

氧化石墨烯在骨组织工程中的研究进展



陈力, 段鑫, 项舟

四川大学华西医院骨科(成都 610041)

【摘要】 目的 对近年来氧化石墨烯纳米材料(graphene oxide, GO)在骨组织工程领域的研究进展作一综述。方法 广泛查阅近年来有关 GO 用于骨缺损再生修复研究的国内外文献,对 GO 一般性质、降解性能、生物相容性以及其在骨组织工程中的应用等进行综述。**结果** GO 具有表面带有大量含氧基团、比表面积高、生物相容性好,能促进干细胞的黏附、增殖和分化等特点,在构建新型复合支架、改善传统支架性能等方面具有较多优势。**结论** GO 因具有理想的理化性质已成为了骨组织工程领域的研究热点,但仍存在许多问题需要进一步研究明确。

【关键词】 氧化石墨烯; 骨组织工程; 支架材料

Recent advances in application of graphene oxide for bone tissue engineering

CHEN Li, DUAN Xin, XIANG Zhou

Department of Orthopedics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan, 610041, P.R.China

Corresponding author: XIANG Zhou, Email: xiangzhou15@hotmail.com

【Abstract】 Objective To review the recent advances in the application of graphene oxide (GO) for bone tissue engineering. **Methods** The latest literature at home and abroad on the GO used in the bone regeneration and repair was reviewed, including general properties of GO, degradation performance, biocompatibility, and application in bone tissue engineering. **Results** GO has an abundance of oxygen-containing functionalities, high surface area, and good biocompatibility. In addition, it can promote stem cell adhesion, proliferation, and differentiation. Moreover, GO has many advantages in the construction of new composite scaffolds and improvement of the performance of traditional scaffolds. **Conclusion** GO has become a hot topic in the field of bone tissue engineering due to its excellent physical and chemical properties. And many problems still need to be solved.

【Key words】 Graphene oxide; bone tissue engineering; scaffold material

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (31370984, 81501879); Science and Technology Support Program of Sichuan Province (2015HH0049)

骨组织工程技术目前已成为临床治疗骨缺损的有效方法之一,组织工程骨的应用将有效缓解临床对自体移植物和同种异体移植物的需求^[1-2]。支架在骨组织工程研究中扮演着重要的角色,它们不仅为种子细胞提供结构支持,而且还提供指导新组织生长和构建的模板^[3-4]。石墨烯目前是最薄且最硬的纳米材料,具有优良的导电性能、导热性能和机械性能,被广泛应用于肿瘤治疗、药物载体和生物传感器等方面的研究^[5-7]。氧化后的石墨烯即氧

化石墨烯(graphene oxide, GO),是目前在生物医学领域研究最多的一种石墨烯衍生物,其表面含有大量的含氧基团并具有良好的生物相容性,且能通过进一步结构化功能修饰与其他材料构建复合支架,使其成为骨组织工程中具有广阔应用前景的新型纳米材料^[8-9]。现就近年来氧化石墨烯在骨组织工程中的研究进展作一综述。

1 GO 一般性质

石墨烯是由碳原子通过 sp² 杂化轨道而形成的一种多环芳香烃二维平面晶体,同时具有半金属的性质。与传统的二维材料热力学性质不稳定不同,石墨烯在周围环境中依然能保持性能稳定^[10]。石

DOI: 10.7507/1002-1892.201712063

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31370984、81501879); 四川省科技厅项目(2015HH0049)

通信作者: 项舟, Email: xiangzhou15@hotmail.com

石墨烯优良的导电性能源于其具有独特的电子能带结构,特别是在现有的纳米材料中,石墨烯具有超高的比表面积可使生物分子之间直接进行相互作用^[11]。GO是石墨烯的一种衍生物,相对于原始石墨烯,虽然其导电性能和机械性能有所降低,但具有更大的比表面积且在合成化学方面具有更大的优势^[12]。GO的基底面和周边含有丰富的含氧官能团,如羧基、羟基和羰基,而且能通过氢键、共价键以及静电作用与蛋白质结合,并能通过结构化功能修饰参与复合生物材料的构建^[13-15]。

2 GO生物降解性能

相对于机体其他组织,骨组织虽然可以忍受甚至是需要降解速度较慢的惰性材料,但是惰性材料甚至是不降解材料植入机体后难免会引发慢性炎症和排斥反应,所以评价骨组织工程材料的降解性能依然是至关重要的^[16-17]。研究发现,当移植物进入人体后,免疫细胞会出现在移植物附近,通过分泌过氧化物酶进入细胞外环境来降解体内的移植物,所以GO支架植入人体后,也可能是通过免疫细胞分泌过氧化物酶来降解的^[18]。进一步研究表明,GO的含氧量越高,其对辣根过氧化物酶的降解作用越敏感,提示过氧化物酶可能参与了体内GO的降解^[19]。最近,Kurapati等^[20]在低过氧化氢环境下,观察从中性粒细胞中提取的髓过氧化物酶对3种不同氧化程度GO的降解作用,结果发现髓过氧化物酶能更好地降解高含氧量的GO。以上体外研究结果表明,GO植入人体后可能会被降解,但还需要更多的研究来了解GO在体内的降解途径。

3 GO生物相容性

生物相容性是骨组织工程支架应具备的基本条件,同时也是支架材料进行设计和改进的基础。越来越多的研究表明,单纯的GO具有一定的细胞毒性,但其毒性表现具有一定的浓度依赖性,同时与GO的形状相关^[21-22]。Wang等^[23]将3种不同浓度梯度的GO与人成纤维细胞共培养发现,GO在剂量低于20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对人成纤维细胞无毒性作用,而剂量超过50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时则表现出一定的细胞毒性。进一步的小鼠体内研究发现,低剂量(0.1 mg)组和中剂量(0.25 mg)组的GO对小鼠无明显毒性,而高剂量(0.4 mg)组的GO主要累及在肺、肝脏和肾脏,且产生了慢性毒性,可导致小鼠死亡和肺肉芽肿形成。此外,结构越致密的GO对人皮肤成纤维细胞的细胞毒性作用表现越强,表明不同的

形态结构会在一定程度上影响GO的生物相容性^[24]。Yang等^[25]使用聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)官能化GO,再通过荧光标记来观察其长期在体内的分布情况,系统分析GO的生物毒性。结果显示静脉注射PEG官能化的GO,首先主要累积在肝脏,最后可通过尿液和粪便排出体外,对小鼠未造成明显的毒性作用。

4 GO在骨组织工程中的应用

4.1 GO与骨组织工程细胞

研究表明,由于 π - π 堆积、氢键和蛋白质的静电相互作用,GO可一定程度上促进干细胞和前成骨细胞等的成骨分化^[26]。Kim等^[27]的研究将GO被覆于玻璃表面,然后种植C3H10T1/2鼠类间充质干细胞;结果发现C3H10T1/2细胞的黏附和成骨分化作用增强,并且添加软骨细胞条件培养基后,该培养基和GO能协同促进C3H10T1/2细胞的成骨分化。另有研究发现,相对于玻璃、聚对苯二甲酸乙二醇酯和聚二甲基硅氧烷,GO提高BMSCs增殖和分化能力的作用更显著^[28]。La等^[29]将BMSCs种植于被覆GO涂层的钛金属材料表面,结果发现涂层周围产生了大量BMP-2,表明GO能显著提高BMSCs的成骨分化能力。Duan等^[30]研究发现,采用GO和碳纳米管修饰聚乳酸支架材料后,能改善支架表面积以及粗糙度,使其与细胞的接触面积增加,最终有效促进BMSCs的成骨分化、I型胶原的形成以及钙盐的沉积。最近有研究发现,GO对BMSCs增殖和分化的促进作用具有一定的浓度依赖性,低浓度(1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)GO能有效促进BMSCs的增殖和成骨分化,但高浓度(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)GO反而会抑制BMSCs活性^[31]。

此外,Zhao等^[32]研究在石英基板上添加GO涂层,2周后在模拟体液中大量羟基磷灰石形成,提示添加了GO涂层的石英基板具有显著的生物活性。不仅如此,添加了GO涂层的石英基板对MC3T3-E1前成骨细胞无细胞毒性,同时检测到大量ALP和骨钙素分泌,表明GO涂层可增强MC3T3-E1前成骨细胞的分化。同时,Zhao等^[33]也发现将GO或明胶官能化的GO涂覆于镍钛诺,可增强MC3T3-E1前成骨细胞的黏附、增殖和分化,还具有一定的抗菌作用。Liu等^[34]将MC3T3-E1前成骨细胞接种于GO/明胶复合支架表面后培养,观察发现相对于普通玻璃表面,接种于GO/明胶复合支架表面的细胞黏附和增殖能力均明显改善,同时还检测到ALP,表明GO/明胶复合支架有效促进了

MC3T3-E1 前成骨细胞的成骨分化,另外通过扫描电镜和茜素红染色还观察到有大量类骨质基质在支架表面沉积。

石墨烯不仅因其本身的结构适合干细胞的黏附、增殖和成骨分化,还能通过负载及缓释药物或生活活性因子【?】来促进细胞成骨分化。研究发现,地塞米松通过负载于 GO 后再涂覆于钛移植植物表面,可以达到缓慢释放效果;将其与 MC3T3-E1 前成骨细胞复合培养后,能达到促进细胞增殖和分化的作用^[35]。La 等^[36]通过研究发现,GO 作为钛移植物的涂层可较好地负载并持续缓慢释放 BMP-2 和 P 物质,能增强成骨细胞 ALP 的活性,从而显著提高新骨生成的速度。Kumar 等^[37]使用还原 GO (reduced GO, r-GO) 负载锶纳米颗粒,然后将 r-GO 涂覆到聚己内酯支架上,结果显示锶纳米颗粒能持续缓慢地从 r-GO 中释放出来,最终促进了 MC3T3-E1 前成骨细胞的增殖和分化。

4.2 GO 相关骨组织工程支架

骨组织工程技术的应用很大程度上取决于生物支架的发展,因此研发具有良好生物相容性、可降解性和机械强度,并能促进细胞增殖分化的新型复合支架具有重要意义。水凝胶因结构与天然组织相似,故具有优良的生物相容性,但是机械性能欠佳,限制了其在骨组织工程的应用。研究发现,GO 具有良好的机械性能,与壳聚糖水凝胶联合制备复合支架,可改善单纯壳聚糖拉伸强度和抗压强度,扩大应用范围^[9]。Wang 等^[38]将 GO 溶液与丝素蛋白 (silk fibroin, SF) 溶液通过相位分离法合成了 GO/SF 复合支架,相比于单纯 SF 支架,复合支架力学性能和生物相容性显著提高,并且还能促进 MC3T3-E1 前成骨细胞的增殖和分化。Depan 等^[39]将 GO 表面的羧基和壳聚糖的氨基通过共价键连接,制作 GO/壳聚糖水凝胶复合支架。该支架具有高孔隙率、高亲水性以及较低的生物降解速率,同时支架内部多孔结构相互连接,有助于支架中的介质流动,从而更有利于 MC3T3-E1 前成骨细胞的附着和增殖。Luo 等^[40]将 GO 掺入聚乳酸-羟基乙酸共聚物,通过电纺丝技术制作复合支架,结果显示 GO 增强了支架的亲水性以及对蛋白质等的吸附能力,同时还有利于 MSCs 的黏附、增殖和成骨分化。

另有研究发现,将 GO 掺入聚乙烯醇并通过选择性激光烧蚀制作的复合支架具有较高的孔隙率,其改善了单纯聚乙烯醇支架的机械性能,并且通过体外细胞培养证实其有利于 MG-67 成纤维细胞附着和生长^[41]。此外,Zhang 等^[42]将 GO 和聚乳酸

(polylactic acid, PLA) 采用电纺丝技术制备 PLA/GO 支架;另外将 GO 首先与聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 连接后,再与 PLA 复合形成 PLA/GO-g-PEG 支架;通过比较 PLA、PLA/GO 和 PLA/GO-g-PEG 支架发现,掺入 GO 的复合支架相对于单纯 PLA 支架表现出更高的热稳定性、亲水性和机械性能,而且 GO-g-PEG 的增强作用更明显。此外复合支架细胞相容性未降低,提示 PLA/GO-g-PEG 复合支架较单纯 PLA 支架具有更多的应用价值。

4.3 GO 相关骨组织工程体内实验

体外研究表,GO 表现出其作为骨组织工程领域的一种新型纳米材料的应用潜力,但用于临床修复骨缺损仍需大量体内实验。最近,Saravanan 等^[43]将 GO、壳聚糖以及明胶通过冻干法制备了 GO/壳聚糖/明胶复合支架材料,并采用复合支架修复大鼠胫骨骨缺损模型,观察发现骨缺损处有较多胶原基质的沉积,并最终实现了胫骨骨缺损的再生修复,表明 GO/壳聚糖/明胶复合支架有望用于骨缺损再生修复。此外,有体内实验结果显示,GO 具有促进血管再生的作用,而组织工程骨的血管化一直以来都是骨组织工程研究领域的难点,提示 GO 用于构建血管化组织工程骨具有很大的潜力^[44]。Zhang 等^[45]研究对磷酸钙支架表面被覆 GO/铜纳米复合材料涂层,体外实验结果显示,具有涂层的支架能促进鼠 BMSCs 黏附和成骨分化,还能激活 Erk1/2 通路从而上调 Hif-1 α 的表达,导致 VEGF 和 BMP-2 的表达水平升高。进一步将具有涂层的支架移植至小鼠体内颅骨缺损处,观察发现该支架植入后能明显改善缺损部位的血管再生以及骨形成,组织学观察见部分 GO/铜纳米复合材料被多核巨细胞吞噬。此外,有研究^[46]发现,与单纯壳聚糖支架相比,GO/壳聚糖复合支架植入小鼠后第 4 周,骨祖细胞成骨分化能力明显提高,并且 BMP 和 Runx-2 的表达水平也升高;植入后第 8 周以及第 18 周时,GO/壳聚糖复合支架组骨桥蛋白和骨钙蛋白的表达继续上调,从而促进了骨形成。综上所述,目前 GO 在骨组织工程领域已有动物体内实验,但仍需更多动物体内实验来进一步完善,并深入探究其分子生物学机制。

5 小结与展望

GO 具有良好的机械性能和生物相容性,还可以通过结构化功能修饰调节其性质,以满足骨组织工程应用需求。尽管 GO 在骨组织工程中的研究尚处于起步阶段,但近年来越来越多的研究证实 GO 具

有利于种子细胞分化和改善支架材料等优势,使其在骨组织工程领域具有广阔的应用前景。然而,目前依然缺乏足够的体内研究来评价 GO 在体内的炎症反应、长时效的毒性和不良反应等,GO 促进干细胞分化的信号转导通路及其机制也未明确,均有待进一步研究探讨。

参考文献

- Shakir M, Jolly R, Khan AA, *et al.* Resol based chitosan/nano-hydroxyapatite nanoensemble for effective bone tissue engineering. *Carbohydr Polym*, 2018, 179: 317-327.
- Mishra R, Bishop T, Valerio IL, *et al.* The potential impact of bone tissue engineering in the clinic. *Regen Med*, 2016, 11(6): 571-587.
- Holzappel BM, Rudert M, Hutmacher DW. Scaffold-based bone tissue engineering. *Orthopade*, 2017, 46(8): 701-710.
- Roseti L, Parisi V, Petretta M, *et al.* Scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and new perspectives. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78: 1246-1262.
- Foo ME, Gopinath SCB. Feasibility of graphene in biomedical applications. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 354-361.
- Lee J, Kim J, Kim S, *et al.* Biosensors based on graphene oxide and its biomedical application. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 105(Pt B): 275-287.
- McCallion C, Burthem J, Rees-Unwin K, *et al.* Graphene in therapeutics delivery: Problems, solutions and future opportunities. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 104: 235-250.
- Zhao H, Ding R, Zhao X, *et al.* Graphene-based nanomaterials for drug and/or gene delivery, bioimaging, and tissue engineering. *Drug Discov Today*, 2017, 22(9): 1302-1317.
- Yu P, Bao RY, Shi XJ, *et al.* Self-assembled high-strength hydroxyapatite/graphene oxide/chitosan composite hydrogel for bone tissue engineering. *Carbohydr Polym*, 2017, 155: 507-515.
- Usman MS, Hussein MZ, Fakurazi S, *et al.* Gadolinium-based layered double hydroxide and graphene oxide nano-carriers for magnetic resonance imaging and drug delivery. *Chem Cent J*, 2017, 11(1): 47.
- Forsyth R, Devadoss A, Guy OJ. Graphene field effect transistors for biomedical applications: current status and future prospects. *Diagnostics (Basel)*, 2017, 7(3): 45.
- Pandey RP, Shukla G, Manohar M, *et al.* Graphene oxide based nanohybrid proton exchange membranes for fuel cell applications: An overview. *Adv Colloid Interface Sci*, 2017, 240: 15-30.
- Georgakilas V, Tiwari JN, Kemp KC, *et al.* Noncovalent functionalization of graphene and graphene oxide for energy materials, biosensing, catalytic, and biomedical applications. *Chem Rev*, 2016, 116(9): 5464-5519.
- Garcia-Tuñón E, Feilden E, Zheng H, *et al.* Graphene oxide: an all-in-one processing additive for 3D printing. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(38): 32977-32989.
- Kumar S, Wani MY, Arranja CT, *et al.* Synthesis, physicochemical and optical properties of bis-thiosemicarbazone functionalized graphene oxide. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2018, 188: 183-188.
- Ur Rahman Z, Pompa L, Haider W. Electrochemical characterization and in-vitro bio-assessment of AZ31B and AZ91E alloys as biodegradable implant materials. *J Mater Sci Mater Med*, 2015, 26(8): 217.
- Prakasam M, Locs J, Salma-Ancane K, *et al.* Biodegradable materials and metallic implants--A review. *J Funct Biomater*, 2017, 8(4): 44.
- Szeto GL, Lavik EB. Materials design at the interface of nanoparticles and innate immunity. *J Mater Chem B*, 2016, 4(9): 1610-1618.
- Allen BL, Kotchey GP, Chen Y, *et al.* Mechanistic investigations of horseradish peroxidase-catalyzed degradation of single-walled carbon nanotubes. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(47): 17194-17205.
- Kurapati R, Russier J, Squillaci MA, *et al.* Dispersibility-dependent biodegradation of graphene oxide by myeloperoxidase. *Small*, 2015, 11(32): 3985-3994.
- Fahmi T, Branch D, Nima ZA, *et al.* Mechanism of graphene-induced cytotoxicity: role of endonucleases. *J Appl Toxicol*, 2017, 37(11): 1325-1332.
- Zhou R, Gao H. Cytotoxicity of graphene: recent advances and future perspective. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2014, 6(5): 452-474.
- Wang K, Ruan J, Song H, *et al.* Biocompatibility of graphene oxide. *Nanoscale Res Lett*, 2011, 6(1): 8.
- Liao KH, Lin YS, Macosko CW, *et al.* Cytotoxicity of graphene oxide and graphene in human erythrocytes and skin fibroblasts. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2011, 3(7): 2607-2615.
- Yang K, Wan J, Zhang S, *et al.* In vivo pharmacokinetics, long-term biodistribution, and toxicology of PEGylated graphene in mice. *ACS Nano*, 2011, 5(1): 516-522.
- Lee WC, Lim CH, Shi H, *et al.* Origin of enhanced stem cell growth and differentiation on graphene and graphene oxide. *ACS Nano*, 2011, 5(9): 7334-7341.
- Kim J, Kim H D, Park J, *et al.* Enhanced osteogenic commitment of murine mesenchymal stem cells on graphene oxide substrate. *Biomater Res*, 2018, 22: 1.
- Nayak TR, Andersen H, Makam VS, *et al.* Graphene for controlled and accelerated osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *ACS Nano*, 2011, 5(6): 4670-4678.
- La WG, Park S, Yoon HH, *et al.* Delivery of a therapeutic protein for bone regeneration from a substrate coated with graphene oxide. *Small*, 2013, 9(23): 4051-4060.
- Duan S, Yang X, Mei F, *et al.* Enhanced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells on poly (L-lactide) nanofibrous scaffolds containing carbon nanomaterials. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103(4): 1424-1435.
- Wei C, Liu Z, Jiang F, *et al.* Cellular behaviours of bone marrow-derived mesenchymal stem cells towards pristine graphene oxide nanosheets. *Cell Prolif*, 2017, 50(5): e12367.
- Zhao C, Lu X, Zanden C, *et al.* The promising application of graphene oxide as coating materials in orthopedic implants: preparation, characterization and cell behavior. *Biomed Mater*, 2015, 10(1): 15019.
- Zhao CH, Pandit S, Fu YF, *et al.* Graphene oxide based coatings on nitinol for biomedical implant applications: effectively promote mammalian cell growth but kill bacteria. *RSC Advances*, 2016, 6(44): 38124-38134.

- 34 Liu H, Cheng J, Chen F, *et al.* Gelatin functionalized graphene oxide for mineralization of hydroxyapatite: biomimetic and in vitro evaluation. *Nanoscale*, 2014, 6(10): 5315-5322.
- 35 Jung HS, Lee T, Kwon I K, *et al.* Surface modification of multipass caliber-rolled Ti alloy with dexamethasone-loaded graphene for dental applications. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(18): 9598-9607.
- 36 La WG, Jin M, Park S, *et al.* Delivery of bone morphogenetic protein-2 and substance P using graphene oxide for bone regeneration. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9 Suppl 1: S107-S116.
- 37 Kumar S, Chatterjee K. Strontium eluting graphene hybrid nanoparticles augment osteogenesis in a 3D tissue scaffold. *Nanoscale*, 2015, 7(5): 2023-2033.
- 38 Wang SD, Ma Q, Wang K, *et al.* Strong and biocompatible three-dimensional porous silk fibroin/graphene oxide scaffold prepared by phase separation. *Int J Biol Macromol*, 2018, 111: 237-246.
- 39 Depan D, Girase B, Shah JS, *et al.* Structure-process-property relationship of the polar graphene oxide-mediated cellular response and stimulated growth of osteoblasts on hybrid chitosan network structure nanocomposite scaffolds. *Acta Biomater*, 2011, 7(9): 3432-3445.
- 40 Luo Y, Shen H, Fang Y, *et al.* Enhanced proliferation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells on graphene oxide-incorporated electrospun poly(lactic-co-glycolic acid) nanofibrous mats. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(11): 6331-6339.
- 41 Shuai C J, Feng P, Gao C D, *et al.* Graphene oxide reinforced poly(vinyl alcohol): nanocomposite scaffolds for tissue engineering applications. *RSC Advances*, 2015, 5(32): 25416-25423.
- 42 Zhang C, Wang L, Zhai T, *et al.* The surface grafting of graphene oxide with poly(ethylene glycol) as a reinforcement for poly(lactic acid) nanocomposite scaffolds for potential tissue engineering applications. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2016, 53: 403-413.
- 43 Saravanan S, Chawla A, Vairamani M, *et al.* Scaffolds containing chitosan, gelatin and graphene oxide for bone tissue regeneration in vitro and in vivo. *Int J Biol Macromol*, 2017, 104(Pt B): 1975-1985.
- 44 Lai PX, Chen CW, Wei SC, *et al.* Ultrastrong trapping of VEGF by graphene oxide: Anti-angiogenesis application. *Biomaterials*, 2016, 109: 12-22.
- 45 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 α . *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(11): 1299-1309.
- 46 Hermenean A, Codreanu A, Herman H, *et al.* Chitosan-graphene oxide 3D scaffolds as promising tools for bone regeneration in critical-size mouse calvarial defects. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16641.

收稿日期: 2017-11-29

本文编辑: 刘丹