

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2024.07.008

· 综述 ·

# 石墨烯族纳米材料调控骨再生微环境的研究进展

兰元辰, 林恒逸, 蒋玉坤, 胡芝爱, 邹淑娟

口腔疾病防治国家重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院口腔正畸科, 四川 成都(610041)

**【摘要】** 石墨烯族纳米材料(graphene-family nanomaterials, GFNs)以其卓越的机械性能、生物相容性和促进干细胞成骨分化的能力而在骨组织工程领域备受关注。GFNs在调控骨再生微环境中发挥了多方面的作用。首先,GFNs本身微观形态能够激活黏着斑激酶/细胞外调节蛋白激酶(focal adhesion kinase/ extracellular regulated protein kinase, FAK/ERK)信号通路,促进成骨相关基因的表达。其次,GFNs适应骨组织的机械强度,有助于维持骨整合,并通过调整细胞外基质的硬度,借助黏着斑(focal adhesions, FAs)将基质的力学信号传递到胞内,创造良好的理化微环境;此外,它们还能调节骨缺损部位的免疫微环境,引导巨噬细胞向M2型极化,并影响相关细胞因子的分泌。GFNs还可作为生物活性分子的缓释载体,兼具促进血管形成和抗菌能力,从而加速骨缺损的修复过程。同时,GFNs通过多种形式调控骨再生微环境,包括支架材料、水凝胶、生物薄膜和植入物涂层等。尽管GFNs在骨组织工程领域引起广泛关注,但其在骨组织再生方面的应用仍处于基础实验阶段。为了推动GFNs进入临床应用阶段,需要提供更充分的生物相容性证据,明确诱导干细胞成骨分化的机制,并开发更高效的材料应用形式。

**【关键词】** 石墨烯; 氧化石墨烯; 骨组织工程; 支架材料; 水凝胶; 骨再生; 成骨诱导; 细胞微环境; 免疫微环境; 理化特征

**【中图分类号】** R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2024)07-0539-09

**【引用著录格式】** 兰元辰, 林恒逸, 蒋玉坤, 等. 石墨烯族纳米材料调控骨再生微环境的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2024, 32(7): 539-547. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2024.07.008.

**Research progress on graphene and its derivatives modulating the bone regeneration microenvironment**

LAN Yuanchen, LIN Hengyi, JIANG Yukun, HU Zhiai, ZOU Shujuan. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Orthodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China.

Corresponding author: ZOU Shujuan, Email: shujuanzou@aliyun.com, Tel: 86-28-85501437

**【Abstract】** Graphene family nanomaterials (GFNs) are highly popular in the field of bone tissue engineering because of their excellent mechanical properties, biocompatibility, and ability to promote the osteogenic differentiation of stem cells. GFNs play a multifaceted role in promoting the bone regeneration microenvironment. First, GFNs activate the adhesion kinase/extracellularly regulated protein kinase (FAK/ERK) signaling pathway through their own micromorphology and promote the expression of osteogenesis-related genes. Second, GFNs adapt to the mechanical strength of bone tissue, which helps to maintain osseointegration; by adjusting the stiffness of the extracellular matrix, they transmit the mechanical signals of the matrix to the intracellular space with the help of focal adhesions (FAs), thus creating a favorable physiochemical microenvironment. Moreover, they regulate the immune microenvironment at the site of bone defects, thus directing the polarization of macrophages to the M2 type and influencing the secretion of relevant cytokines. GFNs also act as slow-release carriers of bioactive molecules with both angiogenic and antibacterial abilities, thus accelerating

**【收稿日期】** 2023-07-14; **【修回日期】** 2024-01-22

**【基金项目】** 国家自然科学基金(82271017, 82001108); 四川省科技厅应用基础研究(2022NSFSC0595); 中国博士后科学基金(2020M683331); 四川大学华西口腔医学院(华西口腔医院)科研经费资助项目(RCDWJS2022-4)

**【作者简介】** 兰元辰, 硕士研究生, Email: 1375609810@qq.com

**【通信作者】** 邹淑娟, 教授, 博士, Email: shujuanzou@aliyun.com, Tel: 86-28-85501437



微信公众号

the repair process of bone defects. Multiple types of GFNs regulate the bone regeneration microenvironment, including scaffold materials, hydrogels, biofilms, and implantable coatings. Although GFNs have attracted much attention in the field of bone tissue engineering, their application in bone tissue regeneration is still in the basic experimental stage. To promote the clinical application of GFNs, there is a need to provide more sufficient evidence of their biocompatibility, elucidate the mechanism by which they induce the osteogenic differentiation of stem cells, and develop more effective form of applications.

**【Key words】** graphene; graphene oxide; bone-tissue engineering; scaffold material; hydrogel; bone regeneration; osteogenesis; cell microenvironment; immune microenvironment; physiochemical property

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2024, 32(7): 539-547.**

**【Competing interests】** The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 82271017; No. 82001108), Applied Basic Research, Sichuan Provincial Science and Technology Department (No. 2022NSFSC0595), China Postdoctoral Science Fund (No. 2020M683331), Research Funding Programme of West China College of Stomatology (West China Stomatological Hospital), Sichuan University (No. RCDWJS2022-4).

骨组织缺损常源于先天畸形、创伤、肿瘤、感染等疾病,治疗大面积骨缺损一直是临床工作中的重大挑战<sup>[1]</sup>。传统的骨缺损修复方式存在一系列问题,包括自体骨不足、异体骨病原携带风险、免疫排斥和生物活性差等,这些问题使其临床应用受到了限制<sup>[2]</sup>。骨组织工程为解决大面积骨缺损的难题提供了新的思路。支架材料作为骨组织工程的三大要素之一,需要具备优良的生物相容性、适宜的机械性能和可控的降解性能,同时具有骨诱导和骨传导的功能,以构建有利于干细胞黏附、增殖和成骨分化的骨再生微环境<sup>[3]</sup>。

细胞微环境是指存在于细胞周围,能够满足细胞特定功能的微环境,包括邻近的细胞、细胞因子以及细胞外基质等组成部分。细胞微环境不仅起到结构支撑的作用,还能为细胞提供多种多样的生物化学和生物物理信号,对辅助细胞完成其特定生理功能至关重要<sup>[4]</sup>。骨再生微环境是细胞微环境中的一种,它包括能够促进干细胞增殖、成骨分化的理化微环境、血管微环境以及免疫微环境等<sup>[5]</sup>。如何利用支架材料构建能够诱导干细胞增殖和成骨分化的细胞微环境,从而促进骨组织再生,一直是骨再生领域的研究重点和热点。以往大多数研究主要关注如何调控骨再生中的血管微环境和免疫微环境,为干细胞提供充足的营养和成骨分化信号,从而促进干细胞增殖和分化,最终实现骨缺损的修复<sup>[6]</sup>。然而,近年来,许多与骨再生相关的研究开始关注支架材料的理化特性(如表面结构和刚度)对干细胞分化的调控作用<sup>[7-9]</sup>。这些研究表明,合适的理化特征能够显著

促进干细胞的成骨分化,加速骨组织再生。

石墨烯(graphene, Gr)是由在二维平面上的碳原子组成的纳米材料,其衍生物包括氧化石墨烯(graphene oxide, GO)和还原氧化石墨烯(reduced graphene oxide, rGO)等,它们都具备出色的机械强度和生物相容性。这些石墨烯族纳米材料(graphene-family nanomaterials, GFNs)不仅可以调节复合材料的机械性能和局部免疫微环境,还可作为生物活性分子的优良载体,通过构建有利于干细胞成骨分化的微环境,促进骨缺损的修复<sup>[10-12]</sup>。因此,GFNs在骨组织工程领域备受关注,广泛应用于材料涂层、药物缓释载体以及骨组织再生支架材料的研究<sup>[13-16]</sup>。本文综述了GFNs如何通过调节骨再生微环境,诱导干细胞成骨分化并促进骨缺损修复的潜在机制,并进一步探讨了GFNs在骨组织工程中的应用前景,以期为未来骨组织工程材料的研发提供参考。

## 1 GFNs的生物相容性

生物相容性是支架材料的必要特性之一,其要求支架材料在植入体内后,能为细胞的黏附、增殖和分化提供良好的微环境,从而促进骨组织的再生。GFNs的生物相容性受到诸多因素的影响,包括浓度、应用方式和横向尺寸。体外研究表明单纯的GO和rGO在浓度范围为3.125~25 μg/mL时,对干细胞具有良好的细胞相容性。然而,He等<sup>[17]</sup>合成的磁性GO需要低于1 μg/mL的浓度才具有较好的生物相容性;当浓度过高时,会影响骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,

BMSCs)的黏附和生长。虽然研究结论略有不同,但总体显示出GFNs的生物相容性与浓度相关,适宜的浓度能够促进干细胞的黏附和增殖,而浓度过高则会抑制干细胞的活性<sup>[18]</sup>。此外,GFNs的生物相容性也受到应用方式的影响。GO以锚定于组织工程支架材料或涂层的形式应用时,能够在相对高浓度(3 mg/mL)下促进BMSCs的黏附与增殖;但当以游离或分散的形式应用时,浓度超过10 μg/mL就会抑制细胞的增殖<sup>[19-20]</sup>。GFNs的生物相容性还与材料微观尺寸密切相关。小尺寸的GO相比大尺寸的GO更容易引起细胞形态发生变化,并显示出更强的抑制细胞增殖能力<sup>[21]</sup>。研究发现,直径为50~350 nm的GO更容易被细胞吞噬,导致细胞膜脂质的消耗、细胞穿孔和死亡,而直径为750~1 300 nm的GO则更易与细胞膜发生吸附作用,促进细胞膜上受体与GO之间的相互接触<sup>[22]</sup>。综上所述,体外研究通过调整GFNs的浓度、应用方式和横向尺寸,可以使GFNs拥有良好的促进干细胞增殖和黏附的能力。体内实验方面,已有多项研究的结果表明GFNs合成的支架材料能够有效促进大鼠的颌骨及颅骨的骨组织再生<sup>[23-25]</sup>,并且有文献指出GFNs在促进骨组织再生的同时不会对其他器官如肝、肾、脾等产生不良影响,展现出良好的生物相容性<sup>[20,26]</sup>,但目前关于GFNs局部植入后的长期影响方面的研究还不够充分。

## 2 GFNs调节骨再生微环境

### 2.1 GFNs的微观形态促进干细胞成骨向分化

GFNs具有促进干细胞成骨向分化的能力,这种能力可能与GFNs的微观结构密切相关。细胞所处的微环境形貌特征可以影响干细胞的形态,调节细胞骨架张力,最终影响干细胞的分化方向<sup>[27]</sup>。Gr能够改变细胞所处的微环境形貌,单层Gr在原子力显微镜下呈现出起伏不平的皱纹状态,这种波纹和多孔结构为细胞骨架提供了锚点,并使细胞被拉伸,从而影响细胞骨架张力,触发机械刺激敏感通路,促进干细胞成骨向分化<sup>[28]</sup>。Park等<sup>[29]</sup>发现具有三层堆叠的Gr比单层或多层Gr更能促进脂肪来源干细胞的成骨分化。这一研究发现,细胞微环境形貌的变化可以激活了黏着斑激酶/细胞外调节蛋白激酶(focal adhesion kinase/extracellular regulated protein kinases, FAK/ERK)信号通路,进而上调成骨相关基因,如骨钙蛋白(osteocalcin, OCN)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达。

此外,GFNs诱导干细胞成骨分化的效果还受到微观尺寸的影响。研究发现,微米级的GO相对于纳米级的GO更能促进人脂肪来源干细胞的成骨向分化<sup>[30]</sup>。因此,GFNs促进干细胞成骨向分化的能力可能与材料的微观形貌特征密切相关,通过调节细胞与基质的相互作用,进而调控细胞内生物化学信号,从而促进干细胞成骨向分化。

### 2.2 GFNs调节材料硬度及基质硬度促进骨缺损修复

理想的骨组织工程支架材料必须具备优良的机械性能。骨组织是承受应力的生物组织,在骨缺损修复过程中,材料的机械强度不足或与骨组织强度不匹配,常导致骨结合不良或修复失败。GFNs本身具备高机械强度,通过化学键、氢键、 $\pi$ 键堆积与复合材料基质相互作用,能够在复合材料发生断裂时吸收更多的能量,增强复合材料的韧性,使其机械性能与天然骨组织相匹配<sup>[31]</sup>。

GFNs可作为填充材料,以增强复合材料的机械性能。例如,聚甲基丙烯酸甲酯常用于填充骨缺损,研究表明将GO引入聚甲基丙烯酸甲酯中显著增强了材料机械强度<sup>[11]</sup>。此外,Gr纳米片和GO与羟基磷灰石合成的复合物不仅加强了材料的机械性能,还能促进表面的原位矿化作用,从而形成高度有序的一类骨质结构,其抗拉强度和杨氏模量均能达到与天然骨组织相当的水平<sup>[32-33]</sup>。共价键合是GO增强复合材料力学性能的重要途径之一,GO通过酰胺化与壳聚糖形成良好的化学结合,显著提升了复合材料的机械性能<sup>[28]</sup>。GO、壳聚糖和羟基磷灰石通过自凝聚的方式合成的三维水凝胶同样具有较高的机械强度<sup>[34]</sup>。因此,GFNs的加入能够调节支架材料的机械性能,增加材料的韧性,使复合材料与骨组织在受力时同步形变,达到维持良好骨整合的目的。

除了改善材料的机械性能,GFNs还会影响细胞周围基质的硬度特征,细胞外基质的硬度特性可以使细胞形态充分伸展,从而促进干细胞成骨向分化<sup>[35]</sup>。多项研究表明GFNs能够显著增强复合材料的基质硬度。Liu等<sup>[36]</sup>合成了一种由GO与I型胶原蛋白组成的气凝胶,随着GO浓度的增加,气凝胶的硬度随之增强,其弹性模量由0.2 MPa提升至0.6 MPa。同样,Zou等<sup>[37]</sup>合成的GO-羧甲基壳聚糖/聚乙二醇二丙烯酸酯的互穿网络水凝胶,由于引入GO,其弹性模量分别是羧甲基壳聚糖水

凝胶的2.21倍和聚乙二醇二丙烯酸酯水凝胶的18.1倍。另外,聚己内酯材料在加入3%wt的Gr后,其弹性模量显著增加,从0.17 MPa提高到0.8 MPa<sup>[38]</sup>。研究发现,生长在Gr涂层上的干细胞的黏着斑(focal adhesions, FAs)表达显著增加,同时伴随显著的成骨分化活动<sup>[39]</sup>,抑制FAs的形成也损害了干细胞的成骨分化能力<sup>[40-41]</sup>。而FAs中的整合素-FAK跨膜复合物被认为是细胞外机械信号传导进入细胞内的关键结构<sup>[42]</sup>。Zhang等<sup>[43]</sup>的研究模拟出了GO与整合素相互作用的完整过程,包括脂质聚集介导的整合素与GO相互接触,整合素跨膜结构域发生旋转和解离,最终导致细胞外结构域的延伸和激活,从而开始将机械信号转导进入细胞内。基于以上研究,Xie等<sup>[44]</sup>指出Gr通过改变细胞外基质硬度,借助FAs将细胞外机械信号传导进入细胞内,从而促进干细胞成骨分化。研究显示,Gr引起的基质硬度的改变能够激活FAs中的整合素-FAK跨膜复合物,进而调控ROCK1和细胞骨架蛋白,激活Smad信号通路,增强Runt相关转录因子2(runt-related transcription factor 2, Runx2)、OCN和OPN的表达,最终诱导干细胞成骨向分化。此外, Lee等<sup>[45]</sup>发现YAP/TAZ信号通路是将GFNs的机械信号传导进入细胞内的另一个关键通路,这一通路同样依赖于FAs的功能。因此,GFNs能够改变干细胞所处微环境的硬度特征,这种机械力学信号通过FAs上的整合素-FAK复合体传导进入细胞内,引发一系列级联反应,从而促进干细胞的成骨分化。综上所述,GFNs不仅能够通过调节材料的机械性能来促进与骨组织的良好整合,还能通过调节细胞周围的基质硬度促进干细胞成骨向分化,从而加速骨缺损的修复。

### 2.3 GFNs调节骨再生免疫微环境

在骨组织再生的过程中,免疫微环境对干细胞的生物学行为发挥重要的调节作用<sup>[46]</sup>。干细胞周围的免疫细胞及其分泌的细胞因子共同构成了这一免疫微环境,对干细胞的表型产生巨大影响。特别是M2型巨噬细胞在此过程中扮演关键角色,它们能限制炎症反应并积极参与组织修复和重建,其分泌的IL-4、IL-10、IL-13、TGF- $\beta$ 和抑瘤素M具有促进BMSCs成骨分化的作用<sup>[47]</sup>。研究发现,GFNs能够调节巨噬细胞极化、炎症反应和细胞因子分泌,进而促进骨组织再生。在钛种植体表面沉积的GO涂层或利用GO合成的复合物均具有促进巨噬细胞向M2型极化的作用<sup>[23, 48]</sup>。进一步的研

究表明,GO能够通过调节Toll样受体影响巨噬细胞的极化和炎症因子的表达,从而促进TGF- $\beta$ 1和抑瘤素M的分泌;将这种受到GO刺激后的巨噬细胞上清液用于培养人BMSCs,能显著促进干细胞的成骨向分化<sup>[49]</sup>,这一结果表明GO能够通过调节巨噬细胞表型,从而促进干细胞的成骨分化。此外,GO还能够通过减少细胞活性氧的生成来抑制巨噬细胞的炎症反应,同时诱导巨噬细胞向M2型极化并分泌成骨相关因子,最终促进糖尿病大鼠牙周骨缺损部位间充质干细胞分化和骨组织再生<sup>[24]</sup>。同时,在种植体周围应用的GO薄膜可以有效抑制中性粒细胞的趋化作用,减轻种植体周围的炎症状态和免疫损伤,从而促进成骨细胞的分化和骨沉积<sup>[50]</sup>。Wang等<sup>[14]</sup>研究表明,GO能通过减少干细胞分泌核因子 $\kappa$ B配体受体激活剂(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)的水平,同时增加干细胞分泌骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的含量,从而抑制单核巨噬细胞向破骨细胞的分化。因此,GFNs通过调控局部免疫微环境,包括调节巨噬细胞极化状态和炎症因子的表达,促进干细胞的成骨分化,同时抑制破骨细胞分化,加速骨缺损的修复。

### 2.4 GFNs作为微环境中的缓释载体

GFNs因其独特的二维平面结构而拥有极高的比表面积,在骨组织工程中可作为生物活性分子的缓释载体,以实现药物、核酸及金属离子的高效作用。

GFNs极高的比表面积和特有的大 $\pi$ 键赋予其强大的生物活性分子吸附能力。Jeong等<sup>[51]</sup>采用静电沉积技术将骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)与Gr沉积在壳聚糖表面,通过Gr的磁效应实现BMP-2在生理环境下的长效缓释,克服了BMP-2在体内应用半衰期短和利用效率低的缺点。Liu等<sup>[52]</sup>利用牛血清蛋白封包的BMP-2,通过静电吸附在聚赖氨酸功能化的GO上,进一步精确控制了BMP-2的缓释时长。Wang等<sup>[13]</sup>的研究中,GO用于缓释丹酚酸,持续释放时间达30 d,缓释的丹酚酸促进了骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cells, BMSCs)的成骨分化以及血管内皮细胞的迁移和血管的形成。因此,GFNs能高效吸附和缓释生物活性分子,是理想的药物缓释平台。

在核酸递送方面,聚乙烯亚胺常被用于递送核酸,而聚乙烯亚胺功能化的GFNs具有超高的微

小RNA (micro RNA, miRNA) 亲和性<sup>[53]</sup>。Lee等<sup>[45]</sup>采用聚乙烯亚胺修饰的GO构建了一个高效递送miRNA的平台,成功将miRNA-7b传递到干细胞内,提高了miRNA的转染效率,并在体内实验中通过持续释放miRNA显著增加了骨质疏松小鼠的骨密度和骨体积。

此外,GFNs还可用于金属离子的缓释。Saberi等<sup>[54]</sup>采用电沉积技术在钛种植体的表面构建了GO作为镁和锌的缓释平台,增加了成骨相关标志物如碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、I型胶原蛋白(collagen type-1, Col-1)、OCN等的表达,进而促进了种植体表面的骨整合。Chen等<sup>[55]</sup>采用GO实现了镉离子的长效缓释,促进脂肪来源于干细胞表达BMP-2。此外,GO还能有效搭载铜离子,在GO表面形成的含铜络合物可以持续释放铜离子,能有效促进大鼠颅骨缺损模型血管生成<sup>[56]</sup>。

### 2.5 GFNs调节骨再生血管微环境

血管生成在骨组织再生过程中发挥至关重要的作用,新生血管能够输送矿物质和生长因子至骨组织,为干细胞的成骨分化以及成骨细胞分泌骨基质等活动提供所需的营养物质。目前,关于GFNs如何促进血管化骨组织再生的策略主要包括两方面。首先,GFNs本身具有促进血管内皮细胞生长进入支架材料的特性。例如,Xue等<sup>[23]</sup>采用季铵化壳聚糖、氧化石墨烯和聚多巴胺构建的支架材料,显著改善了血管形成。Zhou等<sup>[57]</sup>发现rGO可通过影响ZEB1/Notch1信号通路,促进颅骨缺损中的H型血管形成。此外,Liu等<sup>[58]</sup>发现GO可以与血清中的溶血磷脂酸相互作用,激活内皮细胞,调控Hippo/YAP相关蛋白,促进内皮细胞迁移。其次,GFNs还可作为生长因子或药物的优良载体,实现局部缓释促进血管内皮生长的细胞因子。例如,通过GO搭载的Cu离子能够通过上调低氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的表达,促进干细胞分泌VEGF和BMP2,进而促进血管化骨组织的形成<sup>[59]</sup>。同时,基于Gr平台的microRNA载体也可促进血管形成,通过其转染的miR-7b能够有效促进干细胞表达CD31<sup>[60]</sup>。因此,GFNs作为多功能材料,既能直接影响内皮细胞的行为,又可用于有效载体促进血管化骨组织再生,为骨组织工程提供了有潜力的策略。

### 2.6 GFNs的抗菌作用

GFNs具有广谱抗菌作用,研究发现GFNs能有效抑制革兰氏阳性和阴性细菌在其表面的黏附和

生长。关于GFNs的抗菌的机制主要有两种理论,包括物理和化学损伤。

物理损伤方面,因GFNs具备锋利的边缘,能够穿透细菌细胞膜并形成孔隙,导致细胞液外流和细菌死亡。Zhao等<sup>[61]</sup>研究了大肠杆菌在GO覆盖的镍钛合金材料表面的情况,与单纯镍钛合金材料培养相比,大肠杆菌菌落计数显著降低,表现出良好的抗菌性能。然而,在利用明胶包被GO后,其抗菌性能又有所降低,这提示氧化石墨烯的抗菌作用依赖于材料与细菌直接接触。此外,Tu等<sup>[62]</sup>通过透射电子显微镜揭示了Gr纳米片和GO纳米片抗菌作用3个阶段,包括最初的耐受阶段、细胞膜部分受损阶段和细胞膜破坏阶段。在最后一阶段,大肠杆菌失去细胞完整性,甚至完全丢失细胞质,从而证实了GFNs纳米片能够通过物理损伤发挥抗菌作用。另一方面,化学损伤是指GFNs能通过氧化应激作用产生活性氧和电子迁移,从而抑制细菌的生理活动。GFNs在近红外光的照射下能够快速升温,局部产生活性氧,协同其局部放热,从而达到抗菌的作用<sup>[63-64]</sup>。例如,Zhang等<sup>[65]</sup>报道了一种骨科材料利用rGO的光热效应成功破坏了已形成的细菌生物膜。

## 3 GFNs在骨再生中的应用方式

近年来,许多研究聚焦于GFNs在骨再生领域的应用。GFNs广泛用于合成支架、水凝胶、生物薄膜,或作为涂层应用于种植体表面的改性。GFNs与高分子材料,如聚乳酸乙醇酸、壳聚糖、明胶等相结合<sup>[35, 66-67]</sup>,也能与无机材料如硅酸钙、羟基磷灰石等一起合成支架材料<sup>[68-69]</sup>。这些复合材料制备的支架保持了优良的生物相容性,并显著促进干细胞表达Runx2、OPN等成骨相关标志物,促进细胞外基质矿化,体内实验进一步证实这些支架能在引导骨组织再生的过程中逐渐降解,并被新生骨组织替代,具有加速骨缺损修复的能力。

GFNs也应用于水凝胶的制备。水凝胶是亲水聚合物的交联网络,具有优异的亲水性和生物相容性,但其机械强度相对较低。将GFNs引入水凝胶的交联网络后,水凝胶的机械强度得到了不同程度的增强,有效地解决单纯应用水凝胶机械强度较低的问题<sup>[70-71]</sup>。同时,复合的水凝胶也具有促进干细胞成骨分化的能力,能有效促进骨组织再生。

由GFNs合成的生物薄膜同样能获得机械性能

的提升。GO作为力学传导介质,在引入单壁碳纳米管薄膜后,显著提高了薄膜的机械强度、弹性模量、硬度,甚至电子传导性能<sup>[72]</sup>。GO加入羟基磷灰石薄膜后,在光催化过程中表现出卓越的光热性能和电子转移性能,能够高效杀菌和抑菌<sup>[73]</sup>。

此外,GFNs还可用作涂层,以提高钛合金的生物活性。Gr涂层通过光电效应改变种植体表面电位,促进成骨相关因子的吸附。GO具有更高的比表面积,更易吸附蛋白质,提高细胞的黏附和增殖活性<sup>[10]</sup>。GO的加入还能增强涂层与种植体的结合强度,诱导干细胞成骨向分化,形成紧密的骨-涂层界面结合,提高种植体的长期稳定性<sup>[74]</sup>。

#### 4 总结与展望

在骨组织工程领域,支架材料的性能对骨组织的修复至关重要。然而,目前临床上使用的骨缺损修复材料仍存在明显不足;因此,需要开发新型材料,这些材料应具备优良的机械性能、生物相容性和成骨诱导性能。其中,GFNs因其卓越的机械性能和生物相容性而成为骨组织工程领域备受关注的研究热点。GFNs能够通过调节支架材料的理化特性,促进干细胞成骨向分化,其机制可能与细胞表面的FAs的功能有关。FAs能将基质的物理信号转化为细胞内的生物化学信号,进而引发下游级联信号传导。此外,GFNs还能通过调节免疫微环境促进骨缺损的修复。由于其极高的比表面积,GFNs还可以作为生物活性分子的优良载体。GFNs的应用形式也多种多样,可作为支架材料、涂层或与其他材料进行复合,这种灵活性使其成为骨组织工程理想的备选材料之一。

尽管GFNs在骨组织工程领域展现出巨大的应用潜力,但是关于GFNs如何将细胞微环境中的生物物理特征转化为细胞内的生物化学信号,以及如何调控巨噬细胞极化的机制尚不明确。这方面的研究将对开发更高效的骨组织修复材料提供指导。目前,关于GFNs促进骨组织再生的研究逐渐从体外实验转向体内实验,以验证其有效性。需要注意的是,骨组织再生不仅依赖材料的成骨诱导性能,缺损部位的血供和感染等因素也是决定修复成功与否的关键。研究表明GFNs能够促进血管生成,从而加速组织再生,同时还具有一定的抗菌能力。大部分相关研究主要集中在软组织的修复领域,鲜有研究评估GFNs材料在骨再生过程中促进血管形成的潜力。此外,当GFNs发挥抗菌

作用时,是否需要其与细菌直接接触,以及这种接触是否会对机体细胞造成损伤,还有其光热效应是否会导致邻近组织过热而受损,这些问题和其解决方案需要进一步研究。

目前,GFNs在骨再生材料方面仍处于基础实验阶段,尚未展开与临床转化相关的研究。其中一个阻碍是GFNs的生物相容性研究证据尚不充分。虽然大多数研究表明GFNs材料的毒性可以忽略不计,但也有研究显示其生物相容性受多种因素影响,如GFNs的应用浓度、应用方式以及横向尺寸等。大量骨组织工程相关的研究表明GFNs能有效促进干细胞黏附和增殖,但鲜有研究在GFNs植入后观察其对其他器官如肝、肾的影响。并且由于GFNs材料的复杂性和多变性,需要制定标准化的GFNs合成、应用路线和表征方法,并对其生物相容性进行充分验证,才能推动其临床转化研究的进展。

**【Author contributions】** Lan YC wrote the article. Lin HY, Jiang YK and Hu ZA revised the article. Zou SJ reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

#### 参考文献

- [1] Zhu G, Zhang T, Chen M, et al. Bone physiological microenvironment and healing mechanism: basis for future bone-tissue engineering scaffolds[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(11): 4110-4140. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.03.043.
- [2] Xie C, Ye J, Liang R, et al. Advanced strategies of biomimetic tissue-engineered grafts for bone regeneration[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(14): e2100408. doi: 10.1002/adhm.202100408.
- [3] Liu K, Li L, Chen J, et al. Bone ECM-like 3D printing scaffold with liquid crystalline and viscoelastic microenvironment for bone regeneration[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(12): 21020 - 21035. doi: 10.1021/acsnano.2c08699.
- [4] Hu K, Olsen BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 509-526. doi: 10.1172/jci82585.
- [5] 钟思扬, 廖晴, 周星宇, 等. 骨微环境对组织工程骨再生过程的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(15): 2452-2460. doi: 10.12307/2024.255. Zhong SY, Liao Q, Zhou XY, et al. Influence of bone microenvironment on regeneration process of tissue-engineered bone[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2024, 28(15): 2452 - 2460. doi: 10.12307/2024.255.
- [6] Hao Z, Ren L, Zhang Z, et al. A multifunctional neuromodulation platform utilizing Schwann cell-derived exosomes orchestrates bone microenvironment via immunomodulation, angiogenesis and osteogenesis[J]. *Bioact Mater*, 2023, 23: 206-222. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.10.018.
- [7] Vermeulen S, Tahmasebi Birgani Z, Habibovic P. Biomaterial-in-

- duced pathway modulation for bone regeneration[J]. *Biomaterials*, 2022, 283: 121431. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121431.
- [8] Li J, Yan JF, Wan QQ, et al. Matrix stiffening by self-mineralizable guided bone regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2021, 125: 112-125. doi: 10.1016/j.actbio.2021.02.012.
- [9] Cipitria A, Boettcher K, Schoenhals S, et al. *In-situ* tissue regeneration through SDF-1 $\alpha$  driven cell recruitment and stiffness-mediated bone regeneration in a critical-sized segmental femoral defect [J]. *Acta Biomater*, 2017, 60: 50-63. doi: 10.1016/j.actbio.2017.07.032.
- [10] Bahrami S, Baheiraei N, Shahrezaee M. Biomimetic reduced graphene oxide coated collagen scaffold for *in situ* bone regeneration [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16783. doi: 10.1038/s41598-021-96271-1.
- [11] Jiang Y, Zhou D, Yang B. 3D bioprinted GelMA/GO composite induces osteoblastic differentiation[J]. *J Biomater Appl*, 2022, 37(3): 527-537. doi: 10.1177/08853282221098235.
- [12] Li Z, Xiang S, Lin Z, et al. Graphene oxide-functionalized nanocomposites promote osteogenesis of human mesenchymal stem cells via enhancement of BMP-SMAD1/5 signaling pathway[J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121082. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121082.
- [13] Wang W, Liu Y, Yang C, et al. Delivery of salvianolic acid B for efficient osteogenesis and angiogenesis from silk fibroin combined with graphene oxide[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(6): 3539-3549. doi: 10.1021/acsbomaterials.0c00558.
- [14] Wang H, Lai Y, Xie Z, et al. Graphene oxide-modified concentric microgrooved titanium surfaces for the dual effects of osteogenesis and antiosteoclastogenesis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(49): 54500-54516. doi: 10.1021/acsmi.2c14271.
- [15] Ou L, Sun T, Liu M, et al. Efficient miRNA inhibitor delivery with graphene oxide-polyethylenimine to inhibit oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 1569 - 1583. doi: 10.2147/ijn.s220057.
- [16] Berrio ME, Oñate A, Salas A, et al. Synthesis and applications of graphene oxide aerogels in bone tissue regeneration: a review[J]. *Mater Today Chem*, 2021, 20(9): 100422. doi: 10.1016/j.mtchem.2021.100422.
- [17] He Y, Li Y, Chen G, et al. Concentration-dependent cellular behavior and osteogenic differentiation effect induced in bone marrow mesenchymal stem cells treated with magnetic graphene oxide [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108(1): 50-60. doi: 10.1002/jbm.a.36791.
- [18] 孙靖宣, 李艳萍, 潘爽, 等. 石墨烯对牙髓干细胞增殖、迁移能力及细胞形态的影响[J]. *口腔疾病防治*, 2021, 29(10): 656-662. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.10.002.
- Sun JX, Li YP, Pan S, et al. Effects of graphene on the proliferation, migration and morphology of dental pulp stem cells[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2021, 29(10): 656 - 662. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.10.002.
- [19] López Tenorio D, Valencia CH, Valencia C, et al. Evaluation of the biocompatibility of CS-graphene oxide compounds *in vivo*[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): e1572. doi: 10.3390/ijms20071572.
- [20] Yang Y, Li M, Zhou B, et al. Graphene oxide/gallium nanoderivative as a multifunctional modulator of osteoblastogenesis and osteoclastogenesis for the synergistic therapy of implant-related bone infection[J]. *Bioact Mater*, 2023, 25: 594-614. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.07.015.
- [21] Feng X, Chen Q, Guo W, et al. Toxicology data of graphene-family nanomaterials: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(6): 1915 - 1939. doi: 10.1007/s00204-020-02717-2.
- [22] Fusco L, Orecchioni M, Reina G, et al. Lateral dimension and amino-functionalization on the balance to assess the single-cell toxicity of graphene on fifteen immune cell types[J]. *NanoImpact*, 2021, 23: 100330. doi: 10.1016/j.impact.2021.100330.
- [23] Xue H, Zhang Z, Lin Z, et al. Enhanced tissue regeneration through immunomodulation of angiogenesis and osteogenesis with a multifaceted nanohybrid modified bioactive scaffold[J]. *Bioact Mater*, 2022, 18: 552-568. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.05.023.
- [24] Li Y, Yang L, Hou Y, et al. Polydopamine-mediated graphene oxide and nanohydroxyapatite-incorporated conductive scaffold with an immunomodulatory ability accelerates periodontal bone regeneration in diabetes[J]. *Bioact Mater*, 2022, 18: 213 - 227. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.03.021.
- [25] Fu M, Li J, Liu M, et al. Sericin/nano-hydroxyapatite hydrogels based on graphene oxide for effective bone regeneration via immunomodulation and osteoinduction[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 1875-1895. doi: 10.2147/ijn.s399487.
- [26] Fu C, Jiang Y, Yang X, et al. Mussel-inspired gold nanoparticle and PLGA/L-lysine-g-graphene oxide composite scaffolds for bone defect repair[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 6693 - 6718. doi: 10.2147/ijn.s328390.
- [27] McBeath R, Pirone DM, Nelson CM, et al. Cell shape, cytoskeletal tension, and RhoA regulate stem cell lineage commitment[J]. *Dev Cell*, 2004, 6(4): 483-495. doi: 10.1016/s1534-5807(04)00075-9.
- [28] Dinescu S, Ionita M, Ignat SR, et al. Graphene oxide enhances chitosan-based 3D scaffold properties for bone tissue engineering[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): e5077. doi: 10.3390/ijms20205077.
- [29] Park JB, Ahn JY, Yang WS, et al. Stacked graphene with nanoscale wrinkles supports osteogenic differentiation of human adipose-derived stromal cells[J]. *2d Materials*, 2021, 8: 025034. doi: 10.1088/2053-1583/abe105.
- [30] Kang ES, Song I, Kim DS, et al. Size-dependent effects of graphene oxide on the osteogenesis of human adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 169: 20-29. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.04.053.
- [31] Wang J F, Jin X X, Li C H, et al. Graphene and graphene derivatives toughening polymers: toward high toughness and strength[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2019, 370: 831-854. doi: 10.1016/j.cej.2019.03.229.
- [32] Jyoti J, Kiran A, Sandhu M, et al. Improved nanomechanical and *in vitro* biocompatibility of graphene oxide-carbon nanotube hydroxyapatite hybrid composites by synergistic effect[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2021, 117: 104376. doi: 10.1016/j.jmbbm.2021.104376.

- [33] Chen Y, Ren J, Sun Y, et al. Efficacy of graphene nanosheets on the plasma sprayed hydroxyapatite coating: Improved strength, toughness and in-vitro bioperformance with osteoblast[J]. *Materials & Design*, 2021, 203: 109585. doi: 10.1016/j.matdes.2021.109585.
- [34] Suo L, Jiang N, Wang Y, et al. The enhancement of osseointegration using a graphene oxide/chitosan/hydroxyapatite composite coating on titanium fabricated by electrophoretic deposition[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(3): 635-645. doi: 10.1002/jbm.b.34156.
- [35] Prouvé E, Rémy M, Feuillie C, et al. Interplay of matrix stiffness and stress relaxation in directing osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(17): 4978-4996. doi: 10.1039/D2BM00485B.
- [36] Liu S, Zhou C, Mou S, et al. Biocompatible graphene oxide-collagen composite aerogel for enhanced stiffness and *in situ* bone regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 105: 110137. doi: 10.1016/j.msec.2019.110137.
- [37] Zou M, Sun J, Xiang Z. Induction of M2-type macrophage differentiation for bone defect repair via an interpenetration network hydrogel with a GO-based controlled release system[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(6): e2001502. doi: 10.1002/adhm.202001502.
- [38] Anitasari S, Wu CZ, Shen YK. PCL/graphene scaffolds for the osteogenesis process[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10(3): 305. doi: 10.3390/bioengineering10030305.
- [39] Ryoo SR, Kim YK, Kim MH, et al. Behaviors of NIH-3T3 fibroblasts on graphene/carbon nanotubes: proliferation, focal adhesion, and gene transfection studies[J]. *ACS Nano*, 2010, 4(11): 6587-6598. doi: 10.1021/nn1018279.
- [40] Juhl OJ, Merife AB, Zhang Y, et al. Inhibition of focal adhesion turnover prevents osteoblastic differentiation through  $\beta$ -catenin mediated transduction of pro-osteogenic substrate[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2022, 110(7): 1573-1586. doi: 10.1002/jbm.b.35018.
- [41] Dubey N, Morin JL P, Luong-Van EK, et al. Osteogenic potential of graphene coated titanium is independent of transfer technique [J]. *Materialia*, 2020, 9: 100604. doi: 10.1016/j.mta.2020.100604.
- [42] Chen S, He T, Zhong Y, et al. Roles of focal adhesion proteins in skeleton and diseases[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(3): 998-1013. doi: 10.1016/j.apsb.2022.09.020.
- [43] Zhang X, Ding Z, Ma G, et al. A high-resolution ternary model demonstrates how PEGylated 2D nanomaterial stimulates integrin  $\alpha$ v  $\beta$ 8 on cell membrane[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(11): e2004506. doi: 10.1002/advs.202004506.
- [44] Xie H, Cao T, Franco-Obregón A, et al. Graphene-induced osteogenic differentiation is mediated by the integrin/FAK axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): e574. doi: 10.3390/ijms20030574.
- [45] Lee J, Manoharan V, Cheung L, et al. Nanoparticle-based hybrid scaffolds for deciphering the role of multimodal cues in cardiac tissue engineering[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(11): 12525-12539. doi: 10.1021/acsnano.9b03050.
- [46] Pajarinen J, Lin T, Gibon E, et al. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing[J]. *Biomaterials*, 2019, 196: 80-89. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.12.025.
- [47] Yang S, Wang N, Ma Y, et al. Immunomodulatory effects and mechanisms of distraction osteogenesis[J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 4. doi: 10.1038/s41368-021-00156-y.
- [48] Li Q, Shen A, Wang Z. Enhanced osteogenic differentiation of BMSCs and M2-phenotype polarization of macrophages on a titanium surface modified with graphene oxide for potential implant applications[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(28): 16537-16550. doi: 10.1039/C9RA10563H.
- [49] Su J, Du Z, Xiao L, et al. Graphene oxide coated titanium surfaces with osteoimmunomodulatory role to enhance osteogenesis[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 113: 110983. doi: 10.1016/j.msec.2020.110983.
- [50] Qian W, Qiu J, Liu X. Minocycline hydrochloride-loaded graphene oxide films on implant abutments for peri-implantitis treatment in beagle dogs[J]. *J Periodontol*, 2020, 91(6): 792-799. doi: 10.1002/jper.19-0285.
- [51] Jeong JO, Jeong SI, Lim YM, et al. Effective BMP-2 release and mineralization on a graphene oxide/polyvinylpyrrolidone hydrogel forming poly ( $\epsilon$ -caprolactone) nanofibrous scaffolds[J]. *Materials (Basel)*, 2022, 15(23): 8642. doi: 10.3390/ma15238642.
- [52] Liu F, Xue L, Xu L, et al. Preparation and characterization of bovine serum albumin nanoparticles modified by poly-L-lysine functionalized graphene oxide for BMP-2 delivery[J]. *Materials & Design*, 2022, 215: 110479. doi: 10.1016/j.matdes.2022.110479.
- [53] Liu J, Li C, Brans T, et al. Surface functionalization with polyethylene glycol and polyethyleneimine improves the performance of graphene-based materials for safe and efficient intracellular delivery by laser-induced photoporation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): e1540. doi: 10.3390/ijms21041540.
- [54] Saberi A, Bakhsheshi-Rad H R, Karamian E, et al. Magnesium-graphene nano-platelet composites: corrosion behavior, mechanical and biological properties[J]. *J Alloy Compd*, 2020, 821: 153379. doi: 10.1016/j.jallcom.2019.153379.
- [55] Chen Y, Zheng Z, Zhou R, et al. Developing a strontium-releasing graphene oxide-/collagen-based organic-inorganic nanobiocomposite for large bone defect regeneration via MAPK signaling pathway[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(17): 15986-15997. doi: 10.1021/acscami.8b22606.
- [56] Yang Y, Li M, Zhou B, et al. Novel therapeutic strategy for bacteria-contaminated bone defects: reconstruction with multi-biofunctional GO/Cu-incorporated 3D scaffolds[J]. *Advanced Therapeutics*, 2022, 5(7): 2200043. doi: 10.1002/adtp.202200043.
- [57] Zhou J, Li Y, He J, et al. ROS scavenging graphene-based hydrogel enhances type H vessel formation and vascularized bone regeneration via ZEB1/Notch1 mediation[J]. *Macromol Biosci*, 2023, 23(4): e2200502. doi: 10.1002/mabi.202200502.
- [58] Liu W, Luo H, Wei Q, et al. Electrochemically derived nanographene oxide activates endothelial tip cells and promotes angiogenesis by binding endogenous lysophosphatidic acid[J]. *Bioact Mater*, 2022, 9: 92-104. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.07.007.



- [59] Zhang W, Chang Q, Xu L, et al. Graphene oxide-copper nanocomposite-coated porous CaP scaffold for vascularized bone regeneration via activation of hif-1 $\alpha$ [J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(11): 1299-1309. doi: 10.1002/adhm.201500824.
- [60] Dou C, Ding N, Luo F, et al. Graphene-based microRNA transfection blocks preosteoclast fusion to increase bone formation and vascularization[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(15): e2102286. doi: 10.1002/advs.202102286.
- [61] Zhao C, Zhang L, Wu H, et al. Reactive oxygen species (ROS) dependent antibacterial effects of graphene oxide coatings[J]. *Dig J Nanomater Bios*, 2022, 17: 481-489. doi: 10.15251/DJNB.2022.172.481.
- [62] Tu Y, Lv M, Xiu P, et al. Destructive extraction of phospholipids from *Escherichia coli* membranes by graphene nanosheets[J]. *Nat Nanotechnol*, 2013, 8(8): 594-601. doi: 10.1038/nnano.2013.125.
- [63] Park L, Kim HS, Jang W, et al. Antibacterial evaluation of zirconia coated with plasma-based graphene oxide with photothermal properties[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8888. doi: 10.3390/ijms24108888.
- [64] Romero MP, Marangoni VS, de Faria CG, et al. Graphene oxide mediated broad-spectrum antibacterial based on bimodal action of photodynamic and photothermal effects[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2995. doi: 10.3389/fmicb.2019.02995.
- [65] Zhang Z, Wang Y, Teng W, et al. An orthobiologics-free strategy for synergistic photocatalytic antibacterial and osseointegration[J]. *Biomaterials*, 2021, 274: 120853. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120853.
- [66] Zhu J, Qi Z, Zheng C, et al. Enhanced cell proliferation and osteogenesis differentiation through a combined treatment of poly-L-lysine-coated PLGA/graphene oxide hybrid fiber matrices and electrical stimulation[J]. *J Nanomater*, 2020, 2020: 5892506. doi: 10.1155/2020/5892506.
- [67] Pathmanapan S, Periyathambi P, Anandasadagopan SK. Fibrin hydrogel incorporated with graphene oxide functionalized nanocomposite scaffolds for bone repair - *in vitro* and *in vivo* study[J]. *Nanomedicine*, 2020, 29: 102251. doi: 10.1016/j.nano.2020.102251.
- [68] Wang P, Yu T, Lv Q, et al. Fabrication of hydroxyapatite/hydrophilic graphene composites and their modulation to cell behavior toward bone reconstruction engineering[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 173: 512-520. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.10.027.
- [69] Li X, Chen J, Xu Z, et al. Osteoblastic differentiation of stem cells induced by graphene oxide-hydroxyapatite-alginate hydrogel composites and construction of tissue-engineered bone[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2020, 31(12): 125. doi: 10.1007/s10856-020-06467-6.
- [70] Cha C, Shin SR, Gao X, et al. Controlling mechanical properties of cell-laden hydrogels by covalent incorporation of graphene oxide[J]. *Small*, 2014, 10(3): 514-523. doi: 10.1002/sml.201302182.
- [71] Kosowska K, Domalik-Pyzik P, Sekuła-Stryjewska M, et al. Gradient chitosan hydrogels modified with graphene derivatives and hydroxyapatite: physiochemical properties and initial cytocompatibility evaluation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): e4888. doi: 10.3390/ijms21144888.
- [72] Oh JY, Kim YS, Jung Y, et al. Preparation and exceptional mechanical properties of bone-mimicking size-tuned graphene oxide@carbon nanotube hybrid paper[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(2): 2184-2192. doi: 10.1021/acsnano.5b06719.
- [73] Li Y, Xu X, Liu X, et al. Photoelectrons mediating angiogenesis and immunotherapy through heterojunction film for noninvasive disinfection[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(17): 2000023. doi: 10.1002/advs.202000023.
- [74] Xiong XB, Liu C, Ni XY, et al. Polyvinyl alcohol/graphene oxide interlayer for enhancing adhesive performance of HA coating on C/C composites prepared by hydrothermal electrodeposition/hydrothermal treatment[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(50): 55710-55722. doi: 10.1021/acsaami.0c17649.

(编辑 周春华, 罗燕鸿)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons

Attribution 4.0 International License.

Copyright © 2024 by Editorial Department of Journal of

Prevention and Treatment for Stomatological Diseases



官网