

可降解镁基材料成骨作用研究进展

木沙·哈木山 韩培

摘要 作为一种机械性能与天然骨相似、可降解且生物相容性较好的轻金属材料,镁基材料逐渐成为医用材料的研究热点。大量研究显示,各类镁基材料在体内外均有良好的成骨作用。镁加入到硫酸钙、磷酸钙、聚己酸内酯等传统骨填充材料后在体内外表现出良好的成骨效应。在镁基材料成骨作用研究中,高纯镁、各种镁合金以及不同镁表面涂层等依然是研究热点,提纯、改善合金成分和表面改性等处理方法可提升镁基材料的力学性能和生物相容性,特别是其成骨作用得到加强。该文就近年来镁基材料在应用形式、材料改性和成骨机制等方面的研究进展作一综述。

关键词 镁基材料;可降解材料;植入物;成骨作用

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2017.02.007

半个多世纪前镁基材料已被发现具有明显的成骨效应,但受当时材料制备水平所限,其降解速率难以控制,未进一步应用于临床。近年来,可降解骨科材料引起临床和科研人员广泛兴趣并开展了大量研究,镁基材料由于具有以下特征重新引起关注:①镁是人体内具有重要作用的天然金属元素;②机械性能类似于天然骨;③具有刺激成骨作用且为可降解材料^[1]。国内外学者从不同的研究方向和角度对镁基材料在骨组织中的作用机制及成骨效应进行了大量研究,现就不同类型镁基材料成骨作用及其机制的研究进展作一综述。

1 不同镁基材料成骨作用

目前骨科常用的可降解镁基材料主要包括掺镁骨填充物、高纯镁及镁合金。掺镁骨填充物的研究主要集中于在传统硫酸钙、磷酸钙及聚己酸内酯(PCL)等骨填充物基础上通过不同方法加入不同含量的镁以制成新型骨填充物。随着冶金工业的发展,更高纯度的镁以及降解更加缓慢稳定的镁合金被制造出来,镁合金的成骨性能也进一步提高,该领域研究热点集中于通过提高镁纯度以及加入同样具有成骨作用的锌、钙、锶等制成镁合金来提高镁基材料成骨作用。涂层技术为克服镁合金降解速率快的不足提供了很好的解决方法,该技术将具有成骨作用的物质如 β -磷酸钙、羟基磷灰石等作为涂层覆于镁合金表面,进而促进成骨作用。

1.1 掺镁骨填充物

随着材料学和医学的发展,新型人工骨材料代替传统的自体骨及同种异体骨已成为骨修复的发展趋势。镁基材料作为一种可降解材料,也逐渐成为新型骨填充物研究的热点。

1.1.1 新型可吸收掺镁半水硫酸钙复合骨水泥

传统半水硫酸钙骨填充物存在以下不足:①机械性能较差,不能对骨缺损周围组织提供持续的支撑作用;②生物相容性较差,早期无法与骨组织形成化学链接;③吸收较快。这些缺点限制了其在骨科的应用。Zhang等^[2]设计出一种新型可注射掺镁半水硫酸钙(Mg/CSH)复合骨水泥,其机械性能优于传统半水硫酸钙骨水泥,并能在体外促进犬成骨细胞增殖、附着及增强其成骨分化能力。将Mg/CSH骨水泥植入犬胫骨缺损模型,定期进行影像学及组织学检查以检测植入物附近新生骨量,结果显示与传统半水硫酸钙骨水泥组相比,Mg/CSH骨水泥组有更多新生骨生成,并且能促进植入物附近I型胶原表达,表明该新型可吸收Mg/CSH骨水泥有良好的成骨作用和临床应用前景。

1.1.2 可降解掺镁磷酸钙骨水泥

磷酸钙是临床上常用的可降解人工骨填充材料,大量研究证实其具有良好的成骨效果。Hussain等^[3-4]将掺镁磷酸钙加入明胶海绵支架中,并与 β -磷酸三钙明胶海绵支架及空白明胶海绵支架对照,发现掺镁磷酸钙组大鼠骨髓间充质干细胞增殖明显优于其他两组,同时掺镁磷酸钙可抑制骨髓间充质干细胞向破骨细胞分化。Jing等^[5]研究不同含量(0%、5%、10%和20%)掺镁磷酸钙骨水泥对骨髓间充质干细胞成骨作用的影响,结果发现5%和

基金项目:国家自然科学基金(51271117)

作者单位:200233, 上海交通大学附属第六人民医院骨科

通信作者:韩培 E-mail: hanpei_cn@163.com

10% 掺镁组纤维蛋白生成量、成骨细胞黏附、整联蛋白 $\alpha 5$ 和 $\beta 1$ 基因表达及蛋白检测均优于 0% 和 20% 掺镁组;认为其作用机制可能是镁通过促进纤维蛋白生成并增强其活力以及增加整联蛋白 $\alpha 5$ 和 $\beta 1$, 促进早期成骨细胞黏附,从而促进成骨作用;将不同含量(0%、5%、10%和 20%)掺镁磷酸钙骨水泥植入到 SD 大鼠颅骨缺损模型颅骨缺损处,经微 CT 检查发现,5%和 10%掺镁组新生骨量大于 0%和 20%掺镁组,尤以 5%掺镁组最多,体内试验结果也证实 5%和 10%掺镁组拥有最佳的促进成骨作用。这些研究为新型可降解磷酸钙骨水泥的设计提供了新方法,以期达到更好的成骨性能并最终应用于临床。

1.1.3 可吸收掺镁聚己酸内酯骨水泥

PCL 骨水泥是目前应用最为广泛的传统骨水泥,具有良好的填充作用,但成骨作用较差,使其在临床应用受限。Wong 等^[6]将镁微粒加入 PCL 中形成一种新型骨水泥,即掺镁聚己酸内酯(Mg/PCL)骨水泥,其机械性能接近于人类松质骨,并具有促进间充质干细胞增殖及促进碱性磷酸酶、I 型胶原 $\alpha 1$ 、Runt 相关转录因子 2 和骨桥蛋白基因表达的作用;将 Mg/PCL 骨水泥植入骨质疏松骨折动物模型,经组织学及微 CT 检查发现,相比于传统聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)骨水泥组及纯 PCL 骨水泥组,新型 Mg/PCL 骨水泥组植入物附近有更多的新生骨形成,表明其具有良好的成骨效应。

1.2 高纯镁及镁合金

与其他组织器官相比,骨组织有其特殊性,要求所用内固定材料具有较高的力学性能和较长的降解时间。同时,由于骨骼组织液循环代谢相对较慢,内固定材料降解过快,容易造成局部镁离子过高、氢气堆积和高碱环境。因此,镁基材料应用于骨科时需要具有适宜的降解速率,以保证其力学性能和避免毒性反应。目前降低镁基材料降解速率的方法有提高纯度、添加合金成分及表面改性增加涂层等。

1.2.1 高纯镁

镁金属在纯度达到较高(99.99%或 99.999%)时,可具有适合骨科内固定材料的降解速率,同时高纯镁在体内降解不会释放其他合金元素,避免了其他不可降解元素在体内聚集的缺点,这些优点使高纯镁在骨科的应用逐渐引起重视。内固定物固定于骨折断端时,需承受来自骨折断端的应力,这种应力会给材料降解带来很大影响。可降解的内固定物需

要在骨折应力作用下保持良好的降解速率和机械性能,才能有效促进骨折愈合。Han 等^[7]研制出一种高纯镁接骨螺钉,将其用于新西兰兔股骨骨折内固定术中,发现尽管在骨折间隙处高纯镁螺钉溶解稍快,但骨折应力并未影响螺钉的机械性能,最终骨折愈合,高纯镁螺钉逐渐由新生骨取代,提示该高纯镁接骨螺钉在承重骨骨折固定中有良好的应用前景。Yu 等^[8]将高纯镁螺钉用于青壮年股骨颈骨折后带血管髂骨移植术中,用以固定植入股骨颈的带血管髂骨瓣,发现高纯镁螺钉组术后股骨头缺血性坏死及骨不连发生率低于对照组,提示高纯镁螺钉在降解的同时,可以促进骨瓣成骨愈合。骨-肌腱结合部损伤是常见的运动损伤,临床治疗困难。Cheng 等^[9]将高纯镁界面螺钉应用于新西兰白兔前交叉韧带重建术中,相比于传统钛合金界面螺钉,高纯镁螺钉在术后早期通过抑制基质金属蛋白酶(MMP)-13 增加植入物附近 II 型胶原表达,有效促进了腱骨愈合,防止肌腱松动。

1.2.2 镁合金

镁和锌是人体内含量丰富、不可缺少的重要金属元素,对机体多个系统的生长发育具有重要影响。因此,镁锌合金内固定材料不仅不会释放有毒离子,而且其释放的镁、锌金属离子还会促进成骨细胞增殖和分化^[10]。Zhang 等^[11]将镁锌合金放入模拟体液中,发现锌可以提高镁的腐蚀电位,所以镁锌合金降解速率低于高纯镁,并且镁锌合金表面可形成羟磷灰石和其他镁磷酸盐;将镁锌合金棒植入新西兰兔股骨干中,经组织学观察发现植入物附近有新生骨形成,而且缓慢释放的镁离子和锌离子对动物无毒性作用,表明镁锌合金是一种安全的植入物。

钙是骨的主要成分和必要的细胞信使,镁钙合金密度与天然骨相似,且镁离子可以促进钙离子渗入骨组织中。Li 等^[12]研究不同含量镁钙合金体内成骨作用,发现镁钙合金无细胞毒性;将镁钙合金棒植入到新西兰兔股骨干中,镁钙合金棒表面出现活性较好的成骨细胞和骨细胞,提示镁钙合金具有良好的成骨效应。

锶是一种亲骨性元素,具有促进成骨和抑制破骨的作用。锶与生物骨替代材料复合后,能通过促进成骨和抑制破骨提高材料的生物学性能,促进新骨形成并抑制骨的重吸收^[13]。Tie 等^[14]比较 Mg-1Sr 合金与纯镁在体内外的成骨作用,结果显示 Mg-1Sr 合金在动物体内有明显的刺激新生骨生成

作用, Mg-1Sr 合金植入 16 周未出现毒性作用, Mg-1Sr 合金组 4 种成骨相关基因(Runt 相关转录因子 2、碱性磷酸酶、骨钙素和 I 型胶原)表达明显高于纯镁组, 显示其有很好的成骨作用。Chou 等^[15]研究富含锶和镁的仿生 β -磷酸钙支架成骨作用, 体外结果显示锶离子可减少破骨细胞增殖, 镁离子可增加成骨细胞增殖, 两者协同可以有效成骨。

镁稀土合金具有较好的降解速率和机械性能, 但随着植入物降解, 镁稀土合金内部各种离子会释放到局部环境中, 所以稀土元素对镁基材料安全性的影响非常重要。Willbold 等^[16]研究镧、钕、铈 3 种稀土元素对镁基材料降解性能及生物相容性的影响, 发现含钕合金腐蚀速率最低, 含铈合金细胞毒性最高, 并且 3 种稀土元素合金在体内外促成骨作用均较差。Bondarenko 等^[17]研究镁稀土合金 MgCa0.8、LAE442、ZEK100 和 LANd442 等植入动物体内的表现, 观察植入物附近骨桥蛋白及骨钙蛋白基因表达, 并通过组织学观察植入物附近新生骨情况, 结果发现合金 LAE442 基因表达和植入物附近新生骨形成均最多。

1.3 镁涂层

提高镁及镁合金耐蚀性是确保镁基材料在骨科领域良好应用的关键。镁基材料降解时, 其表面氧化镁膜的完整性遭到破坏, 从而使镁基材料进一步腐蚀吸收。表面涂层是防止镁基材料腐蚀的有效方法, 根据涂层的作用可分为 3 类: 减慢降解涂层、促成骨涂层和抗菌涂层。

减慢降解涂层可以减慢镁基材料降解速率。Chen 等^[18]将 PCL 和聚乳酸(PLA)涂在高纯镁表面, 发现 2 种涂层均可以增加高纯镁在模拟体液中的抗腐蚀能力。Tang 等^[19]比较体内外微弧氧化膜涂层镁合金与电泳沉积膜涂层镁合金的降解速率, 发现电泳沉积膜涂层组降解速率更小。Zhuang 等^[20]进一步研究发现, 微弧氧化膜涂层虽然减慢了镁合金降解速度, 但同时抑制了镁离子成骨作用。这些研究提示电泳沉积膜涂层是更可靠的镁合金减慢降解涂层。Wong 等^[21]研究发现, 镁合金表面氧化铝涂层可以阻止镁合金快速降解, 从而使镁离子缓慢地从植入物表面释放, 而这种缓慢释放的低剂量镁离子可以促进植入物附近新生骨形成。

羟基磷灰石、 β -磷酸钙等材料是具有良好生物相容性及成骨作用的骨科植入物。近些年, 通过各种方法将羟基磷灰石、 β -磷酸钙等材料覆于镁基材

料上, 进而促进其成骨作用成为研究热点。羟基磷灰石能为新骨生长提供支架, 从而促进骨组织在其表面生长^[22]。Li 等^[23]将含氟羟基磷灰石用电化学方法涂到镁锌合金表面并与未涂层镁锌合金进行比较, 发现含氟羟基磷灰石涂层组在人骨髓基质细胞增殖、早期成骨分化以及 Runt 相关转录因子 2、骨桥蛋白、骨涎蛋白和骨钙素基因表达方面均优于未涂层组, 提示这是可行的镁基材料表面修饰方法。随后他们进一步进行体内外安全性实验, 发现含氟羟基磷灰石涂层镁锌合金释放的各种离子在体外无细胞毒性, 体内毒性实验证实该涂层合金不仅对动物无毒性, 而且可以促进植入物界面的生物活性^[24]。研究显示, 镁锌合金表面覆 β -磷酸钙具有良好的成骨作用, 其作用机制为: ①通过上调丝裂原活化蛋白激酶(MARK)/细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 信号转导通路以及激活 Src 同源区结构域蛋白 C(Shc), 促成骨细胞分化^[25]; ②通过增加血管内皮生长因子(VEGF)和骨形态生成蛋白(BMP)-2 表达, 降低巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)表达, 抑制核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)/核因子- κ B 受体活化因子(RANK)信号转导通路, 进而促进间充质干细胞向成骨细胞分化, 抑制向破骨细胞分化^[26]; ③促进植入物表面 BMP-2 表达, 进而促成骨作用^[27]。

Zhao 等^[28]在纯镁表面覆磷酸酯后发现, 覆膜不仅可以控制纯镁降解速率, 而且可以增强纯镁成骨作用, 其机制可能与磷酸酯促进钙磷沉淀和成骨细胞分化有关。Mushahary 等^[29]在镁锌合金表面覆掺锶 I 型胶原, 发现涂层可以促进成骨效率, 并在短时间内抑制骨吸收, 其机制可能与锶促进胶原蛋白生成以及 I 型胶原促成骨细胞黏附于合金表面有关。

羟基磷灰石涂层虽然可以有效减慢镁基材料降解速率以及有很好的生物相容性, 但其不具有抗菌性。Zhao 等^[30]为了解决这一问题, 将银离子加入含氟羟基磷灰石涂层中, 发现涂层表面缓慢释放的银离子可以有效抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA), 同时也可以促成骨样细胞 MC3T3-E1 的增殖、吸附以及分化, 提示含银氟羟基磷灰石涂层镁合金在具有抗菌性的同时, 还有很好的成骨作用。

2 可降解镁基材料成骨作用机制

大量文献报道, 镁基材料降解所产生的局部富镁环境具有刺激骨生成、提高成骨细胞黏附率、抑制破骨细胞活性和调节骨源性细胞信号转导的作用。

这些特点使可降解镁基材料比其他骨科可降解材料更具优势。骨的改造是多细胞和多因子参与的复杂过程,是成骨细胞和破骨细胞对骨生成与重吸收作用达到平衡的结果。镁通过各种信号介导激活不同信号途径,作用于成骨细胞和破骨细胞,在细胞及分子水平对骨生成和重吸收进行不同程度的调节,从而提高骨矿物质密度,增强骨硬度、骨诱导能力及骨传导性,最终改善骨微细结构和骨质量,促进骨转换与修复。这些信号途径主要有:①降钙素基因相关肽(CGRP)激活环磷腺苷效应元件结合蛋白1(CREB1)和锌指转录因子(SP7);②镁离子激活低氧诱导因子(HIF)以及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α);③抑制核因子- κ B(NF- κ B)和激活T细胞核因子(NFAT)c1。

2.1 CGRP 激活 CREB1 和 SP7

Zhang 等^[31]研究发现,从植入物表面释放的镁离子通过骨组织到达同侧背根神经节支配的骨膜,该处富含骨膜干细胞,镁离子经镁离子通道(MAGT1、TRPM7)进入背根神经节促进 CGRP 积累及其囊泡分泌,被释放的 CGRP 激活骨膜干细胞 CGRP 受体,通过环磷酸腺苷(cAMP)磷酸化 CREB1,促进骨膜干细胞向成骨细胞分化(图 1)。SP7 激活同 CREB1。

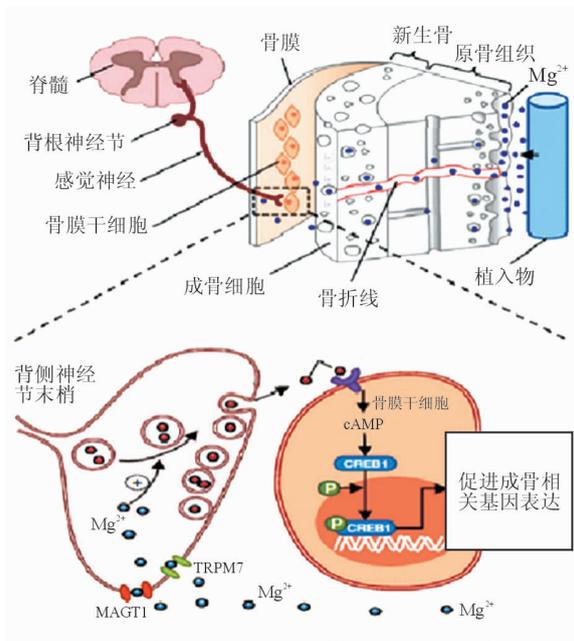
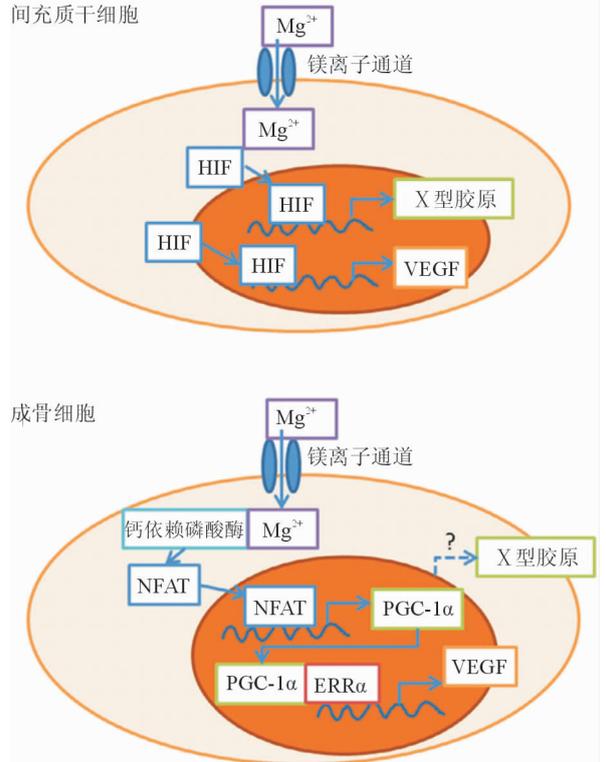


图 1 镁离子通过 CGRP 激活 CREB1 示意图

2.2 镁离子激活 HIF 和 PGC-1 α

Yoshizawa 等^[32]研究发现,将人骨髓间充质干细胞置于 10 mmol/L 镁离子组织培养液培养,结果人骨髓间充质干细胞 X 型胶原和 VEGF 表达上调。

这些蛋白的诱导途径可能有所不同,取决于人骨髓间充质干细胞的分化状态。间充质干细胞内聚集的镁离子可以激活 HIF,从而使细胞核内 X 型胶原基因和 VEGF 基因表达上调,进而增加 X 型胶原和 VEGF 表达。而在分化成熟的成骨细胞内聚集的镁离子通过激活 PGC-1 α (经未知转录因子介导)促进 X 型胶原和 VEGF 表达(图 2)。



注:ERR α 为雌激素相关受体

图 2 镁离子促进间充质干细胞及成骨细胞 X 型胶原和 VEGF 表达机制

2.3 抑制 NF- κ B 和 NFATc1 表达

破骨细胞 NFATc1 是调节破骨细胞数量和功能的主要因子之一。Zhai 等^[33]研究镁浸提液对破骨细胞的影响,发现镁离子通过抑制 NF- κ B 和 NFATc1 表达抑制破骨细胞生长,在骨生成和塑性改造中起重要作用,认为镁基材料有望在骨溶解相关疾病治疗中起作用。

3 结语

不管是掺镁骨填充物,还是高纯镁及镁合金,在体内外成骨作用研究中均表现出较好的成骨效应,提示镁基材料在未来骨科植入物方面有较好的应用前景。未来镁基材料的研究重点包括以下方面:①成骨机制探讨。已有学者通过体外实验发现了镁基材料在细胞及分子水平的作用机制及作用效果,

但具体作用机制以及如何应用于临床实践仍有待进一步研究。②进一步控制镁基材料降解速率和局部毒性反应。局部镁离子浓度控制是镁基材料应用的关键,解决方法主要为提高镁纯度、研制出更合适的镁合金及表面修饰方法等。③临床研究。虽然有大量体外研究及动物体内实验表明镁基材料具有较好的成骨作用,但其临床研究较少,镁基材料人体内成骨作用还有待进一步探索。

参 考 文 献

- [1] 吕一鸣,柴益民,韩培,等.生物可降解镁合金作为骨科植入物研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2012, 33(5):285-287.
- [2] Zhang S, Yang K, Cui F, et al. A novel injectable magnesium/calcium sulfate hemihydrate composite cement for bone regeneration[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:297437.
- [3] Hussain A, Bessho K, Takahashi K, et al. Magnesium calcium phosphate/ β -tricalcium phosphate incorporation into gelatin scaffold: an in vitro, comparative study[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2014, 8(11):919-924.
- [4] Hussain A, Bessho K, Takahashi K, et al. Magnesium calcium phosphate as a novel component enhances mechanical/physical properties of gelatin scaffold and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Tissue Eng Part A*, 2012, 18(7-8):768-774.
- [5] Jing Z, Ma X, Dan L, et al. Magnesium modification of a calcium phosphate cement alters bone marrow stromal cell behavior via an integrin-mediated mechanism [J]. *Biomaterials*, 2015, 53:251-264.
- [6] Wong HM, Wu S, Chu PK, et al. Low-modulus Mg/PCL hybrid bone substitute for osteoporotic fracture fixation[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(29):7016-7032.
- [7] Han P, Cheng P, Zhao C, et al. Comparative study about degradation of high-purity magnesium screw in intact femoral intracondyle and in fixation of femoral intracondylar fracture [J]. *J Mater Sci Technol*, 2016, [Epub ahead of print].
- [8] Yu X, Zhao D, Huang S, et al. Biodegradable magnesium screws and vascularized iliac grafting for displaced femoral neck fracture in young adults [J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2015, 16(1):1-6.
- [9] Cheng P, Han P, Zhao C, et al. Magnesium inference screw supports early graft incorporation with inhibition of graft degradation in anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Sci Rep*, 2015, 6:26434.
- [10] Xue W, Dahlquist K, Banerjee A, et al. Synthesis and characterization of tricalcium phosphate with Zn and Mg based dopants[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19(7):2669-2677.
- [11] Zhang S, Zhang X, Zhao C, et al. Research on an Mg-Zn alloy as a degradable biomaterial[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(2):626-640.
- [12] Li Z, Gu X, Lou S, et al. The development of binary Mg-Ca alloys for use as biodegradable materials within bone[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(10):1329-1344.
- [13] 沈宇辉,邓廉夫,潘浩波,等.含锆可降解生物陶瓷及生物玻璃骨植入材料研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2011,32(2):75-77.
- [14] Tie D, Guan R, Liu H, et al. An in vivo study on the metabolism and osteogenic activity of bioabsorbable Mg-1Sr alloy[J]. *Acta Biomater*, 2016, 29:455-467.
- [15] Chou J, Valenzuela SM, Santos J, et al. Strontium- and magnesium-enriched biomimetic β -TCP microspheres with potential for bone tissue morphogenesis[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2014, 8(10):771-778.
- [16] Willbold E, Gu X, Albert D, et al. Effect of the addition of low rare earth elements (lanthanum, neodymium, cerium) on the biodegradation and biocompatibility of magnesium[J]. *Acta Biomater*, 2015, 11:554-562.
- [17] Bondarenko A, Angrisani N, Meyer-Lindenberg A, et al. Magnesium-based bone implants: immunohistochemical analysis of peri-implant osteogenesis by evaluation of osteopontin and osteocalcin expression[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102(5):1449-1457.
- [18] Chen Y, Song Y, Zhang S, et al. Interaction between a high purity magnesium surface and PCL and PLA coatings during dynamic degradation [J]. *Biomed Mater*, 2011, 6(2):025005.
- [19] Tang J, Wang J, Xie X, et al. Surface coating reduces degradation rate of magnesium alloy developed for orthopaedic applications[J]. *J Orthop Translat*, 2013, 1(1):41-48.
- [20] Zhuang J, Jing Y, Wang Y, et al. Degraded and osteogenic properties of coated magnesium alloy AZ31; an experimental study[J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11(1):1-6.
- [21] Wong HM, Zhao Y, Tam V, et al. In vivo stimulation of bone formation by aluminum and oxygen plasma surface-modified magnesium implants[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(38):9863-9876.
- [22] 何伟,肖建德.复合型纳米羟基磷灰石人工骨研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2007, 28(4):222-223.
- [23] Li J, Song Y, Zhang S, et al. In vitro responses of human bone marrow stromal cells to a fluoridated hydroxyapatite coated biodegradable Mg-Zn alloy[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(22):5782-5788.
- [24] Li J, Han P, Ji W, et al. The in vitro indirect cytotoxicity test and in vivo interface bioactivity evaluation of biodegradable FHA coated Mg-Zn alloys[J]. *Mater Sci Eng B*, 2011, 176(20):1785-1788.
- [25] Jiang T, Guo L, Ni S, et al. Upregulation of cell proliferation via Shc and ERK1/2 MAPK signaling in SaOS-2 osteoblasts grown on magnesium alloy surface coating with tricalcium phosphate[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2015, 26(4):1-9.

[26] Chen Z, Mao X, Tan L, et al. Osteoimmunomodulatory properties of magnesium scaffolds coated with beta-tricalcium phosphate[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(30):8553-8565.

[27] Chai H, Guo L, Wang X, et al. In vitro and in vivo evaluations on osteogenesis and biodegradability of a β -tricalcium phosphate coated magnesium alloy[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2012, 100(2):293-304.

[28] Zhao S, Chen Y, Liu B, et al. A dual-task design of corrosion-controlling and osteo-compatible hexamethylenediaminetetrakis-(methylene phosphonic acid) (HDTMPA) coating on magnesium for biodegradable bone implants application[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103(5):1640-1652.

[29] Mushahary D, Wen C, Kumar JM, et al. Strontium content and collagen-I coating of Magnesium-Zirconia-Strontium implants influence osteogenesis and bone resorption[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2016, 27(2):e15-e24.

[30] Zhao C, Hou P, Ni J, et al. Ag-incorporated FHA coating on pure Mg: degradation and in vitro antibacterial properties [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(8):5093-5103.

[31] Zhang Y, Xu J, Ruan YC, et al. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats[J]. *Nat Med*, 2016, 22(10):1160-1169.

[32] Yoshizawa S, Brown A, Barchowsky A, et al. Magnesium ion stimulation of bone marrow stromal cells enhances osteogenic activity, simulating the effect of magnesium alloy degradation[J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(6):2834-2842.

[33] Zhai Z, Qu X, Li H, et al. The effect of metallic magnesium degradation products on osteoclast-induced osteolysis and attenuation of NF-kappaB and NFATc1 signaling [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(24):6299-6310.

(收稿:2016-11-03;修回:2017-2-20)

(本文编辑:杨晓娟)

• 敬告读者 •

近期有不法分子仿制冒充本刊网站,诱骗作者在虚假网站上进行投稿,然后骗取钱财。为此,本刊特声明如下:

1. 本刊官方网站为:<http://gjgkx.paperopen.com>,其他地址的网站均为虚假钓鱼网站,请读者、作者仔细甄别!
2. 本刊唯一官方投稿邮箱为 intjorthop@163.com。
3. 本刊版面费均需要通过邮局汇款,从未要求作者往银行账户直接打款。

《国际骨科学杂志》编辑部