

# 载中药纳米材料促进骨与软骨修复研究进展

李昀姝<sup>1</sup> 彭鹏<sup>2△</sup> 张茜玥<sup>1</sup> 赵杰瑞<sup>1</sup>

**[摘要]** 骨组织工程是目前修复骨与软骨损伤的有效手段,当前有许多材料都运用于骨组织工程,纳米载药材料是其中之一。纳米载药材料颗粒直径远小于毛细血管,具有降低药物毒副作用、提高药物稳定性、缓释控释药物和药物靶向释放等优点。许多中药已被证实对促进骨与软骨再生有着重要的作用。载中药纳米材料除具有传统纳米材料的优点外,还具有促进成骨与软骨细胞再生、维持骨细胞结构、抑制炎症因子等特殊治疗能力,可以为促进骨与软骨修复提供新思路。本文总结了载中药纳米材料的主要活性成分与目前应用于组织工程的种类,以及载中药纳米材料在骨组织工程中的应用现状和发展前景。

**[关键词]** 载药纳米材料;淫羊藿苷;姜黄素;组织工程;骨与软骨修复;支架

**[中图分类号]** R68 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2024)02-0092-05

**DOI:**10. 20085/j. cnki. issn1005-0205. 240217

## Research Progress of Icariin-Carrying Nanomaterials Promoting Bone and Cartilage Regeneration through Tissue Engineering

LI Yunshu<sup>1</sup> PENG Peng<sup>2△</sup> ZHANG Xiye<sup>1</sup> ZHAO Jierui<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zhuhai Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Faculty of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Zhuhai 519000, Guangdong China;

<sup>2</sup> Zhuhai Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Zhuhai 519000, Guangdong China.

**Abstract:** Bone tissue engineering is an effective way to repair bone and cartilage damage. At present, many materials have been used in bone tissue engineering, and nano-drug loading materials are one of them. The particle diameter of nano-drug-loaded materials is much smaller than that of capillaries, which has the advantages of reducing drug toxic side effects, improving drug stability, sustained and controlled release of drugs, and targeted drug release. Many traditional Chinese medicine (TCM) molecules have been shown to play important roles in promoting bone and cartilage regeneration. In addition to the advantages of traditional nanomaterials, molecular nanomaterials loaded with TCM also have special therapeutic abilities such as promoting the regeneration of osteoblasts and chondrocytes, maintaining the structure of bone cells, and inhibiting inflammatory factors, which can provide new ideas for bone tissue engineering to promote bone and cartilage repair. This paper summarizes the major active constituent of TCM molecular nanomaterials and the types of currently used in tissue engineering, will take TCM medicine molecular nanomaterials and the prospect in the application of bone tissue engineering.

**Keywords:** nano-loaded drug; icariin; curcumin; tissue engineering; bone and cartilage regeneration; scaffold

骨和软骨损伤的修复是目前骨关节领域的一大挑战,传统的治疗手段应用范围及疗效有限,骨移植也存

在自体骨移植数量有限、免疫排斥反应、感染风险、恢复期长等问题<sup>[1-2]</sup>,亟需新的治疗手段。骨组织工程是目前修复骨与软骨损伤的有效手段,其融合了骨诱导、骨传导与骨整合的骨再生策略,通过结合生物活性分子、细胞、生物材料构建仿生支架或纤维膜。载药纳米材料由于其粒径比毛细血管通路要小,并且具有降低药物毒副作用、提高药物稳定性、缓释药物和药物靶向

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2021004)

<sup>1</sup> 澳门科技大学中医药学院附属珠海医院(广东 珠海,519000)

<sup>2</sup> 珠海市中西医结合医院

<sup>△</sup>通信作者 E-mail: buyrshan85446@163. com

释放等优点,被广泛应用与促进骨与软骨修复中<sup>[3]</sup>。此外,许多中药活性成分已被证实对促进骨与软骨再生有着重要的作用,因此载中药分子材料纳米除外传统优点还具有促进成骨与软骨细胞再生、维持骨细胞结构的特殊治疗能力,可以为骨组织工程修复骨与软骨损伤提供新的思路<sup>[4-5]</sup>。

## 1 可促进骨与软骨修复的中药活性成分

### 1.1 淫羊藿苷

淫羊藿苷(ICA)是传统中药淫羊藿的主要成分,其促进骨与软骨再生的作用已得到广泛认可。其不仅是成骨细胞增殖分化的有效启动子,同时也是破骨细胞形成的抑制剂,可以保护血管内皮细胞和抑制细胞凋亡,促进骨形成<sup>[6-7]</sup>。大量研究表明,淫羊藿苷在骨髓间质干细胞中的主要作用是通过多种信号通路促进血管生成、促进骨髓间质干细胞迁移,进而促进骨细胞增殖和成骨,当使用包埋或吸附等物理方法将淫羊藿苷加载到不同的仿生支架中可以发挥其加速软骨修复的潜力<sup>[8-9]</sup>。

### 1.2 姜黄素

姜黄素(CUR)是一种从姜科、天南星科植物根茎中提取的二酮类化合物,具有良好的抗氧化性、抑菌性、抗炎性、抗肿瘤、改善成骨等效果,被广泛用于治疗骨癌和骨关节炎等疾病<sup>[5,10-11]</sup>。除了抑制肿瘤的重要作用外,姜黄素还具有修复肿瘤侵蚀或手术导致的骨缺损的潜力,因此也应用于骨组织工程修复骨损伤<sup>[12]</sup>。然而,姜黄素具有的疏水性,使其在普通药物载体中生物利用度低,有效性受到一定限制,因此需要通过包埋或吸附的手段将姜黄素装载入不同的纳米材料中,以提高其在人体内的生物利用度。

### 1.3 骨碎补总黄酮

骨碎补是常见的补肾强骨中药,其主要成分骨碎补总黄酮已被证实具有促血管再生、促进成骨、抑制骨溶解、抗骨质疏松以及增强力学性能等功效<sup>[13-14]</sup>。最新研究中,骨碎补-续断药可通过 HIF1 $\alpha$  基因为作用靶点,可通过提高 mRNA 和蛋白水平促进细胞增殖、成骨和矿化能力<sup>[15]</sup>。然而传统灌胃口服等给药方式生物利用度低,将其加载至纳米材料中可以通过纳米微球释放的给药机制不仅能提高生物利用度,也可以直接释放于骨缺损部位,达到精准治疗的效果。

### 1.4 丹参酮

丹参酮是丹参的主要有效成分之一,具有抗炎、抗凝、抗纤维化、抗氧化、抗肿瘤、抗凋亡等作用,被广泛应用于心脑血管、肿瘤、骨损伤等领域<sup>[16-17]</sup>。由于其优秀的促进血管内皮细胞再生、抑制炎症因子的药理作用,丹参酮已被心血管领域的组织工程应用多年,近年来骨科医生尝试将其应用于修复骨损伤的骨组织工程

学中,以解决组织工程骨材料植入体内后面临的血管再生难题<sup>[18-19]</sup>。

## 2 骨组织工程中的载药纳米材料

骨组织工程是通过具有成骨或成软骨潜力的细胞、结构性材料以及生物活性分子相结合制作骨替代材料的新技术。为了进一步提高这些生物材料的成骨能力,研究人员将其与不同类型的生物活性分子相结合,用于促进骨修复的骨整合、骨诱导<sup>[20]</sup>。这些活性材料包括仿生支架、人工骨膜等,不仅可以为骨或软骨缺损提供力学支撑,还可以发挥生物活性促进骨与软骨修复。同时,不同的生物活性材料可以达到抗炎、抗肿瘤、抗菌等不同目的。然而,生物活性因子大多价格昂贵且不能稳定地释放,近年来许多研究将中药活性成分与组织工程材料结合,以提高药物的生物利用度和促进骨再生的生物活性<sup>[21]</sup>。载中药分子纳米材料相较于普通载药体系除具有不饱和性和较低的细胞毒性外,还具有很高的化学活性和生物活性,其比表面积大,适合细胞粘附、铺展和生长,同时也具有良好的力学性能,使其可以用于制作高强度、高弹性、高组织亲和力的骨修复材料,种种优点使其作为优良的生物材料应用于骨组织工程中。

## 3 载中药分子纳米材料促进骨与软骨修复

载中药分子纳米材料除具有传统纳米材料的优点外,还具有促进骨与软骨细胞再生、维持骨细胞结构、抗炎抗肿瘤的特殊治疗能力,是骨组织工程的优秀生物活性材料。许多研究证实,淫羊藿苷、骨碎补总黄酮等中药分子除了优秀的成骨能力外,还能上调成软骨细胞软骨特异性基因的表达,增加软骨基质的合成,还能促进新生软骨与软骨下骨的融合<sup>[22]</sup>。而姜黄素、丹参素的加入又可以使骨组织工程材料具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抑制破骨代谢、促进血管化等优点<sup>[23-24]</sup>。

### 3.1 纳米材料复合支架

组织工程复合支架促进骨与软骨再生不仅可以提供力学支撑性又可以提高细胞增值与附着的场所,使用携带促成骨中药分子的纳米材料可以解决其缺乏成骨诱导因子的难题,增强促进骨与软骨再生的能力<sup>[25]</sup>。

近年来,有研究者将淫羊藿苷负载在组织工程支架上,以提高支架的生物功能性。李慧娟等<sup>[26]</sup>通过物理吸附法将淫羊藿苷负载到短纤维增强的壳聚糖水凝胶复合支架,并且发现这种支架可降低软骨细胞纤维化,有效抑制软骨细胞促炎症因子。此外,其他研究也发现采用聚己内酯和羟基磷灰石等聚合物可以制备的淫羊藿苷负载的新型核壳支架展现了良好的物理化学性能和力学性能,对骨缺损的骨再生和修复具有巨大潜力<sup>[27]</sup>。在骨关节炎模型中,载淫羊藿苷支架可以促

进细胞外基质的合成维持关节软骨的功能形态,抑制软骨下骨小梁的吸收<sup>[28]</sup>。为了保证淫羊藿苷持续稳定的释放,有研究者将聚乳酸-羟基乙酸微球包裹的淫羊藿苷植入 3D 打印的聚己内酯/纳米羟基磷灰石复合支架中,达到了有效的促进细胞成骨分化效果<sup>[29]</sup>。最新研究采用直墨 3D 打印技术制备了含有淫羊藿苷的聚乙烯醇(PVA)/ $\beta$ -磷酸三钙( $\beta$ -TCP)复合支架,结合了  $\beta$ -TCP 和淫羊藿苷分子的诱导成骨能力,进一步加速了骨缺损修复<sup>[30]</sup>。

骨碎补作为骨与软骨损伤常用中药,其主要有效成分骨碎补总黄酮近年来也被应用于促骨与软骨修复复合支架中。于洋等<sup>[31]</sup>构建了负载骨碎补总黄酮的丝素蛋白/壳聚糖支架,植入兔的软骨损伤模型中,发现其可以持续缓慢地释放骨碎补总黄酮,为细胞的生长与分化提供适合的微环境,有效促进软骨细胞再生修复。此外,通过不同给药方式对于大鼠胫骨骨缺损模型的修复效果对比发现,负载骨碎补总黄酮的骨缓释微球材料支架的缓释微球局部给药方式可以保证药物随时间缓慢释放,同时具有靶向治疗能力<sup>[32]</sup>。不同活性成分的结合可以提高双重治疗作用, Lu 等<sup>[33]</sup>开发了一种万古霉素和骨碎补总黄酮双重释放的聚  $\beta$ -氨基酯水凝胶打印支架,这种具有抗菌和促进骨再生作用的双药物负载支架在骨修复领域具有广阔的应用前景。

姜黄素的临床应用常受到口服生物利用度低、水溶性差和降解快等因素的限制。为了克服这些限制,许多载姜黄素纳米材料骨组织再生支架被陆续制备出来,并通过体内外实验证实了其具有局部释放姜黄素加速成骨的特殊治疗作用。有研究采用纳米悬浮技术制备了姜黄素纳米颗粒,然后将其纳入生物相容性胶原-明胶支架结构中,使之可以更方便地应用于临床<sup>[34]</sup>。Naboneeta 等<sup>[35]</sup>发现从 3DP 支架释放的脂质体姜黄素不仅能促进成骨细胞的活力和增殖,还对体外骨肉瘤细胞显示出显著的细胞毒性。这项研究结果揭示了一种双功能支架——既能根除骨肉瘤细胞,又能促进成骨细胞增殖,为治疗肿瘤切除术后骨缺损提供了新的机会。此外,姜黄素与不同的骨组织工程材料结合,也可以提供不同的力学支撑及多重的治疗效果。例如,高岭土纳米管的加入提高了纳米复合支架的热稳定性、力学特性、吸水率和降解率<sup>[36]</sup>。Cecilia 等<sup>[37]</sup>用鱼骨作为磷酸钙(CaP)来源制备双相磷酸钙(BCP)支架,在双相磷酸钙支架中加入了游离姜黄素和  $\beta$ -CD 复合物,并证明了其体外诱导骨样磷灰石结晶的能力。随着姜黄素的加入, $\beta$ -CD 复合物的释放减少,这说明姜黄素的加入可能是开发  $\beta$ -TCP 相延长释放系统的替代方案,说明姜黄素在骨组织工程材料中

可以与其他具有生物活性的物质协同改善骨修复。

丹参酮因其优秀的抗炎、抗肿瘤、保护血管内皮的能力在心血管组织工程领域已应用多年,研究者注意到丹参酮的改善血管内皮祖细胞功能或许可以解决骨组织工程中血管再生困难的难题。有研究制备了丹参素涂层  $\beta$ -磷酸三钙支架材料,并以支架材料浸提液予培养人血管内皮祖细胞<sup>[18]</sup>,结果表明丹参素涂层  $\beta$ -磷酸三钙支架可促进人血管内皮祖细胞增殖及向成熟内皮细胞分化,具有良好的细胞相容性。此外,丹参酮还具有不俗的成骨能力以及促进软骨细胞增殖的能力,研究者利用丹参酮 II A 的生物活性,制备了丹参酮 II A 递送的丝素蛋白支架,将其靶向释放在软骨损伤区域修复软骨损伤,与普通丝素蛋白支架相比,软骨缺损内填充透明软骨样组织,与周围软骨完美融合,力学性能强,细胞外基质含量高<sup>[38]</sup>。

### 3.2 纳米纤维膜

除复合支架外,纳米纤维膜也是组织工程制备人工骨膜的一项研究热点,静电纺丝制造的纳米纤维膜可以提供更高的安全性、质量和生产力,并且具有良好的亲水性和拉伸性能,有利于细胞的粘附、增殖和成骨分化<sup>[39]</sup>。

随着对组织工程纳米材料的研究,许多研究者将淫羊藿苷负载到纳米纤维膜中参与骨组织工程。为了提高人工骨膜的生物相容性与成骨活性, Hua 等<sup>[40]</sup>结合静电纺丝和热诱导相分离技术,首次制备了聚乳酸/壳聚糖复合纤维膜,并选择淫羊藿苷和铁恶胺两种生物活性分子对制备好的纤维膜进行修饰,发现改性后的聚乳酸纤维膜通过引入淫羊藿苷或铁恶胺改善了亲水性和拉伸性能,更有助于细胞附着、增殖和分化。种种研究都表明负载淫羊藿苷的纳米纤维膜作为仿生骨膜具有加速骨再生的潜力<sup>[41]</sup>。为了进一步提高仿生骨膜的功能性, Gong 等<sup>[42]</sup>将淫羊藿苷和广谱抗菌药物盐酸莫西沙星分别引入聚己内酯核和明胶壳,制备具有成骨和抗菌作用的仿生骨膜,在兔桡骨缺损模型中,双载药骨膜在质量和数量方面均显示出有助于成骨的特性。

近年来研究者发现,通过静电纺丝技术制备的纳米颗粒可以保留姜黄素的生物活性,达到较高的包封率,解决其水溶性差的难题。Aytac 等<sup>[43]</sup>制备了以聚乳酸溶液为壳层、环状糊精溶液为芯层的纳米纤维,并通过静电纺丝将姜黄素包封于芯层中,这种纳米纤维表现出良好的水溶性和药物缓释效果。其后的研究者逐渐熟练运用静电纺丝技术,制备了以聚己内酯(PCL)和姜黄素为芯、聚乳酸(PLA)为壳的核-壳纳米纤维。这种合成膜具有高生物相容性和控制损伤组织氧化应激的能力,有助于加速愈合过程,可作为组织工

程再生的载体,用于人工骨膜的研究中。姜黄素与其他生物活性成分的结合也可以表现出特殊的治疗能力,Al-Bishari 等<sup>[44]</sup>利用静电纺丝技术成功制备了一种负载维生素 D 和姜黄素的多功能纳米纤维膜,这种生物膜的协同效应提高了抗炎活性的能力,还能有效填充骨缺损,这说明负载姜黄素的多功能纤维膜不仅具有骨再生治疗的潜力,还能表现出其他特性。

目前,将丹参酮或骨碎补总黄酮与纳米纤维膜结合应用在骨组织工程领域的应用较少,可能是因为无法给骨缺损部位提供可靠的力学支撑。有研究将丹参酮通过静电纺丝技术制备了丹参酮ⅡA/玉米醇溶蛋白(zein)纳米复合纤维膜,以无定型状态存在,作为缓释释放丹参酮ⅡA 的伤口敷料,其力学性能可以满足作为伤口辅料的支撑需求并且对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌有抑制效果<sup>[45]</sup>,未来在人工骨膜领域或许也有应用前景。

#### 4 结语

目前在骨与软骨缺损的修复中,如何稳定释放活性分子以及提供可靠的力学支撑仍然是骨科医生和组织工程师面临的主要挑战。在细胞或实验动物研究中,将纳米材料与中药分子结合已被证明是骨组织工程材料的有效替代品,在这些纳米材料的帮助下,中药活性成分可以保持适当的浓度并持续、有控制地释放,促进具有成骨潜力的各种细胞的增殖和成骨分化。值得注意的是,目前对于载中药分子组织工程的研究还局限于小型动物模型中,这些骨或软骨缺损模型无法完全模拟人体骨再生过程。因此,未来有必要继续开展大型动物模型试验,进而在临床开展更理想的骨修复研究。

此外这些载药材料还具有抗肿瘤、抗菌、抗炎和促进血管生成的能力,可以为修复骨与软骨损伤提供新思路。笔者注意到多种中药分子或活性物质的结合,有时能提供特殊的治疗能力,例如在促进成骨的同时兼具抗炎、抗肿瘤的功效。如果能灵活结合多种中药分子,并且达到稳定局部靶向释放,或许对于骨与软骨损伤的治疗将会更有利,这种多功能生物材料的应用未来将具有更广阔的前景。

#### 参考文献

- [1] MAUFFREY C, BARLOW B T, SMITH W. Management of segmental bone defects[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2015, 23(3): 143-153.
- [2] ZIMMERMANN G, MOGHADDAM A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes[J]. Injury, 2011, 42(Suppl 2): S16-S21.
- [3] MAIA F R, CARVALHO M R, OLIVEIRA J M, et al. Tissue engineering strategies for osteochondral repair[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1059: 353-371.

- [4] CHEN G Y, CHEN J Q, LIU X Y, et al. Total flavonoids of rhizoma drynariae restore the MMP/TIMP balance in models of osteoarthritis by inhibiting the activation of the NF- $\kappa$ B and PI3K/AKT pathways[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021: 6634837.
- [5] CHEN S, LIANG H, JI Y, et al. Curcumin modulates the crosstalk between macrophages and bone mesenchymal stem cells to ameliorate osteogenesis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 634650.
- [6] XIE F, WU C F, LAI W P, et al. The osteoprotective effect of Herba epimedii (HEP) extract in vivo and in vitro[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2005, 2(3): 353-361.
- [7] HE C, WANG Z, SHI J. Pharmacological effects of icariin[J]. Adv Pharmacol, 2020, 87: 179-203.
- [8] XIE Y, SUN W, YAN F, et al. Icariin-loaded porous scaffolds for bone regeneration through the regulation of the coupling process of osteogenesis and osteoclastic activity[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 6019-6033.
- [9] LI D, YUAN T, ZHANG X, et al. Icariin: a potential promoting compound for cartilage tissue engineering [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(12): 1647-1656.
- [10] HAO W, CHEN L, WU L F, et al. Tanshinone II A exerts an antinociceptive effect in rats with cancer-induced bone pain[J]. Pain Physician, 2016, 19(7): 465-476.
- [11] YIN H, GUO Q, LI X, et al. Curcumin suppresses IL-1 $\beta$  secretion and prevents inflammation through inhibition of the NLRP3 inflammasome[J]. J Immunol, 2018, 200(8): 2835-2846.
- [12] CHEN Z, XUE J, SHEN T, et al. Curcumin alleviates glucocorticoid-induced osteoporosis by protecting osteoblasts from apoptosis in vivo and in vitro[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43(2): 268-276.
- [13] 李定, 李悦, 黄枫, 等. 骨碎补总黄酮在诱导膜技术中对骨缺损区域血管形成和成骨质量的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5086-5089.
- [14] 梅晓龙, 张涛, 陆娜. 骨碎补治疗外伤性骨折作用机制的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(10): 2386-2389.
- [15] 陈玄, 陈娟, 谢丽华, 等. 骨碎补-续断药对对成骨/破骨代谢的双向调控作用及其对 Hif1 $\alpha$  基因的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(1): 64-69.
- [16] GUO Y, LI Y, XUE L, et al. Salvia miltiorrhiza: an ancient Chinese herbal medicine as a source for anti-osteoporotic drugs[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(3): 1401-1416.
- [17] 张煜坤, 张普华, 刘鑫成, 等. 丹参酮ⅡA 对软骨细胞去分化影响的研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2017, 32(9): 942-945.
- [18] 吴涛, 刘英超, 南开辉, 等. 丹参素涂层  $\beta$ -磷酸三钙支架材料的制备与细胞相容性[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(14): 2247-2253.
- [19] LI J, SHENG H, WANG Y, et al. Scaffold hybrid of the natural product tanshinone I with piperidine for the discovery of a potent NLRP3 inflammasome inhibitor[J]. J

- Med Chem, 2023, 66(4):2946-2963.
- [20] AGARWAL R, GARCIA A J. Biomaterial strategies for engineering implants for enhanced osseointegration and bone repair[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 94:53-62.
  - [21] SHI G, YANG C, WANG Q, et al. Traditional Chinese medicine compound-loaded materials in bone regeneration[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10:851561.
  - [22] 汪珏, 郑林峰, 徐进, 等. 骨碎补总黄酮对 IL-1 $\beta$  诱导体外软骨细胞损伤的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(12):1441-1447.
  - [23] KIM H H, KIM J H, KWAK H B, et al. Inhibition of osteoclast differentiation and bone resorption by tanshinone II A isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge[J]. Biochem Pharmacol, 2004, 67(9):1647-1656.
  - [24] FENG T, WEI Y, LEE R J, et al. Liposomal curcumin and its application in cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12:6027-6044.
  - [25] KARBOWNICZEK J E, BERNIAK K, KNAPCZYK-KORCZAK J, et al. Strategies of nanoparticles integration in polymer fibers to achieve antibacterial effect and enhance cell proliferation with collagen production in tissue engineering scaffolds[J]. J Colloid Interface Sci, 2023, 650 (Pt B):1371-1381.
  - [26] 李慧娟, 王先流, 沈炎冰, 等. 负载淫羊藿苷的壳聚糖基仿生支架的促软骨形成和炎症缓解作用[J]. 生物工程学报, 2022, 38(6):2308-2321.
  - [27] ZHAO H, TANG J, ZHOU D, et al. Electrospun icariin-loaded core-shell collagen, polycaprolactone, hydroxyapatite composite scaffolds for the repair of rabbit tibia bone defects[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15:3039-3056.
  - [28] ZHAO C F, LI Z H, LI S J, et al. PLGA scaffold carrying icariin to inhibit the progression of osteoarthritis in rabbits[J]. R Soc Open Sci, 2019, 6(4):181877.
  - [29] ZHOU L, HUANG Z, YANG S, et al. Preparation of ICA-loaded mPEG-ICA nanoparticles and their application in the treatment of LPS-induced H9c2 cell damage[J]. Nanoscale Res Lett, 2021, 16(1):155.
  - [30] XU Z M, SUN Y D, DAI H Y, et al. Engineered 3D-printed polyvinyl alcohol scaffolds incorporating  $\beta$ -tricalcium phosphate and icariin induce bone regeneration in rat skull defect model[J]. Molecules, 2022, 27(14):4535.
  - [31] 于洋, 宋永才, 杨立峰. 复合骨碎补总黄酮的丝素蛋白/壳聚糖支架在兔关节软骨损伤中的应用研究[J]. 中国临床解剖学杂志, 2022, 40(6):696-703.
  - [32] 申震, 郭英, 姜自伟, 等. 基于骨组织工程技术比较骨碎补总黄酮两种给药方式修复大鼠大段骨缺损模型的效果[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(27):4346-4352.
  - [33] LV L, CHENG W, WANG S, et al. Poly( $\beta$ -amino ester) dual-drug-loaded hydrogels with antibacterial and osteogenic properties for bone repair[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2023, 9(4):1976-1990.
  - [34] KIM E C, YOON S J, NOH K, et al. Dual effect of curcumin/BMP-2 loaded in HA/PLL hydrogels on osteogenesis in vitro and in vivo[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2017, 17(1):143-152.
  - [35] SARKAR N, BOSE S. Liposome-encapsulated curcumin-loaded 3D printed scaffold for bone tissue engineering[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(19):17184-17192.
  - [36] DOUSTDAR F, OLAD A, GHORBANI M. Development of a novel reinforced scaffold based on chitosan/cellulose nanocrystals/halloysite nanotubes for curcumin delivery[J]. Carbohydr Polym, 2022, 282:119127.
  - [37] TRUITE C V R, NORONHA J N G, PRADO G C, et al. Bioperformance studies of biphasic calcium phosphate scaffolds extracted from fish bones impregnated with free curcumin and complexed with  $\beta$ -cyclodextrin in bone regeneration[J]. Biomolecules, 2022, 12(3):383.
  - [38] CHEN W, XU Y, LI H, et al. Tanshinone II A delivery silk fibroin scaffolds significantly enhance articular cartilage defect repairing via promoting cartilage regeneration[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(19):21470-21480.
  - [39] NASCIMENTO M L, ARAUJO E S, CORDEIRO E R, et al. A literature investigation about electrospinning and nanofibers: historical trends, current status and future challenges[J]. Recent Pat Nanotechnol, 2015, 9(2):76-85.
  - [40] LIU H, WEN W, CHEN S, et al. Preparation of icariin and deferoxamine functionalized poly(L-lactide)/chitosan micro/nanofibrous membranes with synergistic enhanced osteogenesis and angiogenesis[J]. ACS Appl Bio Mater, 2018, 1(2):389-402.
  - [41] GONG M, CHI C, YE J, et al. Icariin-loaded electrospun PCL/gelatin nanofiber membrane as potential artificial periosteum[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2018, 170:201-209.
  - [42] GONG M, HUANG C, HUANG Y, et al. Core-sheath micro/nano fiber membrane with antibacterial and osteogenic dual functions as biomimetic artificial periosteum for bone regeneration applications[J]. Nanomedicine, 2019, 17:124-136.
  - [43] AYTAC Z, UYAR T. Core-shell nanofibers of curcumin/cyclodextrin inclusion complex and polylactic acid: enhanced water solubility and slow release of curcumin[J]. Int J Pharm, 2017, 518(1/2):177-184.
  - [44] AL-BISHARI A M, AL-SHAAOBI B A, AL-BISHARI A A, et al. Vitamin D and curcumin-loaded PCL nanofibrous for engineering osteogenesis and immunomodulatory scaffold[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10:975431.
  - [45] 李鑫, 张伟, 张彩云, 等. 丹参酮 II A/玉米醇溶蛋白纳米复合纤维膜的制备和性能研究[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(3):331-336.

(收稿日期:2023-08-03)