doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.07.007

新型可降解锌合金内固定系统用于犬下颌骨骨折固定的研究 *

王 祥! 屈功奇² 戴太强! 邵小夕! 杨林元² 刘 斌 34 刘彦普!4

(1 军事口腔医学国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 陕西省口腔疾病临床医学研究中心 第四军医大学口腔医院 颌面外科 陕西 西安 710032;2 陕西春晖百奥医疗科技有限责任公司 陕西 西安 710032;

3军事口腔医学国家重点实验室 第四军医大学口腔医院实验动物中心 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨新型可降解锌合金内固定系统用于大下领骨骨折固定的可行性。方法:选择比格大 12 只,并将其随机分为两组, 其中 6 只为锌合金实验组, 6 只为钛合金对照组。每只比格犬的下领作左右两个骨折内固定模型, 每侧骨折模型使用一套小型四 孔直连内固定产品。分别于术后即刻、术后 4 周、12 周拍 X 片。于术前、术后 4 周、12 周、24 周抽血检测微量元素锌。于术后 12 周、24 周分批次将动物安乐死, 取下领骨块行 Micro-CT 检测, 取动物重要脏器和内固定周围软组织做病理切片。结果:全程动物 无脱落, 实验组与对照组骨折均临床愈合。X 线图像及 Micro-CT 显示实验组与对照组的内固定效果比较差异无统计学意义(P>0. 05)。锌合金表面有明显的降解产物, Micro-CT 测量锌合金的板钉初始体积为 155.8± 1.536 mm³, 12 周体积为 147.1± 0.9893 mm³, 24 周体积为 137± 5.365 mm³, 降解率 12.07%, 随着植入后时间的延长显著下降(P<0.05), 而钛合金板钉体积无显著变化。实验组 及对照组心、肝、肾及植入物板周软组织均未见异常。血清锌离子浓度在正常范围内略有上升, 各时间节点比较差异无统计学意 义(P>0.05)。结论: 可降解锌合金内固定系统可以对犬下领骨骨折提供稳固的固定, 可降解锌合金在下领骨部位具有一定的降解 性能, 血液中锌离子未见明显异常升高, 对心、肝、肾及植入物周围软组织无毒性作用。

关键词:锌;合金;可降解;骨折固定术;下颌骨

中图分类号:R-33;R782.4;R318.08 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)07-1234-05

A Study on a New Type of Biodegradable Zinc Alloy Internal Fixation System for Mandibular Fracture Fixation in Dogs*

WANG Xiang¹, QU Gong-q², DAI Tai-qiang¹, SHAO Xiao-xi¹, YANG Lin-yuan², LIU Bin^{3△}, LIU Yan-pu^{1△}
 (1 State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shaanxi Clinical Research
 Center of Oral Diseases & Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University,
 Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Shaanxi Chunhui Baiao Medical Science And Technology Co., Ltd, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;
 3 Laboratory Animal Center, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To explore the feasibility of internal fixation system prepared by the new biodegradable zinc alloy for the fixation of mandibular fractures in dogs. **Methods:** Twelve beagle dogs were selected and randomly divided into two groups with 6 cases in each group, zinc alloy experimental group and titanium alloy control group. Each beagle dog mandibular made of left and right fracture fixation model, each side of the fracture model was treated by a small four-hole direct internal fixation products. The radiographs was taken immediately after operation, at 4 weeks and 12 weeks after operation. Zn content in blood plasma was measured preoperation, at 4 weeks, 12 weeks and 24 weeks after operation. Animals were euthanized at 12 weeks and 24 weeks. Micro-CT was performed on the mandible of canine. The vital organs of animals and the soft tissue surrounding the internal fixation were used for pathological sections. **Results:** The animals in experimental group and control group were clinically healed. X-ray images and Micro-CT showed no significant difference in the effect of fixation between two groups(P>0.05). Zinc alloy surface showed obvious degradation products. The initial volume of zinc alloy plate and nails measured with Micro-CT was 155.8± 1.536 mm³, the volume at 12 weeks was 147.1± 0.9893 mm³, the volume at 24 weeks was 137± 5.365 mm³, the degradation rate was 12.07%, which decreased significantly with the prolongation of time after implantation (P<0.05), while the volume of titanium alloy plate and nails showed no significant change. There was no abnormalities in the soft tissue of heart, liver, kidney and soft tissue surrounding the internal fixation in the experimental group and the control group. Serum zinc ion concentration in the normal range of a slight increase, there was no significant difference between each time point(P>0.05). **Conclusion:** Degradable zinc alloy internal fixation system can provide a solid fixation for canine mandibular fractures. Degradable

^{*}基金项目:军队十二五重点基金项目(BWS11JO46)

作者简介:王祥(1982-),男,主治医师,硕士研究生,E-mail:57062365@qq.com

[△] 通讯作者:刘彦普,电话:029-84772531;E-mail:liuyanpu@fmmu.edu.cn;

刘斌,电话:029-84776175,E-mail:kqyljd@fmmu.edu.cn

⁽收稿日期:2017-10-13 接受日期:2017-10-31)

· 1235 ·

zinc alloy has a certain degradation performance in the mandible of the canine. There was no significant abnormally high in- crease in zinc concentration in the blood. Degradable zinc alloy has no toxic effect on the heart, liver, kidney and the soft tissue surround- ing the internal fixation.

Key words: Zinc; Alloy; Biodegradable; Fracture Fixation; Mandible

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R782.4; R318.08 Document code: A Article ID: 1673-6273(2018)07-1234-05

前言

目前,钛合金是最常用的内固定材料,由于其与骨皮质间 存在应力遮挡效应^[1],长时间就会造成骨质疏松,甚至取板后的 再骨折^[2]。生物可降解高分子材料可以降解,由于其强度不足, 降解产物为酸性,导致无菌炎症,影响骨的修复愈合的问题限 制了其应用^[3]。而早在上世纪,可降解镁合金就被引入骨科领 域,但是由于其降解过快,产生氢气等因素,故未能推广^[45]。

可降解锌合金是一种全新材料,具有充足的强度、良好的 组织相容性和可塑性,最重要是可以降解^[0]。由于其降解速率相 对缓慢,可以在体内发挥足够长的时间,成为最近的研究热点 ^[7-13]。本研究采用的课题组发明专利 -- 一种人体可降解的耐蚀 高强韧 Zn、Fe、RE 系锌合金^[14]包括 Zn、Fe 和 RE 元素,其中 Zn 元素的质量百分含量为 82~99.997%,Fe 元素的质量百分含量 为 0.002~10%,RE 元素的质量百分含量为 0.001~8%。由其所 制备的内固定系统,经体外测试具有良好的力学性能。同时体 外实验证明该材料细胞相容性良好,细胞毒性检测合格,其表 面能被细胞黏附生长;另外具有抗菌性能,可以抑制大肠杆菌 和金黄色葡萄球菌^[15]。本研究主要探讨了可降解锌合金制备的 内固定系统用于动物下颌骨骨折治疗的可行性。

1 材料与方法

1.1 试验材料

试验组:四孔直连可吸收锌合金接骨板和接骨螺钉(陕西 春晖百奥医疗科技有限责任公司设计并提供)。对照组:已上市 的四孔直连钛合金接骨板和接骨螺钉(西安中邦钛生物材料有 限公司提供)。试验组和对照组型号规格均为:四孔直连接骨板 板厚δ1.0 mm,接骨螺钉Φ2.0 mm× 7 mm。产品均经环氧乙烷 灭菌消毒,无菌袋封装备用。(图 1)。



图 1 实验组(A)与对照组(B)接骨装置 Fig.1 Experimental group (A) and Control group (B) bone device

1.2 试验动物及分组

健康成年比格犬 12 只,体重 10~12 kg,狗龄 10~12 个 月,雌雄各半。骨龄发育成熟,无头颈部外伤。所有试验动物均 由第四军医大学口腔医院动物实验中心购买提供。动物实验方 案经第四军医大学口腔医院动物伦理委员会批准,中国食品药 品检定研究院授权,依据中华人民共和国科学技术部颁发的 《关于善待实验动物的指导意见》,实验过程中对动物的处理符 合动物伦理学要求,在第四军医大学口腔医院动物实验中心进 行(许可证号 SYXK(军)2015-0001)。

将12只比格犬随机分为两组,其中6只为锌合金实验组, 6只为钛合金对照组。每只比格犬的下颌作左右两个骨折内固 定模型,每侧骨折模型使用一套小型四孔直连内固定产品,共 有24个下颌骨骨折模型。

1.3 下颌骨骨折模型的建立

比格犬术前均禁食12h,禁水4h。动物称重后,于术前30 分钟用阿托品 0.5 mL/ 只肌内注射,青霉素 G 钠 80 万单位肌 肉注射。随后用速眠新 II 0.1 ml/kg 肌内注射诱导麻醉,3% 戊巴 比妥钠 0.3 mL/kg 肌注注射加强。麻醉起效后,动物采取仰卧 位。四肢固定。剃毛,拉出舌头并妥善固定。常规消毒、手术铺 巾,利多卡因(含 1/20 万肾上腺素)行局部浸润麻醉。沿犬下颌 骨下缘略偏内侧切开皮肤、皮下组织,钝性分离口底肌群至下 颌骨骨膜,沿下颌骨下缘切开骨膜,翻瓣暴露下颌骨。在犬下颌 第四前臼齿和第一臼齿之间、垂直于下颌骨下缘定位截骨线, 用来复锯在喷水冷却条件下切割颊、舌侧骨皮质,并注意保护 下颌管中的血管神经。切开皮质骨后,取一块四孔小型接骨板 塑形,随之以骨折内固定的方式置于截骨线两侧。取高速电钻, 转头直径为1.7 mm,在小型四孔板内钻孔,攻丝后拧入直径为 2.0 mm、长度为 7 mm 的螺钉。旋出螺钉,取出内固定板,于截 骨线处用骨凿凿开造成下颌骨线形骨折并充分游离骨折断端。 凿断下颌骨前先把内固定板定位,可以避免凿开后下颌骨的错 误移位,防止咬合关系的错乱,更好的保证实验的一致性。手法 充分复位后,取已定位的一块四孔小型接骨板及四颗单皮质螺 钉,按照已有的钻孔行坚固固定术。完成一侧下颌骨骨折模型 后,按照同样的方法行另一侧下颌骨骨折模型的建立。取大量生 理盐水冲洗伤口,充分止血,分层缝合伤口(图 2)。术后当即拍 片。术后动物单独饲养,肌注青霉素3天,半流食两周。



图 2 截骨造成下颌骨线形骨折(A),可降解锌合金内固定系统固定后 效果(B)

Fig.2 Osteotomy manufacturing mandibular linear fractures (A), The fixing effect of the biodegradable zinc alloy internal fixation system (B)

1.4 大体观察

术中观察三组内固定材料的强度,固定效果。手术结束对

动物进行观察、饲养,应观察实验动物的进食、饮水、活动情况, 检查伤口愈合情况、局部组织反应。于术后 12 周、24 周将动物 采用静脉注入过量麻药安乐死,解剖下颌骨并观察骨折线愈合 情况。取电锯锯开制备成双侧下颌骨骨折动物模型。肉眼观察 观察植入物周围软组织有无炎症等组织反应,观察植入物表面 形态变化并拍照记录。

1.5 活体血液微量元素锌检查及 X 线检查

分别于术前、术后 4 周、12 周、24 周这四个时间活体抽血 检测血液微量元素锌;于术后即刻、术后 4 周、12 周拍 X 片检 测骨折愈合。

1.6 Micro-CT 检查

术后 12 周、24 周动物安乐死后,取动物下颌骨内固定骨 块行 Micro-CT 检查 (德国 Y.Cheetah 微米 X 射线三维成像系 统),观察骨折的愈合情况和植入物的固定情况。同时用 VG Studio2.2 软件分析骨折断端处的骨体积分数(BV/TV)、骨小梁 厚度(Tb.Th)、骨小梁数量(Tb.N)、骨表面积与体积比(BS/BV)、 骨小梁分离度(Tb.Sp),并同时分析锌合金板和钉的残余体积。

1.7 组织学检查

动物安乐死后,取动物心脏、肝脏、肾脏及内固定植入物的 周围软组织固定于 4%甲醛中,制作成病理切片,采用 HE 染色 观察组织形态。

1.8 统计学分析

采用 SPSS22.0 统计软件进行统计学分析,多组间计量资料的比较采用 t 检验和单因素方差分析,以 P<0.05 表示差异有显著性意义,P<0.01 表示差异有非常显著性意义。

2 结果

2.1 大体观察

动物术后 30 分钟苏醒,精神萎靡,无食欲。1 d 后精神恢 复,进食半流食基本正常。2 周后改为进食普食,动物能够顺利 咀嚼,未观察到进食困难。锌合金内固定组植入区伤口均为一 期愈合,创口无红肿、溢脓、瘘道、露板等出现。未观察到诸如过 敏等二次反应。未观察到局部产气现象。参加实验的 12 只比格 犬,中途无脱落。钛合金组出现一例术后 7 日伤口感染,经抗感 染治疗 3 日后,伤口愈合。

2.2 锌合金内固定系统在体内的降解性能

动物处死后,解剖下颌骨,植入的锌合金内固定接骨板和 螺钉未见松动脱落,锌合金内固定表面可见颗粒状降解物,且 随着时间的增长,降解颗粒越多(图片 3A)。动物安乐死后,截取 带有内固定装置的部分下颌骨骨端,行 Micro-CT 检查,并在 VG-studio2.2 软件中进行三维重建。我们利用锌合金与骨组织 之间的密度差异,设置固定的灰度阈值,将锌合金内固定板、钉 与犬下颌骨区分出来。Micro-CT 图像展示了 24 周的锌合金板 钉的情况,可见锌合金板及螺钉表面出现明显的降解,并随着 时间的增加而更加明显(图片 3B)。VG-studio2.2 软件提取的数 据提供了更加精确的证据(图片 3C)。锌合金的板钉初始体积为 155.8± 1.536mm³,12 周体积为 147.1± 0.9893 mm³。24 周体积 为 137± 5.365 mm³,降解率 12.07%。钛合金板钉体积无显著 变化。



图 3 A、术后 24 周锌合金表面颗粒状降解物;B、Micro-CT 三维重建显示 24 周锌合金板及螺钉表面出现明显的降解;C、锌合金内固定板钉体积变化。*P<0.05;**P<0.01

Fig.3 A. After 24 weeks, the surface of the zinc alloy appeared granular degradation products. B. Three-dimensional reconstruction of Micro-CT showed significant degradation of zinc alloy plate and screw surface at 24 weeks. C. Volume change of zinc alloy internal fixation device. *P<0.05; **P<0.01</p>

2.3 锌合金内固定系统接骨有效性

2.3.1 X 线检查 术后 4 周后, 锌合金组和钛合金组骨折间隙 模糊。12 周后, 锌合金和钛合金组骨折线密度进一步增高, 模 糊不清。骨折间隙中新生骨质均匀, 皮质骨形成良好(图 4)。



- 图 4 实验组与对照组内固定 X 线情况 Fig. 4 X-ray of the internal fixation of the experimental and control groups 2.3.2 Micro-CT 检查 Micro CT 图像展示了 24 周锌合金内 固定下颌骨骨折愈合情况,本实验取下颌骨骨折处为中心设置 一高 7 mm,宽 3 mm 兴趣区,将兴趣区设置黄色高亮(图 5A)。 VG-Studio2.2 软件进一步分析并生成数据。在术后 12 周、24 周

这两个时间节点,实验组与对照组的BV/TV、BS/BV、Tb.Th、 Tb.N、Tb.Sp比较差异均无明显统计学意义(图 5 B-F),表明实验组与对照组的接骨有效性无明显差异。



Fig.5 12 weeks, 24 weeks after surgery, the healing of mandibular fractures in the experimental group and the yellow highlight area were selected(A). Obtain data and draw the relevant indicators of bone healing (B-F)

2.4 锌合金内固定体内安全性及生物相容性

2.4.1 组织学检查

实验期间,两组动物精神无萎靡,进食正常,大小便无异 常,眼耳口鼻无异常分泌物,皮毛有光泽、无异常脱落,实验后 体重略有增加。

为了评估锌合金体内的相容性,本实验取

植入物板周软组织分析局部细胞毒性,取心脏、肝脏、肾脏分析 全身细胞毒性。通过显微镜观察,内固定植入术后 24 周的实验 组及对照组板周软组织未见炎性细胞浸润。心、肝、肾未见明显 形态改变,未见炎症细胞浸润,肝肾未见有害物质积蓄(图 6)。



图 6 术后 24 周,实验组组与对照组的 H-E 染色情况。图片选取动物的内固定板周软组织、心脏、肝脏、肾脏组织

Fig.6 24 weeks after surgery, experimental group and control group H-E staining. Picture Select the soft tissue around the internal fixation plate, heart, liver, kidney tissue

2.4.2 **血清锌离子浓度** 血清锌离子浓度在正常范围内略有 上升,各时间节点比较差异未见统计学意义(图 7)。

3 讨论

锌是人体必需的微量元素之一。近年来关于新型医用可降 解锌合金的研究越来越多^[7,16-18]。相关研究发现锌合金降解速率 相对缓慢,和镁基材料相比,可以更好地满足生物力学需求^[19]。 另外,锌具有抗菌性能,有不易耐药、抗菌持久的优势^[20]。研发 具有抗菌性能的植入物可以减少临床上植入物感染和取出^[21]。

本研究采用课题组发明专利 -- 医用可降解锌合金,将其制 备成适合颌面部用的内固定板和螺钉,在体外测试其材料强 度、柔韧性、硬度,以及制造成螺钉的旋转扭矩、旋转角度等物



Fig.7 Changes of serum zinc ion concentration

理指标都是符合临床需求的。植入大动物体内后,固定骨折模型的效果良好。X 片和 Micro-CT 均观察到实验组的皮质骨均形成较好,骨小梁分布均匀,骨小梁粗细基本一致。植入后 12 周、24 周,实验组与对照组的 BV/TV、BS/BV、Tb.Th、Tb.N、Tb. Sp 均无明显差异,说明实验组与对照组的接骨有效性无明显差异。

良好的生物相容性是植入物的基本要求,相关的体外实验 证明锌合金具有良好的细胞相容性,细胞毒性安全性合格,没 有致突变型性和遗传毒性^[7,8,15]。在本实验中,我们观察到实验动 物比格犬全身状况无异常变化,植入物周围软组织及心脏、肝 脏、肾脏的组织病理学未见有改变,初步说明锌合金材料应该 具备良好的组织相容性。同时,血液中锌离子浓度变化缓慢,在 正常的生理范围内呈现一种逐渐上升的趋势,但升高的数值较 前比较无统计学差异。术后4周锌离子浓度基本没有变化,但 术后12周锌离子浓度升高变快,可能的原因是锌合金初始降 解速度较慢,12周后植人物表面崩解后,降解加快有关。至于 随着锌合金内固定材料的进一步降解,锌离子浓度会不会继续 升高,本实验相关的降解及生物相容性动物实验仍在进行中, 血常规及血生化等指标我们亦会在后续的试验中总结。

均匀的生物降解行为对可降解的内固定植入物至关重要, 因为不均匀的降解导致局部应力集中,可能会意外的早期破 坏,失去内固定的效果。相关体外实验证实锌合金相对于镁合 金的主要优势是在体液中的较高的耐腐蚀性和较慢的降解速 度^[7,9]。本实验从动物实验方面进一步证明了锌合金具有较高 的耐腐蚀性和较慢的降解速度,术后 12 周锌合金内固定板钉 表面均匀腐蚀,内固定表面可见颗粒状降解物,仍具有完整的 形态,局部未观察到有气体产生。由于本实验观察时间不够长, 后期锌合金的降解曲线以及何时能最终降解完成,降解产物最 终能否被身体代谢等问题暂时无法得知,在后续的研究中会进 一步完善。

总之,由可降解锌合金制备的内固定系统可对犬下颌骨骨 折提供稳固的固定,在下颌骨部位具有一定的降解性能,血液 中锌离子未见明显异常升高,对心、肝、肾及植人物周围软组织 无毒性作用。

参考文献(References)

- Staiger M P, Pietak A M, Huadmai J, et al. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review [J]. Biomaterials, 2006, 27(9): 1728-1734
- [2] Alkan A, Metin M, Muglali M, et al. Biomechanical comparison of

plating techniques for fractures of the mandibular condyle[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2007, 45(2): 145-149

- [3] Friend G, Grace K, Stone H A. L-osteotomy with absorbable fixation for correction of tailor's bunion [J]. Journal of Foot & Ankle Surgery Official Publication of the American College of Foot & Ankle Surgeons, 1993, 32(1): 14
- [4] Jeong Y S, Kim W J. Enhancement of mechanical properties and corrosion resistance of Mg-Ca alloys through microstructural refinement by indirect extrusion[J]. Corrosion Science, 2014, 82(5): 392-403
- [5] Li H, Peng Q, Li X, et al. Microstructures, mechanical and cytocompatibility of degradable Mg-Zn based orthopedic biomaterials[J]. Materials & Design, 2014, 58(6): 43-51
- [6] Liu X, Sun J, Yang Y, et al. Microstructure, mechanical properties, in vitro degradation behavior and hemocompatibility of novel Zn-Mg-Sr alloys as biodegradable metals [J]. Materials Letters, 2016, 162: 242-245
- [7] Gong H, Wang K, Strich R, et al. In vitro biodegradation behavior, mechanical properties, and cytotoxicity of biodegradable Zn-Mg alloy[J].
 J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2015, 103(8): 1632-1640
- [8] Kubásek J, Vojtěch D, Jablonská E, et al. Structure, mechanical characteristics and in vitro degradation, cytotoxicity, genotoxicity and mutagenicity of novel biodegradable Zn-Mg alloys[J]. Materials Science and Engineering: C, 2016, 58: 24-35
- [9] Zhao S, Seitz J, Eifler R, et al. Zn-Li alloy after extrusion and drawing: Structural, mechanical characterization, and biodegradation in abdominal aorta of rat [J]. Materials Science and Engineering: C, 2017, 76: 301-312
- [10] Zhao S, McNamara C T, Bowen P K, et al. Structural Characteristics and In Vitro Biodegradation of a Novel Zn-Li Alloy Prepared by Induction Melting and Hot Rolling[J]. Sci Rep, 2017, 48(3): 1204-1215
- [11] Mostaed E, Sikora-Jasinska M, Mostaed A, et al. Novel Zn-based alloys for biodegradable stent applications: Design, development and in vitro degradation[J]. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2016, 60: 581-602
- Bowen P K, Shearier E R, Zhao S, et al. Biodegradable Metals for Cardiovascular Stents: from Clinical Concerns to Recent Zn-Alloys
 [J]. Advanced Healthcare Materials, 2016, 5(10): 1121-1140
- [13] Tang Z, Huang H, Niu J, et al. Design and characterizations of novel biodegradable Zn-Cu-Mg alloys for potential biodegradable implants [J]. Materials & Design, 2017, 117:84-94
- [14] 周功耀,宫海波,屈功奇.一种人体可降解的耐蚀高强韧 Zn-Fe-RE 系锌合金及其应用:中国,CN104651664A [P]. 2015-05-27 Zhou Gong-yao, Gong Hai-bo, Qu Gong-qi. A human degradable corrosion resistant high strength and toughness Zn-Fe-RE zinc alloy and its application, China, CN104651664A [P]. 2015-05-27
- [15] 张波,周潘宇,邱超,等.医用可降解锌合金材料抗菌性能及细胞相容性的体外实验研究[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2016,(03): 191-197

Zhang Bo, Zhou Pan-yu, Qiu Chao, et al. Experimental study on the antibacterial property and cytocompatibility of medical biodegradable zinc alloy materials in vitro[J]. Chin J Injury Repair and Wound Healing (Electronic Edition), 2016, (03): 191-197

(下转第1229页)

arthritis fibroblast-like synoviocytes following signal transducer and activator of transcription 3 RNA interference delivery [J]. J Cell Biochem, 2017[Epub ahead of print]

- [7] Sabroe I, Read R C, Whyte M K, et al. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain [J]. J Immunol, 2003, 171 (4): 1630-1635
- [8] Liu Y, Yin H, Zhao M, et al. TLR2 and TLR4 in autoimmune diseases: a comprehensive review [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2014, 47(2): 136-147
- [9] Li H, Guan S B, Lu Y, et al. MiR-140-5p inhibits synovial fibroblasts proliferation and inflammatory cytokines secretion through targeting TLR4[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96: 208-214
- [10] Furer V, Greenberg J D, Attur M, et al. The role of microRNA in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases [J]. Clin Immunol, 2010, 136(1): 1-15
- [11] Virtue A, Wang H, Yang X F. MicroRNAs and toll-like receptor/interleukin-1 receptor signaling[J]. J Hematol Oncol, 2012, 5: 66
- [12] Vogt T. Rheumatoid arthritis--clinical picture and important differential diagnoses[J]. Ther Umsch, 2005, 62(5): 265-268
- [13] Zhao W, Zhang C, Shi M, et al. The discoidin domain receptor 2/annexin A2/matrix metalloproteinase 13 loop promotes joint destruction in arthritis through promoting migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes [J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66 (9): 2355-2367
- [14] Mu N, Gu J, Huang T, et al. A novel NF-kappaB/YY1/microRNA-10a regulatory circuit in fibroblast-like synoviocytes regulates inflammation in rheumatoid arthritis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20059
- [15] Garcia-Carbonell R, Divakaruni A S, Lodi A, et al. Critical Role of Glucose Metabolism in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(7): 1614-1626
- [16] Nair A, Kanda V, Bush-Joseph C, et al. Synovial fluid from patients with early osteoarthritis modulates fibroblast-like synoviocyte responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 ligands via soluble CD14[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(7): 2268-2277
- [17] Szekanecz Z, Koch A E. Successes and failures of chemokine-pathway targeting in rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12

(上接第1238页)

- [16] Li H F, Xie X H, Zheng Y F, et al. Development of biodegradable Zn-1X binary alloys with nutrient alloying elements Mg, Ca and Sr [J]. Sci Rep, 2015, 5: 10719
- [17] Sikora-Jasinska M, Mostaed E, Mostaed A, et al. Fabrication, mechanical properties and in vitro degradation behavior of newly developed Zn Ag alloys for degradable implant applications [J]. Materials Science and Engineering: C, 2017, 77: 1170-1181
- [18] Bakhsheshi-Rad H R, Hamzah E, Low H T, et al. Fabrication of biodegradable Zn-Al-Mg alloy: Mechanical properties, corrosion behavior, cytotoxicity and antibacterial activities [J]. Materials Science

(1): 5-13

- [18] Roberto G M, Engel E E, Tone L G, et al. MIR-10b IS inversely correlated with higher tumor grade in osteosarcoma [J]. Clin Chim Acta, 2017[Epub ahead of print]
- [19] Kavanaugh A, Rosengren S, Lee S J, et al. Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1: clinical and synovial biomarker results[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(3): 402-408
- [20] Assefnia S, Dakshanamurthy S, Guidry A J, et al. Cad herin-11 in poor prognosis malignancies and rheumatoid arthritis: common target, common therapies[J]. Oncotarget, 2014, 5(6): 1458-1474
- [21] Kiener H P, Watts G F, Cui Y, et al. Synovial fibroblasts self-direct multicellular lining architecture and synthetic function in three-dimensional organ culture[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(3): 742-752
- [22] De Rie D, Abugessaisa I, Alam T, et al. An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse [J]. Nat Biotechnol, 2017, 35(9): 872-878
- [23] Mehta A, Baltimore D. MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(5): 279-294
- [24] Gao J, Zhou X L, Kong R N, et al. microRNA-126 targeting PIK3R2 promotes rheumatoid arthritis synovial fibro-blasts proliferation and resistance to apoptosis by regulating PI3K/AKT pathway[J]. Exp Mol Pathol, 2016, 100(1): 192-198
- [25] Li X F, Shen W W, Sun Y Y, et al. MicroRNA-20a negatively regulates expression of NLRP3-inflammasome by targeting TXNIP in adjuvant-induced arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. Joint Bone Spine, 2016, 83(6): 695-700
- [26] Li Z, Cai J, Cao X. MiR-19 suppresses fibroblast-like synoviocytes cytokine release by targeting toll like receptor 2 in rheumatoid arthritis[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(12): 5512-5518
- [27] Wahamaa H, Schierbeck H, Hreggvidsdottir H S, et al. High mobility group box protein 1 in complex with lipopolysaccharide or IL-1 promotes an increased inflammatory phenotype in synovial fibroblasts[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(4): R136
- [28] Pierer M, Wagner U, Rossol M, et al. Toll-like receptor 4 is involved in inflammatory and joint destructive pathways in collagen-induced arthritis in DBA1J mice[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23539

and Engineering: C, 2017, 73: 215-219

- [19] Witte F. Reprint of: The history of biodegradable magnesium implants: A review[J]. Acta Biomater, 2015, 23 Suppl: S28-S40
- [20] 项荣,丁栋博,范亮亮,等.氧化锌的抗菌机制及其安全性研究进展
 [J].中国组织工程研究, 2014, (03): 470-475
 Xiang Rong, Ding Dong-bo, Fan Liang-liang et al. Antibacterial mechanism and safety of zinc oxide[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2014, (03): 470-475
- [21] Jin G, Qin H, Cao H, et al. Synergistic effects of dual Zn/Ag ion implantation in osteogenic activity and antibacterial ability of titanium
 [J]. Biomaterials, 2014, 35(27): 7699-7713