\text{HCOO})_3]$); 铁电聚合物: 铁电液晶聚合物, CNTs, 羧化 CNTs。

4.2. 压电材料在骨组织工程的研究进展

骨组织具有高度胶原结构，并且胶原的螺旋结构就是压电的[48]。迄今为止，已经探索了大量的生物活性压电支架材料用于组织工程和再生应用(如表 1 和表 2 所示)，特别是在骨修复中，其中机械应力诱导的电荷可以增强骨形成并刺激生理电微环境[49]。例如，Kitsara 等人使用静电纺丝制备具有高压电特性和亲水性的高性能 PVDF 纳米纤维涂层[50]。压电催化剂可以通过电子转移刺激细胞，影响生物信号传导途径并促进效应分子的产生，从而提高治疗效果。

Liu 等人开发了一种由聚(L-乳酸)制成的组织片(PLLA)纳米纤维，其能够通过运动诱导微电流来刺激软骨再生。这种支架是完全可降解压电材料作为关节植入物的第一个例子。临床实验预计将在 3 至 5 年内实现。由支架产生的压电电荷促进细胞外蛋白质吸附，这增强了钙流入和内源性转化生长因子 β (TGF- β)分泌，以促进体内软骨形成和再生[51]。杨等人开发了一种基于聚乙烯醇(PVA)-甘氨酸-PVA 夹层结构中的 g-甘氨酸晶体的压电生物材料膜，具有优异、稳定、均匀的压电性能，良好的生物相容性和可降解性，可以将肌肉运动转化为电信号，从而辅助电疗和促进伤口愈合[52]。这种新技术提供了广泛的可能的医疗应用，包括实时感测、伤口和其他类型损伤的加速愈合，并且可以用于通过采用电刺激来治疗身体疼痛和其他神经疾病。

为了评价压电材料在体内的安全性，Poon 等研究钙/锆掺杂钛酸钡(BCZT)陶瓷具有低细胞毒性以及对人成骨细胞和内皮细胞的高压催化响应，使其成为用于生物医学应用的非常有前景的材料[53]。压电效应也可以与其他效应相结合，通过智能仿生方法促进细胞生长。例如，Guillot-Ferriols 等人设计了用于间充质干细胞培养的含有磁致伸缩纳米颗粒(MNP)和仿生肝素/胶原逐层涂层的 PVDF 膜。MNP 在外部磁场下的变形通过嵌入聚合物基质中的 MNP 触发压电聚合物的变形[54]。

Table 1. Research results of piezoelectric single material [55]-[59]

表 1. 压电材料单体的研究结果[55]-[59]

材料	制造/加工方式	体外/体内实验方法	结果
BaTiO ₃	注浆成型， 然后极化(19 kV/cm)	植入犬股骨 20 周	植入 3.5 周后，植入物 - 组织界面拉伸强度较高(~2.3 MPa)。植入 95 天后的骨形成成熟致密皮质骨。
中孔硅酸镁(m-MS)	沉淀离心方法-	检测生物矿化，MC3T3-E1 成骨细胞增殖和 ALP 活性；生物降解性研究	磷灰石快速形成，接种 7 天后的细胞增殖和碱性磷酸酶的活性增强
PVDF 薄膜和纤维	通过溶剂浇铸制备压电膜和纤维，随后电晕极化	植入大鼠股骨缺损区	4 周后，与未极化支架相比，压电支架导致缺损修复面积更大
PLLA 棒	通过挤出将 PLLA 拉成棒状以增加其压电性	植入猫胫骨 8 周	PLLA 棒的骨折修复率高于聚乙烯对照组
PLLA 薄膜	压电薄膜	植入兔胫骨内 8 周	1 周后观察到新生骨形成，8 周时成熟
PHBHH 3D 支架	盐浸法	兔骨髓细胞的增殖、分化	细胞密度分别比 PLLA 和 PHB 高 60%和 40%，ALP 活性比 PLLA 和 PHB 高 50%
PHB 薄膜和板	植入用膜和板	家兔颅骨内植入	植入期间无炎症，替代材料分解几乎可忽略不计，25 个月完成修复
胶原纤维	胶原纤维的水解处理	大鼠胫骨植入	缺损填充胶原处有松质骨；而皮质骨有空洞缺损
壳聚糖聚合物	不同乙酰化程度的壳聚糖聚合物(4%~49%)	与 MG-63 细胞培养	乙酰化度小于 13%的壳聚糖导致显著更高的细胞增殖和分化
纤维素多孔支架	通过将石蜡与细菌纤维素结合制备支架发酵过程	与 MC3T3-E1 成骨细胞培养	与细菌纤维素支架相比，蜡 - 纤维素复合支架上的细胞增殖和矿化更高

Table 2. Research results of piezoelectric composites [55]-[59]
表 2. 压电复合材料的研究结果[55]-[59]

材料	制造/加工方式	体外/体内实验方法	结果
HA-BaTiO ₃	固相合成(CIP)	植入狗的颌骨研究	在垂直于极化方向的方向上, 骨在 HA-BaTiO ₃ 上快速生长。
HA 纳米线 - 纳米片状 MgSiO ₃ -壳聚糖聚合物(HA-MS-CS 聚合物)	通过溶剂热方法制备多孔支架	与大鼠骨的骨髓间充质干细胞培养或植入大鼠骨中 12 周	HA-MS-CS 支架 (40.15% ± 6.11%; 50 ± 7) 周围新生骨形成, 血管数比 HA-CS (25.06% ± 3.74%; 29 ± 8) 和 CS (4.92% ± 1.24%; 13 ± 5)高。
聚合物 (PVDF-TrFE)-10vol.% BaTiO ₃ 膜	薄膜流延方法	人牙槽骨成骨细胞共培养, 植入兔胫骨研究 21 天	与整体聚合物相比, BaTiO ₃ -聚合物复合材料表面上具有高细胞有丝分裂活性的骨生长增强
PLGA-(x wt.%)钛酸钡, x = 0, 10, 30	溶剂成型 - 盐析法制备多孔复合支架	DNA 浓度, M9C2 大鼠肌细胞的细胞分化研究	聚合物-BaTiO ₃ 复合支架中 DNA 浓度倍增及细胞分化
1 型胶原蛋白-(20~40 wt.%) 58SiO ₂ ·38CaO·4P ₂ O ₅ 电纺多孔纳米复合支架	薄膜和大孔支架, 分别采用模压法和溶液浇铸法制备	与 MG-63 细胞培养	复合支架显示出比胶原膜更高的细胞生长和显著更高的 ALP 活性分化
聚酰胺-HA (重量比率 = 4:6) 多孔复合支架	通过热诱导制备相转化法	植入家兔颌骨 12 周	8 周时可见成熟骨, 12 周后缺损区骨密度与宿主骨密度相似

5. 总结

压电材料与生物电的结合为骨组织修复提供了创新思路, 其核心在于通过机械 - 电信号耦合调控细胞行为与组织再生。压电生物材料在骨组织工程中的应用主要基于其独特的压电效应, 即在受到机械应力时能够产生电荷或电位差。这种效应可以模拟骨组织的内源性生物电场, 调节骨细胞的行为, 如黏附、增殖、迁移和分化。例如, 压电材料通过刺激细胞电压门控钙通道、 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素、促进局部血流增加等途径促进成骨。生物电效应材料能够补偿骨缺损处缺失的内源性电信号, 加速骨组织的修复。通过电刺激, 可以显著提高骨髓间充质干细胞(BMSCs)的增殖和成骨分化能力。例如, 结合外源性电刺激的生物电效应材料能够进一步增强骨修复效果。生物电效应材料还具有抗菌和免疫调节功能, 有助于减少感染和促进伤口愈合。综上所述, 压电材料优异的压电性能和生物相容性使其在生物植入方面具有巨大的潜力。压电材料作为组织支架的应用已经被广泛研究, 并且几种产品甚至已经达到临床阶段。因此, 未来可以关注压电生物活性材料应用在骨修复和再生期间的效果和机制, 开发具有更高压电性能和生物相容性的新型材料, 以满足临床需求。结合 3D 打印和 4D 打印技术, 制造个性化骨组织工程支架, 实现精准医疗。进一步研究压电材料在临床中的应用, 评估其在不同病理情况下的效果, 推动生物电效应材料的临床转化。集中在新型材料的开发、个性化支架的制备和临床转化上, 为骨组织工程提供更多的解决方案。

参考文献

- [1] Yasuda, I.W. (1977) Electrical Callus and Callus Formation by Electret. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **124**, 53-56. <https://doi.org/10.1097/00003086-197705000-00007>
- [2] Sun, Y., Zeng, K. and Li, T. (2020) Piezo-/Ferroelectric Phenomena in Biomaterials: A Brief Review of Recent Progress and Perspectives. *Science China Physics, Mechanics & Astronomy*, **63**, Article No. 278701. <https://doi.org/10.1007/s11433-019-1500-y>
- [3] Wieland, D.C.F., Krywka, C., Mick, E., Willumeit-Römer, R., Bader, R. and Klues, D. (2015) Investigation of the Inverse Piezoelectric Effect of Trabecular Bone on a Micrometer Length Scale Using Synchrotron Radiation. *Acta Biomaterialia*, **25**, 339-346. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.07.021>

- [4] Lanyon, L.E. (1993) Skeletal Responses to Physical Loading. In: Lanyon, L.E., Ed., *Physiology and Pharmacology of Bone*, Springer, 485-505. https://doi.org/10.1007/978-3-642-77991-6_14
- [5] Salhotra, A., Shah, H.N., Levi, B. and Longaker, M.T. (2020) Mechanisms of Bone Development and Repair. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 696-711. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00279-w>
- [6] da Silva, L.P., Kundu, S.C., Reis, R.L. and Corrello, V.M. (2020) Electric Phenomenon: A Disregarded Tool in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Trends in Biotechnology*, **38**, 24-49. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.07.002>
- [7] Bab, I., Ashton, B.A., Gazit, D., Marx, G., Williamson, M.C. and Owen, M.E. (1986) Kinetics and Differentiation of Marrow Stromal Cells in Diffusion Chambers *in Vivo*. *Journal of Cell Science*, **84**, 139-151. <https://doi.org/10.1242/jcs.84.1.139>
- [8] Keynes, R.D. (1975) The Ionic Channels in Excitable Membranes. *Ciba Foundation Symposium*, No. 31, 191-203.
- [9] Crowder, S.W., Prasai, D., Rath, R., Balikov, D.A., Bae, H., Bolotin, K.I., *et al.* (2013) Three-Dimensional Graphene Foams Promote Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells. *Nanoscale*, **5**, 4171-4176. <https://doi.org/10.1039/c3nr00803g>
- [10] Lee, W.C., Lim, C.H., Kenry, Su, C., Loh, K.P. and Lim, C.T. (2014) Cell-Assembled Graphene Biocomposite for Enhanced Chondrogenic Differentiation. *Small*, **11**, 963-969. <https://doi.org/10.1002/sml.201401635>
- [11] Jang, J., Castano, O. and Kim, H. (2009) Electrospun Materials as Potential Platforms for Bone Tissue Engineering. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **61**, 1065-1083. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.008>
- [12] Liu, D., Yi, C., Zhang, D., Zhang, J. and Yang, M. (2010) Inhibition of Proliferation and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells by Carboxylated Carbon Nanotubes. *ACS Nano*, **4**, 2185-2195. <https://doi.org/10.1021/nn901479w>
- [13] McCaig, C.D. and Zhao, M. (1997) Physiological Electrical Fields Modify Cell Behaviour. *BioEssays*, **19**, 819-826. <https://doi.org/10.1002/bies.950190912>
- [14] Chen, J., Yu, M., Guo, B., Ma, P.X. and Yin, Z. (2018) Conductive Nanofibrous Composite Scaffolds Based on *In-Situ* Formed Polyaniline Nanoparticle and Polylactide for Bone Regeneration. *Journal of Colloid and Interface Science*, **514**, 517-527. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.12.062>
- [15] Hu, W., Chen, T., Tsao, C. and Cheng, Y. (2018) The Effects of Substrate-Mediated Electrical Stimulation on the Promotion of Osteogenic Differentiation and Its Optimization. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **107**, 1607-1619. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34253>
- [16] Sun, M., Deng, Z., Shi, F., Zhou, Z., Jiang, C., Xu, Z., *et al.* (2020) Rebamipide-Loaded Chitosan Nanoparticles Accelerate Prostatic Wound Healing by Inhibiting M1 Macrophage-Mediated Inflammation via the NF- κ B Signaling Pathway. *Biomaterials Science*, **8**, 912-925. <https://doi.org/10.1039/c9bm01512d>
- [17] Kumar, A., Nune, K.C. and Misra, R.D.K. (2016) Electric Field-Mediated Growth of Osteoblasts—The Significant Impact of Dynamic Flow of Medium. *Biomaterials Science*, **4**, 136-144. <https://doi.org/10.1039/c5bm00350d>
- [18] MacLean, P.D., Chapman, E.E., Dobrowolski, S.L., Thompson, A. and Barclay, L.R.C. (2008) Pyrroles as Antioxidants: Solvent Effects and the Nature of the Attacking Radical on Antioxidant Activities and Mechanisms of Pyrroles, Dipyrinones, and Bile Pigments. *The Journal of Organic Chemistry*, **73**, 6623-6635. <https://doi.org/10.1021/jo8005073>
- [19] Curie, J. and Curie, P. (1880) Développement par compression de l'électricité polaire dans les cristaux hémihédres à faces inclinées. *Bulletin de la Société minéralogique de France*, **3**, 90-93. <https://doi.org/10.3406/bulmi.1880.1564>
- [20] Park, J.B., Kelly, B.J., Kenner, G.H., von Recum, A.F., Grether, M.F. and Coffeen, W.W. (1981) Piezoelectric Ceramic Implants: *In vivo* Results. *Journal of Biomedical Materials Research*, **15**, 103-110. <https://doi.org/10.1002/jbm.820150114>
- [21] Liu, J., Qi, W., Xu, M., Thomas, T., Liu, S. and Yang, M. (2022) Piezocatalytic Techniques in Environmental Remediation. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202213927. <https://doi.org/10.1002/anie.202213927>
- [22] Kang, Y., Lei, L., Zhu, C., Zhang, H., Mei, L. and Ji, X. (2021) Piezo-photocatalytic Effect Mediating Reactive Oxygen Species Burst for Cancer Catalytic Therapy. *Materials Horizons*, **8**, 2273-2285. <https://doi.org/10.1039/d1mh00492a>
- [23] Peng, M., Zhao, Q., Wang, M. and Du, X. (2023) Reconfigurable Scaffolds for Adaptive Tissue Regeneration. *Nanoscale*, **15**, 6105-6120. <https://doi.org/10.1039/d3nr00281k>
- [24] Wang, R., Sui, J. and Wang, X. (2022) Natural Piezoelectric Biomaterials: A Biocompatible and Sustainable Building Block for Biomedical Devices. *ACS Nano*, **16**, 17708-17728. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c08164>
- [25] Wu, L., Gao, H., Han, Q., Guan, W., Sun, S., Zheng, T., *et al.* (2023) Piezoelectric Materials for Neuroregeneration: A Review. *Biomaterials Science*, **11**, 7296-7310. <https://doi.org/10.1039/d3bm01111a>
- [26] Zaszczynska, A., Sajkiewicz, P. and Gradys, A. (2020) Piezoelectric Scaffolds as Smart Materials for Neural Tissue Engineering. *Polymers*, **12**, Article 161. <https://doi.org/10.3390/polym12010161>

- [27] Damaraju, S.M., Shen, Y., Elele, E., Khusid, B., Eshghinejad, A., Li, J., *et al.* (2017) Three-Dimensional Piezoelectric Fibrous Scaffolds Selectively Promote Mesenchymal Stem Cell Differentiation. *Biomaterials*, **149**, 51-62. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.09.024>
- [28] Samadi, A., Salati, M.A., Safari, A., Jouyandeh, M., Barani, M., Singh Chauhan, N.P., *et al.* (2022) Comparative Review of Piezoelectric Biomaterials Approach for Bone Tissue Engineering. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, **33**, 1555-1594. <https://doi.org/10.1080/09205063.2022.2065409>
- [29] 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>
- [30] Jianqing, F., Huipin, Y. and Xingdong, Z. (1997) Promotion of Osteogenesis by a Piezoelectric Biological Ceramic. *Biomaterials*, **18**, 1531-1534. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(97\)80004-x](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(97)80004-x)
- [31] Liu, Z., Wan, X., Wang, Z.L. and Li, L. (2021) Electroactive Biomaterials and Systems for Cell Fate Determination and Tissue Regeneration: Design and Applications. *Advanced Materials*, **33**, Article ID: 2007429. <https://doi.org/10.1002/adma.202007429>
- [32] West, C.R. and Bowden, A.E. (2012) Using Tendon Inherent Electric Properties to Consistently Track Induced Mechanical Strain. *Annals of Biomedical Engineering*, **40**, 1568-1574. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0504-1>
- [33] Liu, Y., Wang, Y., Chow, M., Chen, N.Q., Ma, F., Zhang, Y., *et al.* (2013) Glucose Suppresses Biological Ferroelectricity in Aortic Elastin. *Physical Review Letters*, **110**, Article ID: 168101. <https://doi.org/10.1103/physrevlett.110.168101>
- [34] Pate, F.D. (1994) Bone Chemistry and Paleodiet. *Journal of Archaeological Method and Theory*, **1**, 161-209. <https://doi.org/10.1007/bf02231415>
- [35] Ciofani, G., Ricotti, L. and Mattoli, V. (2010) Preparation, Characterization and in Vitro Testing of Poly(Lactic-Co-Glycolic) Acid/Barium Titanate Nanoparticle Composites for Enhanced Cellular Proliferation. *Biomedical Microdevices*, **13**, 255-266. <https://doi.org/10.1007/s10544-010-9490-6>
- [36] deVet, T., *et al.* (2021) Bone Bioelectricity and Bone-Cell Response to Electrical Stimulation: A Review. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, **49**, 1-19. <https://doi.org/10.1615/CritRevBiomedEng.2021035327>
- [37] Wu, Z., Tang, T., Guo, H., Tang, S., Niu, Y., Zhang, J., *et al.* (2014) In Vitro Degradability, Bioactivity and Cell Responses to Mesoporous Magnesium Silicate for the Induction of Bone Regeneration. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **120**, 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.04.010>
- [38] Frias, C., Reis, J., Capela e Silva, F., Potes, J., Simões, J. and Marques, A.T. (2010) Polymeric Piezoelectric Actuator Substrate for Osteoblast Mechanical Stimulation. *Journal of Biomechanics*, **43**, 1061-1066. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2009.12.010>
- [39] Guillot-Ferriols, M., Rodríguez-Hernández, J.C., Correia, D.M., Carabineiro, S.A.C., Lanceros-Méndez, S., Gómez Ribelles, J.L., *et al.* (2020) Poly(vinylidene) Fluoride Membranes Coated by Heparin/Collagen Layer-By-Layer, Smart Biomimetic Approaches for Mesenchymal Stem Cell Culture. *Materials Science and Engineering: C*, **117**, Article ID: 111281. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111281>
- [40] Ikada, Y., Shikunami, Y., Hara, Y., Tagawa, M. and Fukada, E. (1996) Enhancement of Bone Formation by Drawn Poly(L-lactide). *Journal of Biomedical Materials Research*, **30**, 553-558. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199604\)30:4<553::aid-jbm14>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199604)30:4<553::aid-jbm14>3.0.co;2-i)
- [41] Chen, S., Tong, X., Huo, Y., Liu, S., Yin, Y., Tan, M., *et al.* (2024) Piezoelectric Biomaterials Inspired by Nature for Applications in Biomedicine and Nanotechnology. *Advanced Materials*, **36**, Article No. 18833. <https://doi.org/10.1002/adma.202406192>
- [42] Shimono, T., Matsunaga, S., Fukada, E., Hattori, T. and Shikunami, Y. (1996) The Effects of Piezoelectric Poly L Lactic Acid Films in Promoting Ossification in Vivo. *In Vivo*, **10**, 471-476.
- [43] Wang, Y., Wu, Q. and Chen, G. (2004) Attachment, Proliferation and Differentiation of Osteoblasts on Random Biopolyester Poly(3-Hydroxybutyrate-Co-3-Hydroxyhexanoate) Scaffolds. *Biomaterials*, **25**, 669-675. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00561-1](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00561-1)
- [44] Lee, J.H., Shin, Y.C., Lee, S., Jin, O.S., Kang, S.H., Hong, S.W., *et al.* (2015) Enhanced Osteogenesis by Reduced Graphene Oxide/hydroxyapatite Nanocomposites. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 18833. <https://doi.org/10.1038/srep18833>
- [45] Choe, G., Oh, S., Seok, J.M., Park, S.A. and Lee, J.Y. (2019) Graphene Oxide/Alginate Composites as Novel Biinks for Three-Dimensional Mesenchymal Stem Cell Printing and Bone Regeneration Applications. *Nanoscale*, **11**, 23275-23285. <https://doi.org/10.1039/c9nr07643c>
- [46] Ribeiro, C., Pärssinen, J., Sencadas, V., Correia, V., Miettinen, S., Hytönen, V.P., *et al.* (2014) Dynamic Piezoelectric Stimulation Enhances Osteogenic Differentiation of Human Adipose Stem Cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **103**, 2172-2175. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35368>

-
- [47] Kenry, Lee, W.C., Loh, K.P. and Lim, C.T. (2018) When Stem Cells Meet Graphene: Opportunities and Challenges in Regenerative Medicine. *Biomaterials*, **155**, 236-250. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.10.004>
 - [48] Fernandes, M.M., Correia, D.M., Ribeiro, C., Castro, N., Correia, V. and Lanceros-Mendez, S. (2019) Bioinspired Three-Dimensional Magnetoactive Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **11**, 45265-45275. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b14001>
 - [49] Cui, L., Zhang, J., Zou, J., Yang, X., Guo, H., Tian, H., *et al.* (2020) Electroactive Composite Scaffold with Locally Expressed Osteoinductive Factor for Synergistic Bone Repair Upon Electrical Stimulation. *Biomaterials*, **230**, Article ID: 119617. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119617>
 - [50] Zheng, T., Huang, Y., Zhang, X., Cai, Q., Deng, X. and Yang, X. (2020) Mimicking the Electrophysiological Microenvironment of Bone Tissue Using Electroactive Materials to Promote Its Regeneration. *Journal of Materials Chemistry B*, **8**, 10221-10256. <https://doi.org/10.1039/d0tb01601b>
 - [51] Kitsara, M., Blanquer, A., Murillo, G., Humblot, V., De Bragança Vieira, S., Nogués, C., *et al.* (2019) Permanently Hydrophilic, Piezoelectric PVDF Nanofibrous Scaffolds Promoting Unaided Electromechanical Stimulation on Osteoblasts. *Nanoscale*, **11**, 8906-8917. <https://doi.org/10.1039/c8nr10384d>
 - [52] Liu, Y., Dzidotor, G., Le, T.T., Vinikoor, T., Morgan, K., Curry, E.J., *et al.* (2022) Exercise-Induced Piezoelectric Stimulation for Cartilage Regeneration in Rabbits. *Science Translational Medicine*, **14**, eabi7282. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abi7282>
 - [53] More, N. and Kapusetti, G. (2017) Piezoelectric Material—A Promising Approach for Bone and Cartilage Regeneration. *Medical Hypotheses*, **108**, 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.07.021>
 - [54] Yang, F., Li, J., Long, Y., Zhang, Z., Wang, L., Sui, J., *et al.* (2021) Wafer-Scale Heterostructured Piezoelectric Bio-Organic Thin Films. *Science*, **373**, 337-342. <https://doi.org/10.1126/science.abf2155>
 - [55] Kramp, B., Bernd, H., Schumacher, W., Blynnow, M., Schmidt, W., Kunze, C., *et al.* (2002) Polyhydroxybuttersäure (PHB)-Folien und -Platten zur Defektdeckung des knöchernen Schädels im Kaninchenmodell. *Laryngo-Rhino-Otologie*, **81**, 351-356. <https://doi.org/10.1055/s-2002-28343>
 - [56] Rocha, L.B., Goissis, G. and Rossi, M.A. (2002) Biocompatibility of Anionic Collagen Matrix as Scaffold for Bone Healing. *Biomaterials*, **23**, 449-456. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(01\)00126-0](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(01)00126-0)
 - [57] Wroe, J.A., Johnson, C.T. and García, A.J. (2019) Bacteriophage Delivering Hydrogels Reduce Biofilm Formation in Vitro and Infection in Vivo. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **108**, 39-49. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36790>
 - [58] Guo, S., Zhang, Z., Cao, L., Wu, T., Li, B. and Cui, Y. (2023) Nanocomposites Containing ZnO-TiO₂-Chitosan and Berbamine Promote Osteoblast Differentiation, Proliferation, and Calcium Mineralization in MG63 Osteoblasts. *Process Biochemistry*, **124**, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2022.11.004>
 - [59] Deng, J., Song, Q., Liu, S., Pei, W., Wang, P., Zheng, L., *et al.* (2022) Advanced Applications of Cellulose-Based Composites in Fighting Bone Diseases. *Composites Part B: Engineering*, **245**, Article ID: 110221. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2022.110221>