

•综述•

外泌体联合可注射生物材料治疗脊髓损伤

韩博 蔡闯 崔学文

摘要 脊髓损伤 (SCI) 常与高能量机械冲击有关, 而现有治疗方法往往无法取得预期效果。多项研究均表明, 采来源于骨髓间充质干细胞的外泌体 (MSC-Exo) 治疗 SCI 效果确切。将负载 MSC-Exo 的可注射材料直接注射到病变部位, 使之在促进 SCI 部位修复的同时充当修复支架, 已成为优化外泌体治疗 SCI 效果的新方向。与传统方法相比, 使用可注射材料优势更明显, 即通过微创技术将药物直接注射到靶组织中可以避免二次损伤, 保证药物作用时间长而稳定, 并可有效填充病变腔和诱导桥接效应, 从而实现 SCI 组织的有效修复。该文将就近年来负载 MSC-Exo 的可注射材料治疗 SCI 的研究进展进行综述, 总结可注射材料的优点, 为后续研究提供参考。

关键词 脊髓损伤; 可注射生物材料; 水凝胶; 纳米颗粒; 复合材料; 外泌体; 间充质干细胞

DOI: 10.3969/j. issn. 1673-7083. 2022. 06. 009

脊髓损伤 (SCI) 常由车祸、跌倒和暴力导致, 而患者往往很难获得有效治疗, 由此引发的截瘫、压疮、肺部感染等多种并发症可能严重影响患者的生活质量, 并大大增加损伤后的病死风险^[1]。近期研究认为, SCI 局部组织会在伤后出现水肿、出血、神经元变性、炎症和细胞凋亡等^[2], 而在其周围形成的神经胶质瘢痕则会成为神经元轴突再生的物理屏障, 局部组织随之坏死并形成空腔^[3]。在多种因素综合作用下, SCI 将造成不可逆的后果。目前一致认为, 改善损伤区域微环境^[4], 减轻损伤脊髓内神经元和少突胶质细胞的神经炎症损害, 减少程序性死亡或凋亡细胞^[5]是治疗 SCI 的普遍原则。

1 间充质干细胞外泌体治疗 SCI 机制

近年多项研究均表明, 间充质干细胞外泌体 (MSC-Exo) 在 SCI 修复方面潜力巨大, 可以通过多种途径对 SCI 改变产生正向影响。①通过上调血管生成相关基因表达促进血管生成, 改善缺血、缺氧的微环境, 从而减少损伤部位修复的不利因素^[6]。②诱导神经元轴突生长, 减少硫酸软骨素蛋白聚糖产生, 延缓星形胶质细胞增殖并抑制神经胶质瘢痕形成, 从而促进神经功能恢复^[7-9]。③通过抑制细胞凋亡修复 SCI, 包括下调凋亡相关基因 *Bax* 表达水平, 升高抗凋亡蛋白 *Bcl-2* 表达水平^[10]

以及通过负性调节 caspase-8 依赖性凋亡途径减少少突胶质细胞凋亡^[11], 从而改善 SCI 神经纤维的脱髓鞘状态, 并对其形成有效保护。④通过抑制促炎巨噬细胞/小胶质细胞极化, 促进小胶质细胞由 M1 型向 M2 型转化并下调炎症因子表达, 调节局部损伤组织的炎症反应^[12-14], 从而在 SCI 修复中发挥重要作用。

许多实验研究结果均表明, MSC-Exo 在单独应用时有一定的局限性, 而在与可降解水凝胶、纳米颗粒、复合材料等可注射生物材料联合应用时, 其在诸多领域优势突出。

2 可注射材料用于外泌体治疗 SCI

随着微创手术的普及, 可注射生物材料得到了广泛研究。研究表明, 可注射生物材料可以精确定位病变部位, 反复注射则可实现组织完全再生, 其中一些材料硬度与人类脊髓相当, 并具有非常优秀的保水性^[15]。另有许多材料可提供靶点与生长因子、酶、抗炎因子等功能化配体结合的机会, 以允许细胞附着、发芽和促进细胞外基质 (ECM) 再生, 从而为可注射生物材料联合 MSC-Exo 治疗 SCI 奠定基础。

2.1 水凝胶

水凝胶是由亲水性聚合物链通过物理或化学交联形成的三维结构。由于聚合物主链中存在亲水性官能团, 水凝胶可以吸收大量的水而发生广泛膨胀, 却不会发生溶解^[16]。作为一种高度水化的聚合物网络, 水凝胶能够模拟细胞在自然状态

基金项目: 国家自然科学基金 (51403086)

作者单位: 212001 江苏镇江, 江苏大学附属医院脊柱二科

通信作者: 崔学文 E-mail: cui5898@sohu.com

下的存活环境,因此成为药物和细胞治疗研究中的主要载体^[17]。水凝胶较为柔软,其水合形式与天然神经组织相似,故常用于促进 SCI 后的轴突生长和组织形成^[18]。

溶胶状态的水凝胶可呈现为理化性质独特的低黏度流体,在被注入伤口后则会发生原位凝胶化,而其凝胶状态更加稳定。可注射水凝胶生物相容性良好,在给药后可与伤口区域紧密接触,且在发挥作用的过程中不会被轻易移除,因此可以有效填充病变腔,并与脊髓无缝结合^[19]。水凝胶的另一个优点是,它们可以通过微创技术被直接注射到靶区域或靶组织中,从而避免二次损伤^[20],因此水凝胶是治疗 SCI 的理想伤口敷料。MSC-Exo 具有免疫调节和组织再生功能,因此负载 MSC-Exo 的水凝胶常用于 SCI 协同治疗。

Fan 等^[21]发现,导电水凝胶可与神经组织的电学特性和力学特性匹配,有望用于促进 SCI 修复。负载 MSC-Exo 的双网络导电水凝胶功能良好,可在 SCI 治疗中抑制炎症反应,增强神经干细胞募集能力并促进神经元和髓鞘相关轴突再生,有助于 SCI 小鼠恢复运动。

Cheng 等^[22]对一种包裹 MSC-Exo 的明胶甲基丙烯酸水凝胶 (GelMA) 进行研究,发现该水凝胶可以明显促进神经干细胞的神经分化,减少星形胶质细胞瘢痕形成,并增加轴突生长,从而诱导 SCI 后神经功能恢复,且外泌体联合水凝胶较单纯外泌体修复效果更显著。应用负载 MSC-Exo 的水凝胶已成为一种值得肯定的 SCI 修复方法。

Li 等^[23]研究发现,基于 PPFLMLLKSTR 肽修饰的透明质酸 (HA) 水凝胶 (pGel) 和人胎盘羊膜间充质干细胞 (hMSC) 外泌体联合应用可对 SCI 神经组织微环境产生影响,而诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 过度表达则会加速 SCI 炎症进展和神经元变性过程。在该水凝胶被植入后,病变部位 iNOS 表达会显著降低,提示该水凝胶在侵袭性炎症急性期具有抗炎作用。

近年来,很多研究团队对各种类型的水凝胶联合 MSC-Exo 治疗方案进行尝试,如 Mukhamedshina 课题组^[24]使用的纤维蛋白水凝胶、Zaviskova 等^[25]研究的透明质酸水凝胶以及 Yao 等^[26]采用的明胶水凝胶等,均被证实具有促进 SCI 修复的作用。在不同的外部刺激作用下,水凝胶可以从溶胶向凝胶状态转变^[27],使得水凝胶在医学领域的应用可

能性更大。在综合其他优势的情况下,水凝胶已成为开发 SCI 及其他神经损伤疾病治疗方案的理想研究对象。

2.2 纳米颗粒

与纳米颗粒 (NP) 结合的间充质干细胞 (MSC) 在组织再生中应用广泛。NP 是直径为 1~100 nm 的超细颗粒,其制造方法即双乳液/溶剂蒸发技术,可在 NP 中嵌入特定信号或细胞^[28]。根据其内部结构组成的不同,NP 可以分为:①金属 NP,即金 NP (AuNP)、银 NP (AgNP) 和氧化铁 NP (IONP);②无机 NP,即硅 NP (SiNP)、陶瓷 NP (CNP);③有机 NP,即海藻酸钠、聚乳酸-羟基乙酸和羟基磷灰石 (HAp)^[29]。

大量研究证实,外泌体在治疗多种疾病方面潜力巨大,但相关研究领域仍然存在 2 个关键挑战,即可重复制备能力及有效的体内跟踪治疗能力。NP 在体内跟踪治疗方面具有许多优点:高重复制备能力、长期跟踪能力和多功能性潜力^[30]。作为造影剂,AuNP 的 X 射线衰减能力良好,毒性低,且体内循环时间较长,在 CT 成像方面具有很大优势。因此,AuNP 已被开发为 CT 检查的有效对比剂^[31]。

Chang 等^[32]研究发现,将 IONP 作为表面涂层覆盖在胎牛血清的蛋白质上(实验采用胎牛血清作为外泌体纯化的生物测定分析物),并使用磁铁捕获和沉淀蛋白质,可将溶液蛋白质浓度降低至初始时的 39.89%,从而达到外泌体纯化目标,且不会损坏外泌体。Azizi 等^[33]对暴露于 NP 的嗅鞘细胞进行四甲基偶氮唑盐 (MTT) 试验,发现在不同 NP 浓度和不同 NP 培养时间的条件下,实验组细胞性质和活力与对照组并没有显著差异 ($P > 0.05$),该结果表明 NP 对细胞存活和活力没有不利影响,证实 NP 在嗅鞘细胞培养中的生物相容性和无毒性。Han 等^[34]为改善受损神经元功能,将带正电金纳米颗粒 (GNP) 嵌入脊髓全切大鼠受损部位的胚胎脊髓源性神经祖细胞 (NPC) 中,发现 GNP 不仅可以在体外促进胚胎 NPC 的神经元分化生长,而且可以诱导 SCI 大鼠受损神经元恢复;嵌入 GNP 的 NPC 诱导 SCI 大鼠恢复运动功能的表现优于单纯 NPC。上述研究均证实,NP 在修复 SCI 和治疗其他复杂的神经损伤方面具有巨大潜力,因此负载 MSC-Exo 的 NP 有望成为治疗 SCI 的可注射材料。

近年来,不少团队将金属 NP 作为靶向载体,以磁铁作为引导,将携带外泌体的金属 NP 传递到靶细胞并发挥作用。Kim 等^[35]将 IONP 和 MSC 联合制备 IONP-外泌体纳米囊泡(NV-IONP),发现外磁场不仅可以有效控制注入人体的 IONP 定位,而且可以增加 NV-IONP 内各种治疗性生长因子及其 mRNA 数量。NV-IONP 通过磁引导到达损伤部位,发挥诱导血管生成、抗凋亡和抗炎作用,可以参与损伤脊髓修复,并显著改善脊髓功能。

2.3 复合材料

复合材料是指由 2 种或 2 种以上不同理化特性的生物材料组合产生的新材料。用于 SCI 修复的可注射复合材料通常由嵌入水凝胶中的纳米管/NP/纳米纤维/微管制成。大量文献表明,用于治疗 SCI 的复合材料已得到广泛研究,它们往往可以兼具 2 种及 2 种以上不同生物材料的理化性质,因此具有独特优势。

He 等^[36]构建了一种由脱细胞脊髓细胞外基质凝胶(DSCG)和明胶水凝胶(GelMA)组成的新型复合支架,该复合支架具有优化的生物活性成分和有利的微结构,能够提供双重仿生微环境,可以促进经血来源的 MSC(MenSC)的黏附、增殖和分化,并完全横断 SCI 大鼠损伤间隙。该研究表明,复合支架与 MenSC 联合应用可以减轻炎症反应,促进神经元分化,并改善运动表现。Haggerty 等^[37]研究发现,负载 MSC 的纳米纤维水凝胶复合物(NHC)可以使 SCI 部位由促炎环境向抗炎环境转变,与负载 MSC 的磷酸盐缓冲液(PBS)组相比,负载 MSC 的 NHC 组大鼠在损伤后有更多巨噬细胞极化为促再生表型,伤后 8 周时损伤范围减小,星形胶质细胞增多,轴突增多。Chen 等^[15]将聚乙烯醇(PVA)与硫化钼/氧化石墨烯(MoS/GO)纳米材料结合,制备出一种生物相容性、柔软性良好且兼备高导电性和高抗炎活性的复合水凝胶,并证实该水凝胶可以促进神经干细胞向神经元分化,抑制星形胶质细胞发育,从而有助于运动功能恢复。

在诸多相关研究中,研究者选用不同材料进行制备的复合材料很多。除上述材料外,还有自组装多肽(SAP)以及各种类型的生物材料支架等。SAP 是指通过亲水性和疏水性氨基酸交替排列或正负电荷氨基酸有序排列设计,可以依据温度和 pH 变化自互补组装形成的纳米纤维水凝胶支架,

其优点是能够搭载更多细胞或药物,但缺点也十分明显,即成本过高。在大多数已有研究中,研究对象常以纳米材料复合水凝胶、生物支架等复合形式发挥作用,它们在治疗 SCI 时均保有个性化优势,因此探索稳定、有效、低成本的载体是有待实现的下一个目标。负载外泌体的复合材料疗法为中枢神经系统疾病的有效治疗提供了一种有前途的策略。

3 结语

尽管多种可注射生物材料在临床工作中早已广泛应用,其安全性和稳定性已得到保障,但在联合外泌体有效治疗 SCI 方面仍有待完善。未来的研究方向之一可能是优化可注射材料的生产,包括避免材料因溶胀不受控导致继发性损伤、在材料制备过程中更精确地模拟 ECM 成分和机械性能及配合病灶进行性能调控等。许多团队在此项研究中已经取得较为明显的进展。目前用于 SCI 治疗的负载 MSC-Exo 可注射生物材料的临床试验尚未取得满意结果^[38],有效修复 SCI 的研究任重道远。Koffler 等^[39]开发了微尺度连续投影打印的方法,可以制造出能与啮齿动物损伤脊髓相契合的三维仿生水凝胶支架,能够实现突触再传递并显著改善神经功能。这项研究或许将成为未来研究的热点之一。

参考文献

- [1] Lundberg AS, Andersen MK, Kasch H, et al. Patients with spinal cord injuries experience many sequelae[J]. Ugeskr Laeger, 2015, 177(43): V06150476.
- [2] Shende P, Subedi M. Pathophysiology, mechanisms and applications of mesenchymal stem cells for the treatment of spinal cord injury[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 91: 693-706.
- [3] Tran AP, Warren PM, Silver J. The biology of regeneration failure and success after spinal cord injury[J]. Physiol Rev, 2018, 98(2): 881-917.
- [4] Fan B, Wei Z, Feng S. Progression in translational research on spinal cord injury based on microenvironment imbalance[J]. Bone Res, 2022, 10(1): 35.
- [5] Wang J, Zhang F, Xu H, et al. TLR4 aggravates microglial pyroptosis by promoting DDX3X-mediated NLRP3 inflammasome activation via JAK2/STAT1 pathway after spinal cord injury[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(6): e894.
- [6] Luo Z, Peng W, Xu Y, et al. Exosomal OTULIN from M2 macrophages promotes the recovery of spinal cord injuries via stimulating Wnt/ β -catenin pathway-mediated vascular regeneration[J]. Acta Biomater, 2021, 136: 519-532.
- [7] Zhang Y, Qin Y, Chopp M, et al. Ischemic cerebral endothelial cell-

- derived exosomes promote axonal growth[J]. *Stroke*, 2020, 51(12): 3701-3712.
- [8] Anderson MA, Burda JE, Ren Y, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration[J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 195-200.
- [9] Pan D, Li Y, Yang F, et al. Increasing toll-like receptor 2 on astrocytes induced by Schwann cell-derived exosomes promotes recovery by inhibiting CSPGs deposition after spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 172.
- [10] Lee M, Ban JJ, Yang S, et al. The exosome of adipose-derived stem cells reduces β -amyloid pathology and apoptosis of neuronal cells derived from the transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Brain Res*, 2018, 1691: 87-93.
- [11] Xiao Y, Geng F, Wang G, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes prevent oligodendrocyte apoptosis through exosomal miR-134 by targeting caspase-8[J]. *J Cell Biochem*, 2018, [Epub ahead of print].
- [12] Fan H, Chen Z, Tang HB, et al. Exosomes derived from olfactory ensheathing cells provided neuroprotection for spinal cord injury by switching the phenotype of macrophages/microglia[J]. *Bioeng Transl Med*, 2021, 7(2): e10287.
- [13] Zhou Z, Li C, Bao T, et al. Exosome-shuttled miR-672-5p from anti-inflammatory microglia repair traumatic spinal cord injury by inhibiting AIM2/ASC/Caspase-1 signaling pathway mediated neuronal pyroptosis[J]. *J Neurotrauma*, 2022, 39(15-16): 1057-1074.
- [14] Sun G, Li G, Li D, et al. hucMSC derived exosomes promote functional recovery in spinal cord injury mice via attenuating inflammation[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 89: 194-204.
- [15] Chen L, Wang W, Lin Z, et al. Conducting molybdenum sulfide/graphene oxide/polyvinyl alcohol nanocomposite hydrogel for repairing spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 210.
- [16] Safari B, Aghazadeh M, Davaran S, et al. Exosome-loaded hydrogels: a new cell-free therapeutic approach for skin regeneration[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2022, 171: 50-59.
- [17] Zhang K, Feng Q, Fang Z, et al. Structurally dynamic hydrogels for biomedical applications: pursuing a fine balance between macroscopic stability and microscopic dynamics[J]. *Chem Rev*, 2021, 121(18): 11149-11193.
- [18] Guo B, Ma PX. Conducting polymers for tissue engineering[J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(6): 1764-1782.
- [19] Li X, Zhang C, Haggerty AE, et al. The effect of a nanofiber-hydrogel composite on neural tissue repair and regeneration in the contused spinal cord[J]. *Biomaterials*, 2020, 245: 119978.
- [20] Piantanida E, Alonci G, Bertucci A, et al. Design of nanocomposite injectable hydrogels for minimally invasive surgery[J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(8): 2101-2112.
- [21] Fan L, Liu C, Chen X, et al. Exosomes-loaded electroconductive hydrogel synergistically promotes tissue repair after spinal cord injury via immunoregulation and enhancement of myelinated axon growth[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(13): e2105586.
- [22] Cheng J, Chen Z, Liu C, et al. Bone mesenchymal stem cell-derived exosome-loaded injectable hydrogel for minimally invasive treatment of spinal cord injury[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2021, (18): 1567-1579.
- [23] Li L, Zhang Y, Mu J, et al. Transplantation of human mesenchymal stem-cell-derived exosomes immobilized in an adhesive hydrogel for effective treatment of spinal cord injury[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(6): 4298-4305.
- [24] Mukhamedshina YO, Akhmetzyanova ER, Kostennikov AA, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell application combined with fibrin matrix promotes structural and functional recovery following spinal cord injury in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 343.
- [25] Zaviskova K, Tukmachev D, Dubisova J, et al. Injectable hydroxyphenyl derivative of hyaluronic acid hydrogel modified with RGD as scaffold for spinal cord injury repair[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2018, 106(4): 1129-1140.
- [26] Yao M, Li J, Zhang J, et al. Dual-enzymatically cross-linked gelatin hydrogel enhances neural differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells and functional recovery in experimental murine spinal cord injury[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(2): 440-452.
- [27] Drobnik J, Pietrucha K, Kudzin M, et al. Comparison of various types of collagenous scaffolds applied for embryonic nerve cell culture[J]. *Biologicals*, 2017, 46: 74-80.
- [28] Santi S, Corridori I, Pugno NM, et al. Injectable scaffold-systems for the regeneration of spinal cord: advances of the past decade[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(3): 983-999.
- [29] Raghav PK, Mann Z, Ahlawat S, et al. Mesenchymal stem cell-based nanoparticles and scaffolds in regenerative medicine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 918: 174657.
- [30] Barjesteh T, Mansur S, Bao Y. Inorganic nanoparticle-loaded exosomes for biomedical applications[J]. *Molecules*, 2021, 26(4): 1135.
- [31] Yu Y, Yang T, Sun T. New insights into the synthesis, toxicity and applications of gold nanoparticles in CT imaging and treatment of cancer[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2020, 15(11): 1127-1145.
- [32] Chang M, Chang YJ, Chao PY, et al. Exosome purification based on PEG-coated Fe₃O₄ nanoparticles[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199438.
- [33] Azizi M, Farahmandghavi F, Joghataei MT, et al. ChABC-loaded PLGA nanoparticles: a comprehensive study on biocompatibility, functional recovery, and axonal regeneration in animal model of spinal cord injury[J]. *Int J Pharm*, 2020, 577: 119037.
- [34] Han GH, Ko WK, Kim SJ, et al. Neuron-inducing therapy using embryonic neural progenitor cells embedding positively charged gold nanoparticles in rats with complete spinal cord injury[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(7): e981.
- [35] Kim HY, Kumar H, Jo MJ, et al. Therapeutic efficacy-potentiated and diseased organ-targeting nanovesicles derived from mesenchymal stem cells for spinal cord injury treatment[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(8): 4965-4975.
- [36] He W, Zhang X, Li X, et al. A decellularized spinal cord extracellular matrix-gel/GelMA hydrogel three-dimensional composite scaffold promotes recovery from spinal cord injury via synergism with human menstrual blood-derived stem cells[J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(30): 1567-1579.

- 5753-5764.
- [37] Haggerty AE, Maldonado-Lasunción I, Nitobe Y, et al. The effects of the combination of mesenchymal stromal cells and nanofiber-hydrogel composite on repair of the contused spinal cord[J]. Cells, 2022, 11(7):1137.
- [38] Zarepour A, Bal Öztürk A, Koyuncu Irmak D, et al. Combination therapy using nanomaterials and stem cells to treat spinal cord injuries[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2022, 177: 224-240.
- [39] Koffler J, Zhu W, Qu X, et al. Biomimetic 3D-printed scaffolds for spinal cord injury repair[J]. Nat Med, 2019, 25(2): 263-269.

(收稿日期 : 2022-08-01)

(本文编辑 : 富饶)

《国际骨科学杂志》投稿、邮购

《国际骨科学杂志》创刊于 1964 年,是国家级医学学术类期刊,入编中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)、中国学术期刊统计源期刊、中国期刊全文数据库收录期刊等,由国家卫计委、上海市卫计委主管,上海市医学科学技术情报研究所主办。

《国际骨科学杂志》以广大骨科及相关临床医师、教学人员和研究人员为读者对象,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊宗旨,主要介绍国内外骨科领域的临床和基础研究的新理论、新方法、新技术和新成果。栏目设置包括综述、论著、专题报告、学术争鸣、专利介绍、病例报告、新技术新概念、国外来访者报告及信息报道等。目前本刊的 5 年影响因子为 1.052(《中国期刊引证研究报告·2014 年版》),居“国际医学系列期刊”前茅。欢迎广大作者投送稿件!来稿若符合录用标准,均可在 6 个月内发表。

投稿通道: 官方网站 <http://gjgkx.paperopen.com> 注册后投稿或发送电子邮件至 intjorthop@163.com。同时需将打印稿 2 份、作者单位推荐(介绍)信、作者简介(出生年月、学位、技术职称、研究方向、联系手机号码)等邮寄至上海市建国西路 602 号《国际骨科学杂志》编辑部,邮编 200031。来稿需标明是否为省部级以上基金资助项目并注明编号,以便优先审稿。

本刊历史悠久、内容翔实、可读性强,深受广大骨外科及相关学科临床医生、教研人员的欢迎和好评。本刊为双月刊,大 16 开本,每单月 25 日出版。邮局发行代号:4 268(定价:12.00 元,全年 72.00 元)。编辑部全年接受个人邮购,免收邮费。

投稿、邮购联系电话:021-33262069(直线)