

磁响应纳米材料在骨组织工程中的应用

苏之文, 吴德光, 李东泰, 吴友辉(综述), 于 博(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81974323)

作者单位: 510280 广州,南方医科大学附属珠江医院创伤骨科
作者简介: 苏之文,在读博士研究生,研究方向:生物材料与骨组织工程研究。E-mail:390142120@qq.com
通信作者: 于 博,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:骨材料科学与骨组织工程支架的相关研究。E-mail:gzyubo@163.com

[摘要] 生物材料作为骨组织替代物为治疗骨缺损或骨折不愈合提供了新的思路。传统纳米材料具有损伤细胞黏附、细胞毒性强等缺点。制备高效、毒性低的生物材料成为了目前组织工程领域的研究热点。磁性纳米粒子为骨再生提供磁力刺激,电磁场作为一种非侵入性物理疗法促进骨修复,两者结合制备的磁响应纳米材料在生物医学领域得到了广泛的研究和应用。该文对磁响应纳米材料的制备、分类及在骨组织工程中的应用作一综述。

[关键词] 磁性纳米粒子; 磁响应纳米材料; 骨缺损; 骨再生; 骨组织工程
[中图分类号] R 68 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)06-0557-06
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.06.19

Application of magnetic responsive nanomaterials in bone tissue engineering SU Zhi-wen, WU De-guang, LI Dong-tai, et al. Department of Orthopaedic Trauma, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

[Abstract] As bone tissue substitutes, biomaterials provide a new idea for the treatment of bone defects or fracture nonunion. However, conventional nanomaterials have the disadvantages of damaging cell adhesion and strong cytotoxicity. Thus, the preparation of biomaterials with high efficiency and low toxicity has become a current research hotspot in the field of tissue engineering. Magnetic nanoparticles can provide magnetic stimulation for bone regeneration, and the electromagnetic field is a kind of non-invasive physical therapy to promote bone repair. The magnetic responsive nanomaterials prepared by the combination of the magnetic nanoparticles and the electromagnetic field have been widely studied and applied in the biomedical field. In this paper, the preparation, classification and application of magnetic responsive nanomaterials in bone tissue engineering are reviewed.

[Key words] Magnetic nanoparticle; Magnetic responsive nanomaterial; Bone defect; Bone regeneration; Bone tissue engineering

骨组织是人体的重要组成部分,具有保护器官、维持电解质平衡、自我修复的功能^[1]。高能量创伤、软组织缺损、骨膜剥离、感染或肿瘤切除等均可造成严重的骨缺损或骨折不愈合^[2]。目前常见的治疗有自体骨及异体骨移植、诱导膜技术、Ilizarov 技术等^[3-4]。传统治疗方式存在自体骨数量有限、免疫排斥、疾病传播、感染、重建期长等问题^[5-7]。骨组织工程利用工程学与生命科学的原理,通过结合生物活性分子、细胞、生物材料构建仿生支架充当骨替代物,修复骨缺损,是未来临床治疗骨缺损和骨折不愈合的新方法。磁性纳米粒子(magnetic nanoparticles, MNPs)是

一种新型的纳米材料,除具有传统纳米材料的优点外,还有特殊的磁响应性及超顺磁性,可受外磁场调控。磁响应纳米材料结合了 MNPs 与其他纳米材料的特性,弥补了单一纳米材料的不足,提升了纳米材料的综合性能,在骨组织工程中有巨大的研究空间及应用前景。本文通过对比传统纳米材料,总结了 MNPs 的优点、制备方法及分类,就磁响应纳米材料在骨组织工程中的应用现状和发展前景作一综述。

1 磁响应纳米材料的优点与应用现状

组织工程概念的提出为临界尺寸的骨缺损修复提供了新的思路与方法。骨缺损超出临界范围时,骨

缺损常难以自我愈合。生物支架材料的植入不仅为骨缺损提供力学支撑,还能引导骨组织再生。虽然传统的纳米材料具有良好的机械性能,能够促进骨组织及周围骨生长最终降解并被新生骨取代,但是会损伤细胞黏附、增强细胞毒性。磁响应纳米材料是由 MNPs 与其他纳米材料复合而成,受电磁场影响,已被广泛应用于骨组织工程、药物及基因传递、磁共振成像、磁热疗、生物传感器、组织修复等多个领域^[8-13]。

1.1 体积小,表面易于修饰,可有效结合细胞及化学分子等物质 磁响应纳米材料具有体积小、比表面积大、化学物理状态不稳定、易氧化团聚、摄取效率低、无法有效标记细胞等特点。Shelat 等^[14]利用精氨酸和组氨酸共同修饰 Fe_3O_4 纳米粒,并发现其毒性最小、摄取率较高且能进行体外 MRI 成像。因此,通过表面修饰来提高 MNPs 稳定性和摄取率也是目前较为常见的改性方法。

1.2 具有超顺磁性,可被外界电磁场调控,成像信号强 与传统纳米材料相比,MNPs 在没有外磁场时,不会表现出磁性;当外磁场存在时,容易磁化,感生出与磁场同方向的磁化强度;当去除外磁场时,磁性很快就会消失。Gervits 等^[15]证明氧化铁纳米粒是有效的磁共振造影剂,并探究不同表面修饰的氧化铁纳米粒的磁性差异。

2 MNPs 的制备

不同的 MNPs 制备方法、条件等可以调控其理化性质,较为精确地控制复杂的纳米结构,提高制备的精度和可重复性。目前较为常见的 MNPs 制备方法主要为共沉淀法、水热合成法、溶剂热法、溶胶-凝胶合成法、多元醇溶剂法和热解法等。Rasouli 等^[16]通过水热合成法制备具有核壳结构的 Fe_3O_4 /金纳米粒用于药物递送。Marycz 等^[17]利用溶胶-凝胶合成法成功制备具有抗炎、成骨等作用的 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米粒子。不同的制备方法特点各异,根据设计选择合适的制备方法,不断地改进和完善,调控 MNPs 的理化性质,体现不一样的效果,丰富其在骨组织工程中的应用。

3 磁响应纳米材料分类

根据选择基底不同,磁响应纳米材料的基底主要有金属、陶瓷及聚合物。金属或合金纳米颗粒具有独特的物理化学性能,除了铁外,常用的还有金、银、钛、钴铬合金等。Ansari 等^[18]成功合成具有良好的细胞相容性、体外降解性、抑菌活性及矿化能力的超顺磁性纳米结构的 CuZnMg 混合尖晶石铁氧体。陶瓷材料中金属氧化物、磷酸钙和玻璃陶瓷较为常见,而聚合物是

由重复的结构连接而成的高分子量化合物,加入 MNPs 可让陶瓷、聚合物具有磁响应性能。Cojocar 等^[19]采用共沉淀法制备具有良好生物相容性的以聚合物、磷酸钙、MNPs 为基础的磁响应纳米复合材料。材料基底的选择没有统一标准,通过不断改进,改善 MNPs 的稳定性、分散程度及理化性质等,最终提高细胞生物相容性,促进细胞黏附、增殖与成骨分化能力。

4 磁响应纳米材料在骨组织工程中的应用

4.1 磁响应纳米材料的生物安全性 有研究表明,生物材料的理化性质如大小、形状、纯度及表面电荷等对生物安全性起重要作用。Rafiepour 等^[20]通过对比磁性氧化铁微粒 ($>5\ \mu\text{m}$) 与磁性氧化铁纳米粒 ($<100\ \text{nm}$) 发现纳米结构更有利于细胞吞噬,但比微粒具有更大的毒性。低浓度时,MNPs 经过正常代谢途径从体内排出,当纳米粒浓度暴露 $>50\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 和时间 $>24\ \text{h}$ 时,细胞活性降低,活性氧增加,细胞膜电位降低,导致细胞凋亡。目前,MNPs 表面易于修饰,其制备工艺成熟,且理化性质易于调控,因此在其应用过程中,大大降低细胞毒性。Zhang 等^[21]利用氧化石墨烯修饰 Fe_3O_4 纳米粒,发现其能降低活性氧含量,提高干细胞活性。然而经过表面修饰后并非都能降低细胞毒性,Královce 等^[22]制备出疏基化二氧化硅包覆的 Fe_3O_4 破坏肌动蛋白微丝和细胞骨架,降低细胞黏附水平。这表明磁响应纳米材料用作医疗时,需要彻底了解其细胞毒性及对细胞行为的影响。

4.2 磁响应纳米材料与外磁场反应 研究发现不同强度的磁场作用于骨细胞所带来的生物学效应不一,500 nT 的亚磁场抑制连接蛋白 43 基因的表达,阻止了细胞间的信号传递,显著促进破骨细胞的形成^[23]。16T 的强磁场促进骨细胞的增殖,抑制破骨细胞的生成。周延峰等^[24]为探究不同频率的电磁场对骨密度的影响,将大鼠予以 90 min/d 的 1.8 mT 正弦交变电磁场干预,发现 15 Hz、45 Hz 的电磁场能通过促进成骨活动相关因子的表达,显著提升骨密度。综上所述,通过调节磁场强度及频率等特性可以促进细胞增殖分化、黏附迁移、影响细胞膜及细胞形态、基因表达等,从而促进骨修复,加速骨愈合。由于电磁场的参数可调,影响因素有差异,导致各作用的产生机制不同。电磁场作为一种非侵入的物理疗法,与磁响应纳米材料结合,在骨组织工程中拥有更广阔的应用前景。

4.3 磁响应纳米材料参与干细胞移植 近年来,除支架和活性分子外,干细胞因具有分化、刺激组织修

复等特性,成为种子细胞。然而,骨缺损部位的不稳定环境及干细胞移植后的存活率低等问题,导致干细胞应用受限,因此需要监测体内干细胞移植后的排斥反应与细胞状态。磁粒子成像(magnetic particle imaging, MPI)是一种新兴的分子成像技术,可以无创检测和量化体内铁氧化物标记细胞。Wang 等^[25]设计一种边长为 22 nm 的立方氧化铁纳米粒,磁化强度大、矫顽力小、细胞摄取率高、具有 MPI 的高灵敏度和分辨率,能实时、长期监测移植后的干细胞。Nejadnik 等^[26]利用 MPI 成功检测并定量体内的氧化铁纳米粒标记的干细胞。综上所述,磁响应纳米材料作为干细胞移植后的监测工具,通过不断改进,为临床应用提供新的预测。

4.4 磁响应纳米材料递送成骨活性分子 将载药 MNPs 预加载到支架上,通过磁场控制 MNPs 实现药物的靶向传递与控释,同时提高药物疗效并延长作用时间,降低全身毒性。此外可通过对磁响应纳米材料的修饰及分子结合,提高其生物相容性及特定靶点。Li 等^[27]成功制备负载姜黄素、超顺磁性氧化铁纳米粒的唑来膦酸固定的聚乳酸-乙醇酸纳米粒,具有骨和磁双靶向,抑制核因子- κ B 信号通路的激活,阻止破骨细胞形成和纳米粒诱导的骨溶解。Guo 等^[28]利用阿伦磷酸钠修饰聚乳酸-乙醇酸基底,负载雌二醇及 Fe_3O_4 纳米粒,在外磁场作用下,具有骨靶向及控制释放能力,改善骨丢失,提高骨强度,促进新骨形成。总之, MNPs 是一种有效的驱动器,外磁场是一种开关,一起以非侵入和远程方式靶向传递并控制药物释放,促进骨形成。靶向药物运输将活性分子运输至目的部位,不会增加健康组织中的浓度,具有定位准确、毒副作用小、针对性强的优点,可能成为新的治疗手段。

4.5 磁响应纳米材料递送成骨相关基因 传统常用的基因载体有病毒类与非病毒类载体。病毒类载体容量小、高成本,具有致癌与感染风险,而非病毒类载体具有转染效率高、细胞毒性大、溶解性差、需改性或功能化修饰等特点。磁转染是将目的基因与 MNPs 结合形成磁性复合物,能缩短转染时间,提高转染效率和细胞活力,可在电磁场影响下靶向传递,相比病毒类载体更为安全且不会破坏细胞膜。Brett 等^[29]利用编码 Bcl-2 基因和绿色荧光蛋白质粒、聚 β -氨基酸、聚乙烯亚胺包裹 MNPs,在电磁场作用下高效转染脂肪干细胞,上调 Bcl-2 的表达,促进体内骨再生。Rohiwal 等^[30]证明聚乙烯亚胺修饰的 MNPs 是一种有较好前景的传递系统,能提高基因编辑的安全性和

实用性。根据目前的研究,磁响应纳米材料无论作为转染试剂还是基因载体,提高了转染的效率及可控性。但是基因搭载的磁响应纳米材料研究更多用于体外阶段,而且制备复杂,因而导致应用受限。

4.6 磁响应纳米材料调控免疫微环境 巨噬细胞在骨组织的微环境中起到了重要的调控作用。当生物支架进入体内,机体免疫系统通过 Toll 样受体的识别促进骨髓来源的巨噬细胞在早期分化为 M1 型巨噬细胞并分泌炎症细胞因子启动炎症反应。随后, M2 型巨噬细胞分泌相关细胞因子,参与免疫调节及组织修复过程。Chen 等^[31]发现聚乙二醇包覆的超顺磁性氧化铁纳米粒能通过调节 Toll 样受体 4 以浓度依赖的方式抑制脂多糖诱导的早期炎症反应。随着时间推移,机体逐渐从非特异性免疫转为特异性免疫,细胞间通过直接或间接接触分泌细胞因子、生长因子、趋化因子等调节宿主反应。当组织受损部位的巨噬细胞激活,持续的炎症反应导致巨噬细胞融合,血管开始增生,免疫细胞的分泌不断促使组织修复。Wang 等^[32]将磁性 M 型六角形铁氧体纳米粒植入羟基磷灰石/壳聚糖支架中,招募内源性干细胞,掺入镭后可促进 M2 型巨噬细胞极化,调节宿主-支架免疫反应,并促进成骨分化。

4.7 磁响应纳米材料促进新生血管形成 血管内皮细胞迁移、增殖后形成的血管网格系统,能将营养物质运输到骨缺损部位中从而促进骨组织愈合。细胞因子疗法是促进血管再生有效的策略,但细胞因子半衰期短且在体内易于降解和失活。Wu 等^[33]发现联合 Fe_3O_4 纳米粒及静磁场的骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)来源的新型外泌体能够通过上调 miR-1206a 显著促进成骨和新生血管形成。此外, Filippi 等^[34]将 MNPs 掺入到聚乙二醇水凝胶中,在静磁场刺激下,促进血管相关基因的表达、骨修复及新生血管形成。此外,有研究提出细胞片技术在多重因素的影响下对血管生成具有正向作用。Silva 等^[35]利用 Fe_3O_4 纳米粒、人脐静脉内皮细胞及脂肪干细胞共同构建磁响应细胞膜片,促进 3D 细胞结构的成骨及新生血管形成。磁响应纳米材料可从本身的理化性质、与微量元素的结合、细胞因子的负载机仿生人工骨膜等方面促进新生血管形成,同时,由于磁响应特性,使细胞产生的机械形变对血管生成产生正向作用,使磁响应材料在临床应用有较好的前景。

4.8 磁响应纳米材料促进骨修复 目前组织工程存在的问题主要是细胞大多数在于材料的表面,很难进

入支架中心。近年来,有观点提出利用外部磁场促进细胞迁移至三维支架的中心。Li 等^[36]研究 Fe₃O₄/聚多巴胺复合纳米粒,促进细胞因子及相关蛋白表达,在没有电磁场作用下能促进间充质干细胞迁移。Xia 等^[37]将氧化铁纳米粒加入到磷酸钙骨水泥中,观察 Wnt/ β -catenin 的激活,显著促进牙髓干细胞的黏附、成骨分化和矿物合成。随着对生物支架材料结构的研究,为了避免细胞利用率低的问题,有研究提出基于无支架细胞膜片的技术,能保留丰富的细胞外基质,避免细胞丢失,提高细胞利用率,形成良好的三维结构。细胞膜片的制备技术丰富,由于 MNPs 具

有良好的分离能力及超顺磁性,通过 MNPs 制备多细胞膜片对骨组织工程中生物支架材料的研发提供了新的思路。Santos 等^[38]首次使用 MNPs 标记的 MC3T3-E1 和脂肪干细胞在磁力作用下制备分层无支架的异型磁响应细胞膜片,使用 MNPs 标记的脂肪干细胞制备同型磁响应细胞膜片,发现 21 d 后在无成骨诱导因子的作用时也能具有较高的成骨基因水平和体外矿化能力,且异型高于同型磁响应细胞膜片。磁响应纳米材料的生物安全性及促进组织修复的实验时间脉络见表 1。

表 1 磁响应纳米材料的生物安全性及促进组织修复的实验时间脉络表

年 份	作者	材料	结论	应用
2019 年	Li 等 ^[36]	Fe ₃ O ₄ /聚多巴胺复合纳米粒	促进 BMSCs 的增殖和迁移能力,并促进血管内皮生长因子的分泌	对细胞没有负面影响,能促进细胞的增殖和迁移,具有潜在的临床疗效
2019 年	Xia 等 ^[37]	将氧化铁纳米粒加入到磷酸钙骨水泥中	显著促进干细胞的扩散、成骨分化和骨矿物质的合成	有望提高骨再生治疗
2019 年	Rafieepour 等 ^[20]	磁性氧化铁微粒(>5 μ m)与磁性氧化铁纳米粒(<100 nm)	纳米结构更有利于细胞的吞噬,但比微粒具有更大的毒性;纳米粒浓度暴露 >50 μ g/ml 和暴露时间 >24 h 时细胞逐渐凋亡	考虑到磁性氧化铁纳米粒的毒性,如应用于临床或研究中,必须采取彻底的预防控制措施
2019 年	Filippi 等 ^[34]	将 MNPs 掺入到聚乙二醇水凝胶中	磁驱动能增强细胞代谢,促进血管相关基因的表达、骨修复及新生血管形成	MNPs 在外磁场作用下产生运动,在体外对细胞进行预处理,可激发其成骨及血管形成潜力
2020 年	Santos 等 ^[38]	MNPs 标记的 MC3T3-E1 和脂肪干细胞在磁力作用下制备磁响应细胞膜片	经过 21 d 共培养后异型磁响应细胞膜片在有成骨诱导因子存在时均具有优秀的成骨效应且强于同型	异型磁响应细胞膜片的制备为生物材料的研发提供了新的思路,是一种无支架的分层磁响应细胞膜片
2020 年	Zhang 等 ^[21]	利用氧化石墨烯修饰 Fe ₃ O ₄ 纳米粒	修饰过后的 Fe ₃ O ₄ 纳米粒能降低活性氧含量,提高干细胞活性	对 MNPs 的表面修饰有利于减弱细胞毒性,提高生物安全性
2020 年	Královec 等 ^[22]	疏基化二氧化硅包覆的 Fe ₃ O ₄	破坏肌动蛋白微丝和细胞骨架,降低细胞黏附水平	应用中需对 MNPs 进行毒性检测
2020 年	Silva 等 ^[35]	利用 Fe ₃ O ₄ 纳米粒、人脐静脉内皮细胞及脂肪干细胞共同构建磁响应细胞片	协同促进骨再生,异型磁响应细胞膜片比同型磁响应细胞膜片成骨及成血管能力更强	适用于骨组织工程
2021 年	Wu 等 ^[33]	新型磁性外泌体	50 μ g/ml 的 Fe ₃ O ₄ 纳米粒,100 mT 的静磁场作用于 BMSCs 分泌的外泌体上调 miR-1260a 促进骨再生及血管生成	促进治疗效果,加速骨愈合

5 结语

目前关于磁响应纳米材料与电磁场在骨组织工程中的研究众多,但仍未找到最优解决方案。磁响应纳米材料的制备与结构决定了最终材料的性能及应用。理想的生物材料需要良好的体内降解性能,现阶段只能通过制备时预先设定,无法根据骨愈合的实际情况决定降解速率,影响骨修复。近年来在体内实验部分多数以鼠类为主,所得的数据对于磁响应纳米材料应用于大型动物或者人体的参考价值不足,需要放大数倍才能感应,可能伴随出现更多的安全性问题,仍需要更长时间监测,同时缺少电磁场及磁响应纳米材料在体内的远期研究。如何优化其

制备,调控其降解,实现在体内的应用及远期监测,这也是未来众多学者需探索的问题。如今电磁场与磁响应纳米材料在骨组织工程中研究增多,潜在机制尚不明确,需进一步研究和探讨。磁响应纳米材料更多应用于创伤、肿瘤、骨感染、骨膜剥离等原因造成的严重的骨缺损或骨折不愈合。除此之外,还可用于肿瘤的诊断、监测及治疗。通过直接注射或者静脉注射将 MNPs 植入肿瘤部位,利用磁性产热,导致细胞凋亡。目前磁响应纳米材料仍然处于研究当中,尚未发现用于临床。但是磁响应纳米材料的独特性质加速了其在骨组织工程中的应用,为临界尺寸的骨缺损修复提供了新的思路。

参考文献

- [1] Bloomfield SA, Martinez DA, Boudreaux RD, et al. Microgravity stress: bone and connective tissue[J]. *Compr Physiol*, 2016,6(2): 645–686.
- [2] Nauth A, Schemitsch E, Norris B, et al. Critical-size bone defects: is there a consensus for diagnosis and treatment? [J]. *J Orthop Trauma*, 2018,32 Suppl 1:S7–S11.
- [3] 李真, 凌建生, 王鹏儒, 等. Ilizarov 胫骨横向骨搬运技术联合介入方法治疗糖尿病足严重下肢动脉血管病变的疗效分析[J]. *中国临床新医学*, 2020,13(11):1108–1112.
- [4] Mauffrey C, Barlow BT, Smith W. Management of segmental bone defects [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2015,23(3):143–153.
- [5] Zimmermann G, Moghaddam A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes[J]. *Injury*, 2011,42 Suppl 2:S16–S21.
- [6] Azi ML, Teixeira AAA, Cotias RB, et al. Induced-membrane technique in the management of posttraumatic bone defects [J]. *JBJS Essent Surg Tech*, 2019,9(2):e22.
- [7] Liu Y, Yushan M, Liu Z, et al. Treatment of diaphyseal forearm defects caused by infection using Ilizarov segmental bone transport technique [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021,22(1):36.
- [8] Aliabadi M, Shagholani H, Yunessnia Lehi A. Synthesis of a novel biocompatible nanocomposite of graphene oxide and magnetic nanoparticles for drug delivery[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017,98:287–291.
- [9] Jabalera Y, Fernández-Vivas A, Iglesias GR, et al. Magnetoliposomes of mixed biomimetic and inorganic magnetic nanoparticles as enhanced hyperthermia agents [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019,183:110435.
- [10] Li X, Wei J, Aifantis KE, et al. Current investigations into magnetic nanoparticles for biomedical applications[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2016,104(5):1285–1296.
- [11] Singh A, Jain S, Sahoo SK. Magnetic nanoparticles for amalgamation of magnetic hyperthermia and chemotherapy: an approach towards enhanced attenuation of tumor[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020,110:110695.
- [12] Vosen S, Rieck S, Heidsieck A, et al. Vascular repair by circumferential cell therapy using magnetic nanoparticles and tailored magnets [J]. *ACS Nano*, 2016,10(1):369–376.
- [13] Xianyu Y, Dong Y, Zhang Z, et al. Gd^{3+} -nanoparticle-enhanced multivalent biosensing that combines magnetic relaxation switching and magnetic separation[J]. *Biosens Bioelectron*, 2020,155:112106.
- [14] Shelat R, Bhatt LK, Khanna A, et al. A comprehensive toxicity evaluation of novel amino acid-modified magnetic ferrofluids for magnetic resonance imaging[J]. *Amino Acids*, 2019,51(6):929–943.
- [15] Gervits NE, Gippius AA, Tkachev AV, et al. Magnetic properties of biofunctionalized iron oxide nanoparticles as magnetic resonance imaging contrast agents[J]. *Beilstein J Nanotechnol*, 2019,10:1964–1972.
- [16] Rasouli E, Basirun WJ, Johan MR, et al. Facile and greener hydrothermal honey-based synthesis of Fe_3O_4 /Au core/shell nanoparticles for drug delivery applications[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(4):6624–6631.
- [17] Marycz K, Sobierajska P, Roecken M, et al. Iron oxides nanoparticles (IOs) exposed to magnetic field promote expression of osteogenic markers in osteoblasts through integrin α -3 (INT α -3) activation, inhibits osteoclasts activity and exerts anti-inflammatory action [J]. *J Nanobiotechnology*, 2020,18(1):33.
- [18] Ansari M, Bigham A, Ahangar HA. Super-paramagnetic nanostructured CuZnMg mixed spinel ferrite for bone tissue regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019,105:110084.
- [19] Cojocaru FD, Balan V, Popa MI, et al. Biopolymers-calcium phosphates composites with inclusions of magnetic nanoparticles for bone tissue engineering[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019,125:612–620.
- [20] Rafieepour A, Azari MR, Peirovi H, et al. Investigation of the effect of magnetite iron oxide particles size on cytotoxicity in A₅₄₉ cell line [J]. *Toxicol Ind Health*, 2019,35(11-12):703–713.
- [21] Zhang H, Li S, Liu Y, et al. Fe_3O_4 @GO magnetic nanocomposites protect mesenchymal stem cells and promote osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Biomater Sci*, 2020,8(21):5984–5993.
- [22] Kráľovec K, Melounková L, Slovák M, et al. Disruption of cell adhesion and cytoskeletal networks by thiol-functionalized silica-coated iron oxide nanoparticles[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(24):9350.
- [23] 廖钟财, 杨建成, 吕欢欢, 等. 骨细胞 MLO-Y4 在不同强度静磁场下的生物学效应[J]. *航天医学与医学工程*, 2019,32(4):283–290.
- [24] 周延峰, 李雪雁, 李文苑, 等. 1.8mT 不同频率正弦交变电磁场对青年大鼠骨密度及骨形态计量的影响比较[J]. *生物工程学报*, 2017,33(7):1158–1167.
- [25] Wang Q, Ma X, Liao H, et al. Artificially engineered cubic iron oxide nanoparticle as a high-performance magnetic particle imaging tracer for stem cell tracking[J]. *ACS Nano*, 2020,14(2):2053–2062.
- [26] Nejadnik H, Pandit P, Lenkov O, et al. Ferumoxylol can be used for quantitative magnetic particle imaging of transplanted stem cells[J]. *Mol Imaging Biol*, 2019,21(3):465–472.
- [27] Li J, Niu C, Jiang Z, et al. Targeted delivery of curcumin to polyethylene-induced osteolysis by magnetically guided zoledronate-anchored poly lactic-co-glycolic acid nanoparticles via repressing NF- κ B signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:600156.
- [28] Guo Y, Liu Y, Shi C, et al. Remote-controllable bone-targeted delivery of estradiol for the treatment of ovariectomy-induced osteoporosis in rats[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021,19(1):248.
- [29] Brett E, Zielins ER, Luan A, et al. Magnetic nanoparticle-based upregulation of B-cell lymphoma 2 enhances bone regeneration[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017,6(1):151–160.
- [30] Rohiwal SS, Dvorakova N, Klima J, et al. Polyethylenimine based magnetic nanoparticles mediated non-viral CRISPR/Cas9 system for genome editing[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):4619.
- [31] Chen Y, Zeng Z, Ying H, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles attenuate lipopolysaccharide-induced inflammatory responses through modulation of Toll-like receptor 4 expression[J]. *J Appl Toxicol*, 2020,40(8):1067–1075.
- [32] Wang Q, Tang Y, Ke Q, et al. Magnetic lanthanum-doped hydroxyapatite/chitosan scaffolds with endogenous stem cell-recruiting and immu-

nomodulatory properties for bone regeneration[J]. J Mater Chem B, 2020,8(24):5280-5292.

[33] Wu D, Chang X, Tian J, et al. Bone mesenchymal stem cells stimulation by magnetic nanoparticles and a static magnetic field; release of exosomal miR-1260a improves osteogenesis and angiogenesis[J]. J Nanobiotechnology, 2021,19(1):209.

[34] Filippi M, Dasen B, Guerrero J, et al. Magnetic nanocomposite hydrogels and static magnetic field stimulate the osteoblastic and vasculogenic profile of adipose-derived cells[J]. Biomaterials, 2019,223:119468.

[35] Silva AS, Santos LF, Mendes MC, et al. Multi-layer pre-vascularized magnetic cell sheets for bone regeneration[J]. Biomaterials, 2020, 231:119664.

[36] Li X, Wei Z, Lv H, et al. Iron oxide nanoparticles promote the migration of mesenchymal stem cells to injury sites[J]. Int J Nanomedicine, 2019,14:573-589.

[37] Xia Y, Guo Y, Yang Z, et al. Iron oxide nanoparticle-calcium phosphate cement enhanced the osteogenic activities of stem cells through WNT/ β -catenin signaling[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 104:109955.

[38] Santos LF, Sofia Silva A, Mano JF. Complex-shaped magnetic 3D cell-based structures for tissue engineering[J]. Acta Biomater, 2020, 118:18-31.

[收稿日期 2022-03-16][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式
苏之文,吴德光,李东泰,等. 磁响应纳米材料在骨组织工程中的应用[J]. 中国临床新医学, 2022,15(6):557-562.

新进展综述

miR-155 对变应性鼻炎患者 ILC2 转录因子 GATA3 调控作用的研究进展

黄雪颖, 李荣荣, 张少杰, 唐凤珠(综述), 瞿申红(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81960816)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈科(黄雪颖,李荣荣,张少杰,唐凤珠,瞿申红); 530021 南宁,广西医科大学研究生院(黄雪颖)

作者简介: 黄雪颖,在读硕士研究生,研究方向:变应性鼻炎发病机制的基础研究。E-mail:594477097@qq.com

通信作者: 瞿申红,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:变应性鼻炎发病机制的基础研究、耳鼻咽喉科疾病及侧颅底疾病临床研究。E-mail:qshdoctor@163.com

[摘要] II型固有免疫细胞(ILC2)受刺激后可产生Th2型细胞因子,促进变应性鼻炎(AR)迟发相反应。miR-155在免疫系统的发育、免疫细胞的成熟分化以及维持免疫功能中都发挥至关重要的作用。GATA结合蛋白3(GATA3)是能够促进ILC2发育成熟的转录因子,而在肿瘤研究中,GATA3是miR-155的靶基因。该文对参与AR鼻黏膜中的ILC2转录因子GATA3及可干扰其表达的miR-155作一综述。

[关键词] 变应性鼻炎; II型固有免疫细胞; GATA结合蛋白3; microRNA-155

[中图分类号] R 765.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)06-0562-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.06.20

Research progress in the regulation of miR-155 on the transcription factor GATA3 of ILC2 in allergic rhinitis patients HUANG Xue-ying, LI Rong-rong, ZHANG Shao-jie, et al. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China; Graduate School, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] Type II innate lymphoid cells(ILC2) are stimulated to produce T-helper lymphocyte type 2(Th2) cytokines, which promote late phase reaction in allergic rhinitis(AR). Micro ribonucleic acid-155(microRNA-155, miR-155) plays a crucial role in the development of the immune system, the maturation and differentiation of immune cells and the maintenance of immune function. GATA binding protein 3(GATA3) is a transcription factor that can promote