

•综述•

透明质酸基水凝胶在骨组织工程中的应用

陈国良 赵振睿 杜鑫 王文己

摘要 由于机体自愈能力的有限性,大面积骨缺损的有效修复仍然是对临床治疗的巨大挑战。骨组织工程是多学科领域,其利用细胞、生物材料、生长因子的结合以促进骨骼的成骨和矿化。在应用于骨组织工程的各种支架中,水凝胶因能够模拟细胞外基质,而被认为是很有前途的骨再生材料。近年来,基于透明质酸的水凝胶因能够模拟骨组织的天然细胞外基质并为细胞支持和组织再生提供合适的微环境,而被广泛应用于骨骼相关疾病研究中。该文就近年来透明质酸基水凝胶的交联机制、生物活性物质递送以及与其他生物材料相结合在骨组织工程中的应用进行综述。

关键词 透明质酸;水凝胶;支架;骨组织工程;骨再生

DOI: 10.3969/j. issn. 1673-7083. 2024. 04. 011

骨缺损指由创伤、感染、肿瘤等原因导致的骨质缺失。骨组织具有一定再生能力,能够自行修复较小的骨缺损;当自然愈合机制无法完全修复缺损,则需要临床治疗^[1]。目前较大骨缺损的治疗方法主要是骨移植^[2],移植骨包括自体骨、同种异体骨和人工合成生物材料^[3]。由于自体骨和同种异体骨移植来源有限,而骨组织工程能够利用生物材料、细胞和生长因子有效修复骨缺损^[4],近年来成为研究热点。水凝胶能够模拟骨组织的细胞外基质(ECM),因而成为骨组织工程中有前途的生物材料。透明质酸是一种非硫酸化糖胺聚糖^[5],在人体中大量存在,是滑液和软骨基质的主要成分^[6]。基于透明质酸的水凝胶因其良好的生物学活性、生物降解性而被广泛应用于骨组织工程中^[7-8]。

1 透明质酸基水凝胶的交联机制

透明质酸基水凝胶的交联方式主要分为物理交联和化学交联。物理交联包括热交联、pH 敏感交联和光交联等方法,化学交联是指戊二醛、基因肽和碳二亚胺等化学交联剂与透明质酸链之间形成共价键^[9]。物理交联倾向于产生机械强度较低但溶胀能力较高的水凝胶,而化学交联往往会产生机械强度较高但溶胀能力较低的水凝胶。

近年来,骨组织工程中透明质酸基水凝胶的功能改性主要集中在透明质酸分子结构中 3 个反

应性官能团的修饰,即羧基的酯化和酰化、伯羟基的酯化和二乙烯基砜交联、仲羟基的氧化反应^[10]。

2 透明质酸基水凝胶联合生物活性物质的应用

在骨组织工程领域,开发能够递送生物活性物质的生物材料得到广泛研究。在透明质酸基水凝胶中掺入和递送生物活性物质可以增强其成骨潜力。研究表明,可以通过物理捕获、共价固定、基于亲和力的相互作用等方法来实现透明质酸基水凝胶中生物活性物质的高效递送^[11]。

2.1 生长因子

生长因子在调节细胞行为和组织发育过程中具有至关重要的作用。骨形态发生蛋白(BMP)-2 是转化生长因子(TGF)- β 超家族的成员,它能够促进骨形成^[12]。Rajabnejadkeleshteri 等^[13]在骨组织工程中使用基于微流控的果胶微粒和透明质酸-弹性蛋白-明胶水凝胶支架递送 BMP-2,实现了 BMP-2 的持续递送,并能在体外增强促成骨作用。基质细胞衍生因子(SDF)-1 在损伤后上调,通过 CXCR4 趋化因子 4 型受体(CXCR4)促进正常组织和损伤组织中的干细胞归巢^[14]。Maragos 等^[15]制备一种由透明质酸、蒙脱石纳米黏土和海藻酸盐组成的生物活性水凝胶,使水凝胶的机械强度得到加强,并在体外表现出较好的生物相容性和成骨特性,在嵌入 SDF-1 后,该支架的骨再生和血管生成能力均得到提高。血管内皮生长因子(VEGF)是血管生成的主要调节因子,能够启动血管生成与骨生成的耦连,促进血管化骨组织的再生^[16]。Quade 等^[17]制备负载 VEGF 的透明质酸、肝素和海藻酸盐的复合水凝胶,添加肝素使得 VEGF 能

基金项目:兰州大学第一医院院内基金(ldyyyn2022-7)

作者单位:730000, 兰州大学第一临床医学院、兰州大学第一医院骨科

通信作者:王文己 E-mail: ldyyjzwj@163.com

够在 28 d 内几乎保持线性水平持续释放。该支架拥有良好的生物相容性,能够刺激细胞向支架中心定向迁移。

上述研究表明,将具有生物活性的生长因子递送至骨缺损部位可以提高骨修复效率。

2.2 生物活性肽

生物活性肽是指氨基酸的短序列,通常来源于蛋白质的活性结构域。这些生物活性蛋白的类似物可以影响关键的生物学和生理学过程,调节细胞功能及细胞间通讯^[18]。

降钙素基因相关肽(CGRP)是一种由感觉神经分泌的神经肽,由 37 个氨基酸残基组成^[19]。Li 等^[20]通过席夫碱反应实现了氧化透明质酸与 CGRP 的共价结合,该水凝胶通过动态共价键持续释放高活性的 CGRP,促进骨髓干细胞增殖,诱导成骨细胞分化,与对照组相比,成骨标志物碱性磷酸酶、Runt 相关转录因子 2 和骨钙素(OCN)的基因和蛋白表达均显著增加。成骨生长肽(OGP)是一种天然分子,含 14 个高度保守的氨基酸基序,被证明可促进成骨细胞的增殖、分化^[21]。Liu 等^[22]开发了一种负载 OGP 的透明质酸、明胶双网络水凝胶,能确保 OGP 长期持续释放。综上,生物活性肽的有效递送能够促进骨组织再生。

2.3 无机离子

钙、镁、硅和锶等无机离子能够提供骨传导特性,促进成骨细胞分化,增强骨矿化^[23]。将无机离子掺入透明质酸基水凝胶以模拟天然骨组织的矿物质组成,已成为骨组织工程研究的热点。

Asensio 等^[24]使用两步法制备基于甲基丙烯酸酯透明质酸、聚乙二醇二甲基丙烯酸酯、聚乳酸-羟基乙酸的仿生复合支架。该支架负载了有生物活性的磷酸三钙、叶酸锶、叶酸锌,同时分层支架具有开放互连的多孔结构、较高的溶胀能力和持续的降解速率,其能够在 3 周内持续释放锶离子和锌离子。体外研究表明,该支架实现了人成骨细胞和人关节软骨细胞的定植和增殖,并在兔髌突缺损模型中实现了骨软骨组织的再生。Wang 等^[25]制备一种由透明质酸、明胶组成的双网络复合水凝胶,并将硫酸软骨素和负载镁/硅离子的聚(丙交酯-共乙交酯)微球掺入水凝胶,实现了硫酸软骨素和镁/硅离子的依次释放。该支架系统中,水凝胶双网络结构促进了细胞黏附、迁移和增殖;硫酸软骨素释放促进了骨髓间充质干细胞的软骨分化;

镁/硅离子持续释放加速了血管生成和软骨细胞肥大分化,最终转化为成骨表型。这种具有顺序释放、时空调控的支架系统对骨组织工程中新型支架设计具有指导意义。

2.4 化学药物

已有多种化学药物被掺入透明质酸基水凝胶中以研究其在骨组织工程中的作用。双膦酸盐是一类对破骨细胞活性和骨吸收有抑制作用的药物^[26]。Li 等^[27]构建与双膦酸盐共价结合的透明质酸基水凝胶,其在酸性环境下可以加速双膦酸盐释放,同时由于双膦酸盐与透明质酸的共价结合,水凝胶的机械性能也有所提升。该水凝胶支持原代巨噬细胞向前破骨细胞的初始分化,抑制向成熟破骨细胞的进一步分化。体内研究表明,该复合水凝胶可以增强骨原位再生。

透明质酸基水凝胶与化学药物结合将有利于骨再生,但仍存在包封率低、药物爆发释放等问题。

3 透明质酸基水凝胶联合其他生物材料的应用

由于透明质酸基水凝胶的机械强度和细胞黏附性欠佳,近年的研究主要是将透明质酸与其他生物材料相结合使用,以克服它们在骨组织工程应用中的不足。

3.1 胶原蛋白

胶原蛋白是动物界中含量最丰富的蛋白质,是 ECM 的关键成分,具有良好的生物相容性、降解性和低免疫原性。胶原蛋白上的 GFIGER 结构域是 I 型胶原 $\alpha 1$ 链上的一段氨基酸序列,也是整合素的高亲和力结合位点,细胞可通过整合素 $\alpha 10\beta 1$ 和 $\alpha 11\beta 1$ 与其结合,以促进软骨再生和伤口愈合^[28]。

Gilarska 等^[29]报道了一种由赖氨酸功能化透明质酸、胶原蛋白和壳聚糖组成的可注射水凝胶,其表现出可调节的物理化学特性、良好的生物相容性和抗菌活性,能够促进 MG-63 型细胞系的黏附和增殖。在此基础上,该研究团队又将羟基磷灰石-二氧化硅颗粒加入水凝胶中来负载阿仑膦酸钠,以解决阿仑膦酸钠包封效率低和爆发释放的问题。体外研究显示,该支架是有效的骨传导材料,能够促进成骨细胞增殖并维持最佳破骨细胞水平^[30]。透明质酸与胶原蛋白的组合已被证明可在体外增强成骨标志物表达,改善体内骨再生。

3.2 明胶

明胶是一种胶原蛋白水解产物,包含许多具有生物活性的基序,如刺激细胞黏附的精氨酸-甘

氨酰-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)序列和基质金属蛋白酶(MMP)靶序列^[31]。

An等^[32]使用液滴微流控技术制备由邻硝基苯功能化透明质酸、甲基丙烯酸酯透明质酸和甲基丙烯酸酯明胶组成的复合微凝胶,其凝胶化时间缩短,机械强度增强。他们将该微凝胶植入大鼠皮下发现,术后1周,微凝胶组检测到的M1型巨噬细胞较少,M2型巨噬细胞较多。M1型巨噬细胞可产生促炎细胞因子,而M2型巨噬细胞可分泌细胞因子和生长因子,促进血管生成和组织修复。这一结果表明,该微凝胶能够诱导产生促再生微环境,从而促进骨组织再生。透明质酸与明胶的组合有效地改善了水凝胶的黏附性能和成骨潜力。

3.3 丝素蛋白

蚕丝是一种天然纤维,主要由丝素蛋白和丝胶蛋白组成,而丝素蛋白具有极高的韧性、良好的生物相容性和可控的降解性,且易于加工^[33]。Wei等^[34]采用3D打印制成由透明质酸、丝素蛋白、明胶和磷酸三钙组成的复合生物支架,并用富血小板血浆(PRP)处理该支架,以生成PRP涂层支架。体外实验表明,该支架可以显著促进人脂肪来源间充质干细胞的生长和增殖,并显著上调晚期成骨标志物基因OCN和骨桥蛋白(OPN)的表达。丝素蛋白与透明质酸的组合显著提高了水凝胶的机械性能,使其能更好地应用于骨组织工程中。

3.4 海藻酸盐

海藻酸盐是一种天然衍生多糖,因具有生物相容性、生物降解性、抗菌作用以及与2价阳离子轻松成胶的特性,被广泛应用于组织工程和药物递送中^[35]。

Hasany等^[36]构建由透明质酸、海藻酸盐、纳米黏土组成的水凝胶支架,该水凝胶具有足够的多孔性和水合性,可以实现较长时间的人间充质干细胞封装,并能很好地促进成骨分化和矿化。Serafin等^[37]制备由透明质酸、海藻酸盐和明胶组成的水凝胶,研究表明海藻酸盐和透明质酸的水凝胶组合表现出复杂且可控的孔径。该研究可用于了解各种组合和浓度的透明质酸、海藻酸盐、明胶水凝胶的物理化学性质,为骨组织工程中水凝胶组分选择提供了指导。

3.5 壳聚糖

壳聚糖是甲壳素部分脱乙酰化的产物,由氨基葡萄糖和N-乙酰氨基葡萄糖组成。壳聚糖的

每个单体都有1个伯胺和2个游离羟基可用于修饰,其被应用于药物递送、组织工程、基因治疗等领域^[38]。

Tan等^[39]通过席夫碱反应开发了由透明质酸、羧甲基壳聚糖和羟基磷灰石组成的复合水凝胶,基于席夫碱反应的动态亚胺键使该水凝胶具有良好的自修复性能,与L929成纤维细胞共培养提示,复合水凝胶具有良好的细胞相容性。壳聚糖的加入为复合水凝胶提供了良好的机械性能和抗菌、抗真菌能力,能够改善体内骨再生。

3.6 纳米颗粒

纳米颗粒的直径为1~100 nm,它可以改善透明质酸水凝胶的机械强度、成骨潜力和药物递送能力^[40]。Dorcemus等^[41]通过透明质酸、纳米羟基磷灰石颗粒和聚乳酸-羟基乙酸制备一种生物支架,并通过纳米羟基磷灰石吸附TGF- β 1和BMP-2,结果显示该支架可以促进骨和软骨形成。Zhou等^[42]制备负载槲皮素-固体脂质纳米颗粒的温敏性透明质酸基水凝胶,其中槲皮素能激活人体免疫系统并调节骨缺损部位的免疫微环境,复合水凝胶可抑制M1型巨噬细胞极化,增强M2型巨噬细胞极化,从而促进体外成骨。在严重颅骨缺损的大鼠模型中进一步证明了骨缺损区域免疫微环境的改变,检测到骨再生和血管生成显著增强。

加入纳米颗粒为透明质酸基水凝胶在骨组织工程中的应用开辟了新方向。

4 展望

透明质酸因具有良好的生物相容性和可降解性、能够与参与骨再生的细胞和生长因子相互作用及易于修饰等特性,被广泛应用于骨组织工程领域。但由于其机械强度和细胞黏附性欠佳,近年研究主要集中于将其与其他生物材料结合以改善其性能,使其更好地应用于临床。该领域未来的研究方向应是开发更先进的生物相容性高的制造技术,例如生物打印、液滴微流控技术和静电纺丝等,以及应用新的生物活性剂来提高透明质酸基水凝胶的性能,使其尽早地用于骨缺损的临床治疗。

参考文献

- [1] Schemitsch EH. Size matters: defining critical in bone defect size[J]. J Orthop Trauma, 2017, 31(Suppl 5): S20-S22.
- [2] Zhang T, Wei Q, Zhou H, et al. Three-dimensional-printed individualized porous implants: a new "implant-bone" interface fusion concept for large bone defect treatment[J]. Bioact Mater, 2021,

- 6(11): 3659-3670.
- [3] Wang W, Yeung KW. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: a review[J]. *Bioact Mater*, 2017, 2(4): 224-247.
 - [4] Erezuma I, Lukin I, Desimone M, et al. Progress in self-healing hydrogels and their applications in bone tissue engineering[J]. *Biomater Adv*, 2023, 146: 213274.
 - [5] Volpi N, Schiller J, Stern R, et al. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan[J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(14): 1718-1745.
 - [6] Agarwal G, Agiwal S, Srivastava A. Hyaluronic acid containing scaffolds ameliorate stem cell function for tissue repair and regeneration[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 165(Pt A): 388-401.
 - [7] Saravanakumar K, Park S, Santosh SS, et al. Application of hyaluronic acid in tissue engineering, regenerative medicine, and nanomedicine: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 222(Pt B): 2744-2760.
 - [8] Hwang HS, Lee CS. Recent progress in hyaluronic-acid-based hydrogels for bone tissue engineering[J]. *Gels*, 2023, 9(7): 588.
 - [9] Ding YW, Wang ZY, Ren ZW, et al. Advances in modified hyaluronic acid-based hydrogels for skin wound healing[J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(13): 3393-3409.
 - [10] Schuurmans CCL, Mihajlovic M, Hiemstra C, et al. Hyaluronic acid and chondroitin sulfate (meth) acrylate-based hydrogels for tissue engineering: synthesis, characteristics and pre-clinical evaluation[J]. *Biomaterials*, 2021, 268: 120602.
 - [11] Trombino S, Servidio C, Curcio F, et al. Strategies for hyaluronic acid-based hydrogel design in drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(8): 407.
 - [12] Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities[J]. *Science*, 1988, 242(4885): 1528-1534.
 - [13] Rajabnejadkeshteri A, Basiri H, Mohseni SS, et al. Preparation of microfluidic-based pectin microparticles loaded carbon dots conjugated with BMP-2 embedded in gelatin-elastin-hyaluronic acid hydrogel scaffold for bone tissue engineering application[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 184: 29-41.
 - [14] Kitaori T, Ito H, Schwarz EM, et al. Stromal cell-derived factor 1/CXCR4 signaling is critical for the recruitment of mesenchymal stem cells to the fracture site during skeletal repair in a mouse model[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(3): 813-823.
 - [15] Maragkos GA, Cho LD, Legome E, et al. Delayed cranial decompression rates after initiation of unfractionated heparin versus low-molecular-weight heparin in traumatic brain injury[J]. *World Neurosurg*, 2022, 164: e1251-e1261.
 - [16] Burger MG, Grosso A, Briquez PS, et al. Robust coupling of angiogenesis and osteogenesis by VEGF-decorated matrices for bone regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2022, 149: 111-125.
 - [17] Quade M, Knaack S, Akkineni AR, et al. Central growth factor loaded depots in bone tissue engineering scaffolds for enhanced cell attraction[J]. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23(15/16): 762-772.
 - [18] Visser R, Rico-Llanos GA, Pulkkinen H, et al. Peptides for bone tissue engineering[J]. *J Control Release*, 2016, 244(Pt A): 122-135.
 - [19] Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(4): 1099-1142.
 - [20] Li R, Sun Y, Cai Z, et al. Highly bioactive peptide-HA photo-crosslinking hydrogel for sustained promoting bone regeneration[J]. *Chem Eng J*, 2021, 415: 129015.
 - [21] Pigossi SC, Medeiros MC, Saska S, et al. Role of osteogenic growth peptide (OGP) and OGP(10-14) in bone regeneration: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11): 1885.
 - [22] Liu B, Wu J, Sun X, et al. Sustained delivery of osteogenic growth peptide through injectable photoinitiated composite hydrogel for osteogenesis[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1228250.
 - [23] O'Neill E, Awale G, Daneshmandi L, et al. The roles of ions on bone regeneration[J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(4): 879-890.
 - [24] Asensio G, Benito-Garzón L, Ramírez-Jiménez RA, et al. Biomimetic gradient scaffolds containing hyaluronic acid and Sr/Zn folates for osteochondral tissue engineering[J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 14(1): 12.
 - [25] Wang X, Dai W, Gao C, et al. Spatiotemporal modulated scaffold for endogenous bone regeneration via harnessing sequentially released guiding signals[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(50): 58873-58887.
 - [26] Bliuc D, Tran T, van Geel T, et al. Reduced bone loss is associated with reduced mortality risk in subjects exposed to nitrogen bisphosphonates: a mediation analysis[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(11): 2001-2011.
 - [27] Li Z, Wang H, Zhang K, et al. Bisphosphonate-based hydrogel mediates biomimetic negative feedback regulation of osteoclastic activity to promote bone regeneration[J]. *Bioact Mater*, 2022, 13: 9-22.
 - [28] Sarrigiannidis SO, Rey JM, Dobre O, et al. A tough act to follow: collagen hydrogel modifications to improve mechanical and growth factor loading capabilities[J]. *Mater Today Bio*, 2021, 10: 100098.
 - [29] Gilarska A, Lewandowska-Łańcucka J, Guzek-Zajac K, et al. Bioactive yet antimicrobial structurally stable collagen/chitosan/lysine functionalized hyaluronic acid - based injectable hydrogels for potential bone tissue engineering applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 155: 938-950.
 - [30] Gilarska A, Hinz A, Bzowska M, et al. Addressing the osteoporosis problem: multifunctional injectable hybrid materials for controlling local bone tissue remodeling[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(42): 49762-49779.
 - [31] Chen Y, Zhou Y, Hu Z, et al. Gelatin-based metamaterial hydrogel films with high conformality for ultra-soft tissue monitoring[J]. *Nanomicro Lett*, 2023, 16(1): 34.
 - [32] An C, Zhou R, Zhang H, et al. Microfluidic-templated cell-laden microgels fabricated using phototriggered imine-crosslinking as injectable and adaptable granular gels for bone regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2023, 157: 91-107.
 - [33] Zhu Y, Chen J, Liu H, et al. Photo-cross-linked hydrogels for cartilage and osteochondral repair[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(12): 6567-6585.
 - [34] Wei L, Wu S, Kuss M, et al. 3D printing of silk fibroin-based hybrid scaffold treated with platelet rich plasma for bone tissue

- engineering[J]. Bioact Mater, 2019, 4: 256-260.
- [35] Zhao D, Wang X, Tie C, et al. Bio-functional strontium-containing photocrosslinked alginate hydrogels for promoting the osteogenic behaviors[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 126: 112130.
- [36] Hasany M, Thakur A, Taebnia N, et al. Combinatorial screening of nanoclay-reinforced hydrogels: a glimpse of the "holy grail" in orthopedic stem cell therapy?[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(41): 34924-34941.
- [37] Serafin A, Culebras M, Collins MN. Synthesis and evaluation of alginate, gelatin, and hyaluronic acid hybrid hydrogels for tissue engineering applications[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 233: 123438.
- [38] Bakshi PS, Selvakumar D, Kadirvelu K, et al. Chitosan as an environment friendly biomaterial : a review on recent modifications and applications[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 150: 1072-1083.
- [39] Tan Y, Ma L, Chen X, et al. Injectable hyaluronic acid/hydroxyapatite composite hydrogels as cell carriers for bone repair[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 216: 547-557.
- [40] Zhou H, Lee J. Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering[J]. Acta Biomater, 2011, 7(7): 2769-2781.
- [41] Dorcenus DL, Kim HS, Nukavarapu SP. Gradient scaffold with spatial growth factor profile for osteochondral interface engineering[J]. Biomed Mater, 2021, 16(3).
- [42] Zhou P, Yan B, Wei B, et al. Quercetin-solid lipid nanoparticle-embedded hyaluronic acid functionalized hydrogel for immunomodulation to promote bone reconstruction[J]. Regen Biomater, 2023, 10: rbad025.

(收稿日期 : 2024-01-05)

(本文编辑 : 杨晓娟)

《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)