

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.024

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220826.0832.002.html>(2022-08-26)

药物支架材料在治疗感染性骨缺损中的研究进展*

冯建波^{1,2},程飘涛²,李陈诚²,宫首航²综述,彭笳宸^{2△}审校

(1. 贵州省遵义市正安县人民医院关节外科,遵义 563400;2. 遵义医科大学附属医院关节外科/
遵义医科大学-罗切斯特大学联合骨科研究中心,遵义 563000)

[摘要] 骨缺损越来越威胁着人类的健康,其临床发病率逐年增加,常常与感染并存,治疗非常困难且难以奏效,因此,针对感染性骨缺损的研究越来越多,目前针对感染性骨缺损的治疗方法主要为抗生素骨水泥钢珠。随着新型支架材料的不断发明,3D 打印的支架材料结合抗菌因子材料逐渐应用于临床,为感染性骨缺损患者带来了喜讯,特别是可生物吸收的具备抗菌活性的支架材料,能满足各种临床骨缺损形状对临床越来越需要,但该材料仍处于研发阶段,还需要更多的实验来进一步研究和开发,使之更贴合临床实际应用,为感染性骨缺损提供新的治疗方案。

[关键词] 药物支架材料;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;骨缺损;3D 打印;骨感染

[中图分类号] R681 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)23-4078-06

Research progress of drug scaffold materials in treatment of infectious bone defects*

FENG Jianbo^{1,2},CHENG Piaotao²,LI Chencheng²,GONG Shouhang²,PENG Jiachen^{2△}

(1. Department of Joint Surgery, Zheng'an County People's Hospital, Zunyi, Guizhou 563400, China; 2. Department of Joint Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University/Zunyi Medical University-University of Rochester Joint Orthopedic Research Center, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] Bone defects are increasingly threatening the human health, its morbidity in clinic is increasing year by year, which often coexists with infection. Its treatment is very difficult and is difficult to be effective. Therefore, there are more and more researches on infectious bone defects. At present, the main treatment method for infectious bone defects is antibiotic bone cement steel balls. With the invention of new scaffold materials, 3D printed scaffold materials combined with antibacterial factor materials have been gradually applied in clinical practice, bringing good news to the patients with infectious bone defects, especially biological absorbed scaffold material with antibacterial activity can meet the increasing clinical needs of various clinical bone defect shapes, but the material is still in the research and development stage, and more experimental researches are needed for further research and development so as to make it more suitable for clinical practical application and provide a new treatment scheme for the treatment of infectious bone defects.

[Key words] drug scaffold material; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; bone defect; 3D printing; bone infection

感染性骨缺损是指同时存在骨的缺损和感染,其治疗难度大、病程周期长、花费高,治疗效果不理想,是临床上非常棘手的慢性难治性疾病之一。该病主要继发于开放性骨折,以及医源性感染导致骨感染后

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760400);贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2018]2760)。 作者简介:冯建波(1992-),主治医师,硕士,主要从事骨关节感染的治疗研究。 △ 通信作者, E-mail:2143716041@qq.com。

长期骨不愈合,在治疗过程中,静脉给药常无法达到满意治疗效果,特别是感染严重时形成死腔的骨缺损中,骨组织局部血运破坏,静脉给药病灶局部无法达到有效血药浓度,清创术不能将定植在骨髓腔隙以及骨表面的细菌生物膜完全清除干净,感染无法根治,常反复发作、迁延难愈,严重影响患者生活质量,部分病例可导致患肢功能障碍甚至截肢^[1],给患者及家庭带来灾难性的损失。在骨感染细菌中最常见的为金黄色葡萄球菌,其中 50% 骨关节感染是由难治性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)菌株引起的,MRSA 形成生物膜的形式定植在骨髓腔及骨表面,通过促进破骨细胞的活化来导致骨质缺损破坏^[2]。MRSA 感染是一个重大的医疗难题,万古霉素仍然是治疗此类感染的一线抗生素,但由于抗生素的不规范使用,万古霉素对 MRSA 的敏感性逐渐降低乃至出现耐药,因此,由 MRSA 感染引起的感染性骨缺损在临床治疗变得更加困难。带抗生素的骨水泥的应用,较传统单纯清创治疗感染性骨缺损表现出明显优势,但因其不可降解性常需行二次手术取出骨水泥,增加了患者的痛苦和经济负担,导致临床患者依从性较差^[3]。一种新型的可吸收、抗菌能力强且可诱导骨成骨的可吸收生物材料对于感染性骨缺损的治疗变得尤为重要^[4]。

1 感染性骨缺损的治疗难点

感染性骨缺损目前的治疗方法以清创、移除体内植入物和全身抗生素治疗等方法为主,但其治疗的关键难点是合并感染,使得骨反复感染至骨坏死等无法愈合,MRSA 目前对大多数的抗菌药物表现出耐药性,要解决感染性骨缺损治疗的根本源头,需要对感染进行控制。除了使用抗菌药物以外,特异性抗体在抗菌效果方面比常规药物表现出独到的疗效,抗体治疗在临床治疗中也越来越普遍,并取得了较好的效果。但是,由于 MRSA 分型繁多,对不同型别 MRSA 进行疫苗的研制开发比较困难。而且 MRSA 形成生物膜结构,保护细菌不受抗生素和宿主免疫系统的影响,这是其感染宿主的重要环节之一^[2]。因此通过针对 MRSA 生物膜抗体并结合药物来治疗 MRSA 感染是重要办法之一^[5]。在 MRSA 生物膜中,黏附素、荚膜多糖、细胞壁、毒素等物质是 MRSA 细菌生物膜的抗原,可利用 MRSA 细菌生物膜中的多种抗原制作多效价抗体与单价抗体相比,多价抗体具有提高抗体招募效率和天然免疫杀灭效率的优势,并且多价抗体之间相互作用可以降低结合亲和力转化为更高的结

合亲和力^[6]。但是既往研究中发现,单独使用多效价抗体对 MRSA 只能起到较好的抑制作用,不能完全清除其感染,同时,由于其全身给药的局限性,因此,利用多效价抗体结合药物并在感染局部使用,可在抵抗细菌生物膜形成的同时进一步杀灭细菌^[7]。因此,结合带抗菌作用的生物型支架应用于局部清除 MRSA 感染是治疗感染性骨缺损的关键。

2 抗生素在感染性骨缺损中的应用

抗生素作为最早也是最重要的抗菌药物之一,在过去的 20 世纪中被广泛认为是最成功的治疗感染的药物之一。虽然抗生素的定义并不是一成不变的,但它可以被广泛地定义为一种微生物产生的抑制另一种微生物的物质。首先使用的抗生素之一是青霉素,这是由亚历山大·弗莱明发现的,他通过葡萄球菌细菌培养时偶然遇到真菌产生的青霉素^[8]。从那时起,抗生素领域研究爆发,提供了广泛的不同抗生素,适用于不同种类的微生物,具有不同的作用机制。研究人员可以利用抗生素的这些特性,为局部靶向感染创造新的平台。自 20 世纪 70 年代以来,这一总体理念就已实施,研究人员将抗生素加入聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)基骨水泥中,作为关节置换术的预防措施^[9]。这个想法允许一种简单的局部释放方法,对周围的微环境是安全的,它可以装载多种类型的抗生素,以获得有效的结果。这一想法后来由 KL-EMM^[10]扩展,其将庆大霉素装入 PMMA 珠子中,并纳入清创后的骨缺损中。该技术应用于 128 例重度慢性骨髓炎患者,其中 91% 的患者完全治愈。这项研究表明,这种生物材料不仅可以作为一种预防手段,而且可以作为现有疾病的一种治疗方法。

万古霉素+利奈唑+ β -内酰胺类药物。研究表明,万古霉素与多种 β -内酰胺之间具有协同作用,万古霉素和 β -内酰胺协同作用的机制是通过加入 β -内酰胺而使细胞壁变薄,从而增加万古霉素在细胞壁合成过程中与靶点的结合^[11]。EREN 等^[12]回顾性评价了使用万古霉素、 β -内酰胺联合治疗与接受万古霉素单药治疗的效果,结果显示,万古霉素与 β -内酰胺联合治疗组微生物根除率明显高于万古霉素单药组。利奈唑是 MRSA 的敏感抗生素,当耐药抗生素与敏感抗生素联合使用时,也表现出明显的协同作用。最新研究采用携带 20% 利奈唑生物支架置入 MRSA 感染大鼠胫骨内后发现其抑菌效果明显优于腹腔注射用药组^[13]。

3 目前常用抗菌载体材料研究应用现状

3.1 骨水泥

骨水泥是由一种 PMMA 基材料组成,这种材料在种植体和骨之间的空间内聚合,将其固定在适当的位置^[14]。它是一种有用的抗菌药物载体,其作用通常很容易实现,因为抗菌剂是在混合前与粉末成分混合而成的。骨水泥是第一批在骨科应用的抗菌药物治疗工具。在 20 世纪 70、80 年代,PMMA 骨水泥通常与抗生素混合,用于局部治疗感染^[9-10]。随着技术的进步,这些设计扩展到包括由磷酸钙等材料组成的水泥,这种材料被称为羟基磷灰石,使之成为一种生物相容性更强的替代品^[15]。虽然这些骨水泥显示出了作为抗菌植入物的前景,但它们不具备降解的能力,而去除骨水泥需要额外的手术。因此,通过降解提供抗生素释放的替代品成为一种有吸引力的替代方案。

3.2 胶原海绵

胶原海绵具有生物降解性好、毒性低、抗拉强度高、天然丰度高等优点,在生物材料应用中具有广阔的应用前景。胶原蛋白可以用含 0.1%~5% w/v 干物质的冻干胶原溶液制成海绵。孔隙度可以通过改变干物质的数量或冻结速率来调节^[16],调节方便。目前胶原海绵已经商业化,易于获得,价格便宜,使这个平台成为一个有吸引力的抗菌药物的选择。在涉及骨科感染的应用中,胶原海绵往往与氨基糖苷类药物成对,如庆大霉素^[17]。类似骨水泥,胶原海绵也可以受益于在支架内引入更多的运载工具,以提供更强的抗菌治疗效果。然而,与骨水泥相比,其机械强度差可能限制了它的应用。此外,使用动物源性胶原可能会产生组织刺激和患者的抗原反应。

3.3 纳米粒子

近年来,纳米技术领域的流行程度有了很大的提高,因为更先进的仪器使更多的研究人员能够更容易地操作、分析和功能化纳米尺度的系统。纳米粒子具有独特的传输特性,可用于精确定位。就生物膜而言,研究表明,颗粒的小尺寸和大比表面积不仅是防止和减轻生物膜形成的有效工具,而且纳米颗粒的几何形状对其效果也有一定的影响^[18],纳米粒子也可以通过包裹或捆绑抗菌剂或通过它们自己的组合物来对抗细菌。

3.4 水凝胶

水凝胶是水膨胀的聚合物网络,具有可调节的性质,包括溶胀、孔径、分子质量和硬度^[19]。大多数合成水凝胶的模块化性质也允许在其基质中修饰分子,这些分子可以指导周围细胞的功能,如细胞黏附、增殖和分化。抗菌药物可以通过物理包埋进入水凝

胶^[20-21]。水凝胶载体是治疗性给药系统的一个组成部分,仅溶菌素的局部传递就显示出明显地减少感染的作用。水凝胶注入无机金属也显示出显著的抗菌性能^[22-23]。与胶原海绵类似,水凝胶由于机械强度低而受到限制,使其无法用于承重应用。由于水凝胶的大孔径和水膨胀性质,小的疏水药物可能需要载体,如脂质体或纳米粒,以便用于长期释放应用。

3.5 表面涂层

表面涂层生物材料提供了一种独特的方法,用于破坏细菌与生物材料表面的黏附,并且是一种经过充分研究和吸引人的方法,可以通过物理吸附、引入聚合物基体、络合或共轭等方法利用抗菌分子的局部化^[24]。抗菌药物,如抗生素,可以作为表面涂层在生物材料上使用,其好处是与感染部位直接相互作用。与其他可以装载抗生素的支架相反,表面涂层受益于更高的效能,因为降解的控制,以及抗生素释放的接近性被限制在载体材料表面上使用^[25]。

4 载体的要求及临床意义

一种材料应该具有生物相容性,并与活细胞组织相互作用且不引起不良的生理反应。生物相容性包括处理生物材料在人体中作用的各个方面^[26]。这是一个从不同角度的筛选标准。此外,人们希望一种骨支架材料能够被生物降解,这意味着随着时间的推移,它可以分解成无毒的产品,能够被代谢并从体内清除^[27]。同时,新的组织生长并逐渐填补缺陷,最重要的关键是需拥有骨传导性、骨诱导能力和骨整合能力。并且对骨组织修复,骨支架的刚度不应很低以能提供机械稳定性,也不应太高而造成骨应力屏蔽。载体支架的关键点是支架的制作方法,骨缺损的外部形状需要复制,简单适宜的加工有助于方便地定制不同外部形状的缺损,并实现内部配置的多样性^[28]。传统的方法,例如涉及成型技术,需要重新设计和建立每一个不同的几何形状的新模具。3D 打印技术可以有效地解决这一重要问题,降低成本。利用 3D 打印可以控制支架的孔隙度和内部结构。

5 新型可吸收生物载体材料

新型的可吸收、抗菌能力强且可诱导成骨的生物材料是治疗骨髓炎的关键工具,其具有可生物降解性,免除了患者二次手术的痛苦和经济负担,亲和力强,能够携带足够的药物缓释来起到根除细菌并抑制细菌生物膜形成的作用,其孔隙还有诱导成骨修复骨缺损的作用。对于满足以上要求的目前比较有优势选择材料为多层复合可生物降解的聚乙丙交酯/聚乙

丙酯(PLGA/PCL)电纺支架材料,其是一种在纳米生物支架上包被生物蛋白、I 型胶原、抗菌药物等物质组成的多功能有机和无机复合体,其在抗菌及诱导骨化方面有显著效果^[29]。其制作过程简单易得,因其大的表面积比、高效的包被率、高孔隙率和优异的力学性能在实验研究中常用作药物支架载体,其具有刺激细胞生长和增殖、加速愈合、提供可控释药物等独特的优点,因而通过增加表面涂层物质可制造出具有诱导骨细胞再生及抗菌作用的生物支架,是感染性骨缺损的新型理想填充物。有研究表明,三涂层银改良后胶原包覆 PLGA/PCL 电纺支架(PP-PDA-Ag-COL)在小鼠牙周炎模型中表现出了抗菌和成骨诱导的作用,其通过在包被抗菌活性银离子的基础上增加包被 I 型胶原来增强诱导骨组织再生的能力^[30],在缓释药物、保持长期持续有效的局部药物浓度方面,与传统静脉给药抗生素剂量使用相比减少了 37 倍,有效防止了抗生素耐药性的产生,同时避免了抗生素静脉使用的全身副作用^[13],其可生物降解性也避免了二次手术,减轻了患者的痛苦和经济负担。

随着 3D 打印技术在医学领域的广泛应用及技术质量的不断提高,其在多个外科领域得到应用,如骨科、颌面外科、颅外科、脊柱外科等。3D 打印部件的优点在于减少手术时间、改善医疗效果和减少辐射照射。利用 3D 打印技术可制作和改造 PLGA/PCL 电纺支架材料形状^[31],根据不同的骨缺损类型制作相应形状的材料,使材料更贴合实际应用,再通过包被抗菌、抑菌生物材料和强诱导成骨因子涂层来达到治疗骨髓炎的目的。在涂层材料中,银纳米粒子(Ag-NPs)可以通过物理、化学和生物途径等多种技术合成,其中银离子(Ag⁺)是一种有效的抗菌物质,它能干扰巯基(-SH)基团,激发活性氧(ROS)的产生,从而起到抗菌作用^[32],银离子还可引起细菌细胞壁变薄和渗透,肽聚糖层不稳定,细胞内含量随之泄漏,导致细菌细胞溶解死亡。由于其优良的抗菌性能,被广泛应用于化妆品、保健品、抗菌纺织品、伤口敷料、抗肿瘤药物载体等纳米材料的生产中。抗生素耐药性被世界卫生组织认为是对公共卫生的重大全球性威胁,非抗生素化合物,如抗菌生物杀菌剂和金属,有助于通过共同选择促进抗生素抗药性,减少耐药性的发生,抑制细菌生物膜的形成^[33]。在一项使用 AgNPs 共轭 PCL-b-AMPs 共聚物作为纳米复合材料的研究中,发现纳米复合材料对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有较强的抗菌作用,包括临床分离菌金黄色葡萄球菌和铜

绿假单胞菌,并且金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌在用纳米复合材料处理后,即使在第 21 代后也没有显示出耐药性^[34]。

6 总结与展望

尽管组织工程师和骨科医生对治疗进行了大量而新颖的研究改善,但对于组织工程师和骨科医生来说,骨缺损的发病率越来越高,仍然是一个巨大的挑战。目前主要通过裁剪支架形状,改善支架的生物降解能力,改善结构生物模拟以纳入足够的血管,以及扩大支架生产量以治疗潜在大量患者的大规模缺陷。随着支架制造越来越多地寻求具有更高生物活性的复合材料,为了在将来最大限度地促进成骨和软骨形成,除了增加构造血管化外,还必须实现细胞所受的自然机械和生化刺激的更紧密的复制。这在一定程度上可以通过生物材料、脚手架制造技术和计算建模技术的进步来实现,但还需要更有效的方法来简化细胞分离、培养和植入构造的过程。这是一个劳动和时间密集的过程,尽管生物反应器技术的进步可能提高效率。然而,最快的成功途径可能是利用天然骨组织提供的天然生物反应器,这种生物反应器具有非凡的再生能力。三维生物制造和生物清洗技术提供了越来越精确的结构、微结构和空间内容的控制。结合各种可利用的生物活性材料、生长因子、功能化技术和仿生支架设计,创造适合未来特定患者应用的复杂支架的潜力是巨大的。这也为治疗各种具有挑战性的疾病提供了希望,包括骨质疏松症和严重的骨缺损。随着可扩展性和制造方法的不断发展,人们希望今后能够以越来越高的成本效益、效率和可重现性的方式,为患者量身定做治疗。

参考文献

- [1] URISH K L, CASSAT J E. Staphylococcus aureus osteomyelitis: bone, bugs, and surgery[J]. Infect Immun, 2020, 88(7): e00932-19.
- [2] MUTHUKRISHNAN G, MASTERS E A, DAISS J L, et al. Mechanisms of immune evasion and bone tissue colonization that make staphylococcus aureus the primary pathogen in osteomyelitis[J]. Curr Osteoporos Rep, 2019, 17(6): 395-404.
- [3] LEAH H C, EMILY M M, LAUREN B P. Therapeutics and delivery vehicles for local treatment of osteomyelitis [J]. J Orthop Res, 2020, 38

- (10):2091-2103.
- [4] BISTOLFI A, FERRACINI R, ALBANESE C, et al. PMMA-Based bone cements and the problem of joint arthroplasty infections; status and new perspectives[J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12(23):12(23):4002.
- [5] LEHAR S M, PILLOW T, XU M, et al. Novel antibody-antibiotic conjugate eliminates intracellular *S. aureus*[J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 323-328.
- [6] UVYN A, DE GEEST B G. Multivalent Antibody-Recruiting macromolecules: linking increased binding affinity with enhanced innate immune killing [J]. *Chembiochem*, 2020, 21(21):3036-3043.
- [7] RAAFAT D, OTTO M, REPPSCHLÄGER K, et al. Fighting staphylococcus aureus biofilms with monoclonal antibodies[J]. *Trends Microbiol*, 2019, 27(4):303-322.
- [8] TAN S Y, TATSUMURA Y. Alexander Fleming (1881 – 1955): discoverer of penicillin[J]. *Singapore Med J*, 2015, 56(7):366-367.
- [9] BUCHHOLZ H W, ENGELBRECHT H. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins[J]. *Chirurg*, 1970, 41(11):511-515.
- [10] KLEMM K. Gentamicin-PMMA-beads in treating bone and soft tissue infections (author's transl)[J]. *Zentralbl Chir*, 1979, 104(14):934-942.
- [11] ORTWINE J K, WERTH B J, SAKOULAS G, et al. Reduced glycopeptide and lipopeptide susceptibility in staphylococcus aureus and the “seesaw effect”: taking advantage of the back door left open? [J]. *Drug Resist Updat*, 2013, 16(3-5):73-79.
- [12] DILWORTH T J, IBRAHIM O, HALL P, et al. β -Lactams enhance vancomycin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia compared to vancomycin alone [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(1):102-109.
- [13] EREN B T, USKUDAR G A, CATMA M F, et al. In vitro and in vivo evaluation of linezolid loaded electrospun PLGA and PLGA/PCL fiber mats for prophylaxis and treatment of MRSA induced prosthetic infections [J]. *Int J Pharm*, 2020, 573:118758.
- [14] VAISHYA R, CHAUHAN M, VAISH A. Bone cement[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2013, 4(4): 157-163.
- [15] LUO S, JIANG T, YANG Y, et al. Combination therapy with vancomycin-loaded calcium sulfate and vancomycin-loaded PMMA in the treatment of chronic osteomyelitis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1):502.
- [16] CHATTOPADHYAY S, RAINES R T. Review collagen-based biomaterials for wound healing [J]. *Biopolymers*, 2014, 101(8):821-833.
- [17] HAN J S, KIM S H, JIN S W, et al. The use of gentamicin-impregnated collagen sponge for reducing surgical site infection after spine surgery [J]. *Korean J Spine*, 2016, 13(3):129-133.
- [18] SLOMBERG D L, LU Y, BROADNAX A D, et al. Role of size and shape on biofilm eradication for nitric oxide-releasing silica nanoparticles [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5(19): 9322-9329.
- [19] PHELPS E A, ENEMCHUKWU N O, FIORE V F, et al. Maleimide cross-linked bioactive PEG hydrogel exhibits improved reaction kinetics and cross-linking for cell encapsulation and in situ delivery [J]. *Adv Mater*, 2012, 24(1):64-70.
- [20] ROMANÒ CL, MALIZOS K, CAPUANO N, et al. Does an antibiotic-loaded hydrogel coating reduce early post-surgical infection after joint arthroplasty? [J]. *J Bone Jt Infect*, 2016, 1:34-41.
- [21] YEO C K, VIKHE Y S, LI P, et al. Hydrogel effects rapid biofilm debridement with ex situ contact-kill to eliminate multidrug resistant bacteria in vivo [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(24):20356-20367.
- [22] LI S, DONG S, XU W, et al. Antibacterial Hydrogels [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 5(5):

1700527.

- [23] MARCHESAN S, QU Y, WADDINGTON L J, et al. Self-assembly of ciprofloxacin and a tripeptide into an antimicrobial nanostructured hydrogel[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(14): 3678-3687.
- [24] FRANCOLINI I, VUOTTO C, PIOZZI A, et al. Antifouling and antimicrobial biomaterials: an overview [J]. *APMIS*, 2017, 125(4): 392-417.
- [25] SWEARINGEN M C, GRANGER J F, SULLIVAN A, et al. Elution of antibiotics from poly (methyl methacrylate) bone cement after extended implantation does not necessarily clear the infection despite susceptibility of the clinical isolates[J]. *Pathog Dis*, 2016, 74(1): 103.
- [26] WILLIAMS D F. On the nature of biomaterials [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(30): 5897-5909.
- [27] ASGHARI F, SAMIEI M, ADIBKIA K, et al. Biodegradable and biocompatible polymers for tissue engineering application: a review[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2017, 45(2): 185-192.
- [28] LU K, LI C, WANG H Z, et al. Effect of gamma irradiation on carbon dot decorated polyethylene-gold hydroxyapatite biocomposite on titanium implanted repair for shoulder joint arthroplasty[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2019, 197: 111504.
- [29] AFEWERKI S, BASSOUS N, HARB S, et al. Advances in dual functional antimicrobial and osteoinductive biomaterials for orthopaedic applications[J]. *Nanomedicine*, 2020, 24: 102143.
- [30] QIAN Y, ZHOU X, ZHANG F, et al. Triple PLGA/PCL scaffold modification including silver impregnation, collagen coating, and electrospinning significantly improve biocompatibility, antimicrobial, and osteogenic properties for orofacial tissue regeneration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(41): 37381-37396.
- [31] SHIM J H, YOON M C, JEONG C M, et al. Efficacy of rhBMP-2 loaded PCL/PLGA/ β -TCP guided bone regeneration membrane fabricated by 3D printing technology for reconstruction of calvaria defects in rabbit [J]. *Biomed Mater*, 2014, 9(6): 065006.
- [32] WILKINSON L J, WHITE R J, CHIPMAN J K. Silver and nanoparticles of silver in wound dressings: a review of efficacy and safety[J]. *J Wound Care*, 2011, 20(11): 543-549.
- [33] PAL C, ASIANI K, ARYA S, et al. Metal resistance and its association with antibiotic resistance[J]. *Adv Microb Physiol*, 2017, 70: 261-313.
- [34] ZHEN J B, KANG P W, ZHAO M H, et al. Silver nanoparticle conjugated star PCL-b-AMPs copolymer as nanocomposite exhibits efficient antibacterial properties [J]. *Bioconjug Chem*, 2020, 31(1): 51-63.

(收稿日期: 2022-01-08 修回日期: 2022-05-20)