

## 腺苷受体 A2A 抑制剂 ZM241385 对骨折愈合生物力学的影响

王 东, 王静怡, 周君琳, 郑 熾\*

首都医科大学附属北京朝阳医院, 北京 100020

**摘要:** 目的 评估腺苷受体 A2A 抑制剂 ZM241385 对骨折愈合生物力学的影响。方法 采用温敏水凝胶聚乙交酯丙交酯 (PLGA)-聚乙二醇 (PEG)-聚乙交酯丙交酯 (PLGA) 溶解 ZM241385 制备缓释系统。取 20 只大鼠随机分为腺苷受体 A2A 抑制剂组与对照组, 每组 10 只。制备大鼠股骨干骨折模型, 造模时骨折局部应用 ZM241385 缓释系统, 造模后每 24 h 骨折局部注射相应药物, 持续 7 d。造模后第 14、28 天对大鼠骨折局部进行 micro-CT 扫描, 测量骨折局部总体积、骨体积、骨痂体积。通过 Ansys Workbench 2017 软件进行仿真分析, 对大鼠骨折局部施加轴向以及旋转应力评估骨折生物力学强度。**结果** 腺苷受体 A2A 抑制剂组大鼠造模后 14 d 总体积、骨体积、骨痂体积均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。造模后 28 d, 腺苷受体 A2A 抑制剂组大鼠总体积、骨痂体积均超过对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 骨体积无统计学差异。当轴向应力为 1、5、10 N 或者旋转应力为 0.5 N·m 时, 腺苷受体 A2A 抑制剂组造模后 14、28 d 最大应力、最大应变、平均位移均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。**结论** 腺苷受体 A2A 抑制剂明显抑制骨愈合, 降低骨折局部轴向和旋转的力学强度, 腺苷受体 A2A 可能是发生二次骨折或骨不连的关键受体。

**关键词:** 腺苷受体 A2A 抑制剂; ZM241385; 骨折; 聚乙交酯丙交酯 (PLGA)-聚乙二醇 (PEG)-聚乙交酯丙交酯 (PLGA); 生物力学; 微有限元分析

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 04-0680-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.010

## Effects of adenosine receptor A2A inhibitor ZM241385 on biomechanical strength of fracture healing

WANG Dong, WANG Jingyi, ZHOU Junlin, ZHENG Xi

Beijing Chaoyang hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

**Abstract:** **Objective** To evaluate the effects of adenosine receptor A2A inhibitor on biomechanical strength of fracture healing. **Methods** PLGA-PEG-PLGA was used to dissolve receptor inhibitor to make drug delivery system. 20 rats were randomly divided into inhibitor group and control group with 10 rats in each group. The femoral shaft fracture rat model was made, and the drug release system was applied to the fracture site. Rats were received the corresponding drugs every 24h during seven days after modeling by fracture site injection. On the 14th and 28th day after modeling, micro CT scanning was performed to measure the total volume, bone volume and callus volume. Through the simulation analysis of ANSYS workbench 2017 software, the axial and rotational stresses were applied to evaluate the biomechanical strength of the fracture. **Results** The total fracture volume, bone volume and callus volume of the inhibitor group were significantly lower than those of the control group at 14 d after model ( $P < 0.05$  and  $0.01$ ). At 28 d after modeling, the total volume and callus volume in adenosine receptor A2A inhibitor group were higher than those in control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in bone volume. When the axial stress was 1, 5, 10 N or the rotational stress was 0.5 N·m, the maximum stress, maximum strain and average displacement of the inhibitor group were significantly higher than those of the control group at 14 and 28 d after model ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** adenosine receptor A2A inhibitor inhibits bone healing and is closely related to bone biomechanical strength. After inhibiting the receptor, the axial and rotational mechanical strength of fracture decreased significantly, and secondary fracture or nonunion were prone to occur.

收稿日期: 2021-08-21

第一作者: 王 东 (1988—), 男, 山东人, 主治医师, 硕士, 研究方向为骨折愈合调控机制。Tel: 13240718193 E-mail: dongwang\_article@outlook.com

\*通信作者: 郑 熾 Tel: 13716767169 E-mail: xizheng\_article@outlook.com

**Key words:** adenosine receptor A2A inhibitor; ZM241385; fracture; PLGA-PEG-PLGA; biomechanics; micro finite element analysis

骨折是临床常见的损伤之一,其发生率为2%~3%<sup>[1]</sup>。严格按照诊疗规范诊治,仍有5%~10%的患者发生骨折延迟愈合甚至骨不连<sup>[2-3]</sup>。影响骨折愈合的因素较多,如力学、成骨-破骨、骨诱导、免疫、血运等。发生骨不连后,多数患者接受手术及骨移植,但创伤较大,即使最终骨折愈合,患肢功能也会受到影响<sup>[4-6]</sup>。

腺苷受体A2A是G蛋白偶联受体超家族的一员。有报道,腺苷受体A2A激动剂具有抑炎作用,腺苷受体A2A抑制剂具有促炎以及抑制组织愈合的作用<sup>[7-9]</sup>。目前国内关于腺苷受体A2A与骨折愈合的研究较少,国外从2015年开始逐渐有文献报道,但也都是局限在颅骨骨缺损修复方面,对四肢骨折愈合以及生物力学方面的作用并没有报道。2020年,本课题组通过大鼠胫骨骨折模型,发现腺苷受体A2A与骨折愈合密切相关,抑制腺苷受体A2A大鼠骨折愈合缓慢,出现骨折不愈合情况,但是机制不清<sup>[7]</sup>。

本研究通过大鼠股骨干骨折模型,建立腺苷受体A2A抑制剂ZM241385(结构式见图1)聚乙交酯丙交酯(PLGA)-聚乙二醇(PEG)-聚乙交酯丙交酯(PLGA)缓释系统,探讨腺苷受体A2A抑制剂对骨折愈合生物力学的作用。

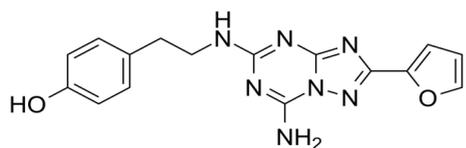


图1 ZM241385结构式  
Fig. 1 ZM241385 formula

## 1 材料

### 1.1 实验动物

SPF级雌性成年SD大鼠购买于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号为SCXK(京)2016-0006,体质量均为250 g左右。无菌饲料、动物垫料均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,饲养饮用水采用美国密理博公司生产的Milli-Q Advantage A10型纯水器净化的无菌I级超纯水,大鼠24 h均可饮水、进食。所有大鼠均单笼饲养,排除由于相互撕咬影响实验结果。大鼠饲养环境为温度23.6℃、湿度35%、排风速度为0.15 ms<sup>-1</sup>,昼夜明暗交替时间为12 h/12 h。

所有动物实验均由首都医科大学动物伦理委员会审查通过,伦理编号为AEEI-2021-235。大鼠人道终点为:进食水非常困难、伤口严重感染、肢体坏死、出现自噬以及轻触出现尖叫等。大鼠采用ip过量麻醉药物处死(戊巴比妥钠100 mg·kg<sup>-1</sup>)。大鼠无呼吸认为死亡。

### 1.2 主要试剂

戊巴比妥钠、异氟烷由首都医科大学附属北京朝阳医院医学研究中心提供;温敏水凝胶:PLGA(1 500~2 000)-PEG(1 000~1 500)-PLGA(1 500~2 000)(货号S27661)购买于上海源叶生物科技有限公司;ZM241385(CAS 139180-30-6)购买于上海陶术生物科技有限公司。

### 1.3 主要仪器

micro-CT机(Bruker Skyscan 1176, Belgium)。

## 2 方法

### 2.1 药物缓释系统的制备

5 g PLGA-PEG-PLGA加入25 mL生理盐水,4℃溶解7 d,配置成载药系统。200 μg ZM241385溶解于100 μL PLGA-PEG-PLGA溶液中,制成药物缓释系统<sup>[10-11]</sup>。

### 2.2 骨折模型的制备

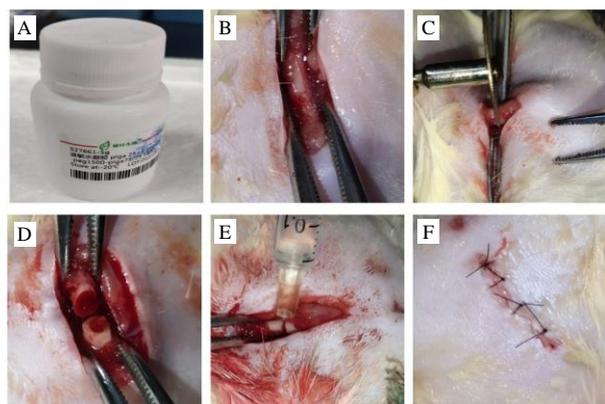
大鼠采用3%异氟烷,氧流量3 L·min<sup>-1</sup>诱导与维持麻醉。麻醉成功后,右下肢备皮、消毒、铺无菌洞巾。取股骨外侧切口,长约1 cm。从阔筋膜张肌与股外侧肌之间显露股骨干。利用骨锯制作股骨干横行骨折,采用1.0 mm克氏针作为髓内钉固定骨折。骨折局部置入100 μL ZM241385缓释系统。等待10 min后,逐层缝合肌肉、皮肤。造模后前3 d每天im 8×10<sup>4</sup> U青霉素预防伤口感染<sup>[7, 12]</sup>(图2)。

### 2.3 大鼠分组

20只大鼠随机分为2组,对照组与腺苷受体A2A抑制剂组,每组10只。腺苷受体A2A抑制剂组大鼠造模时,骨折局部置入100 μL携带200 μg ZM241385的缓释系统<sup>[7]</sup>,对照组大鼠造模时,骨折局部置入100 μL温敏水凝胶。造模后7 d每24 h,骨折局部注射200 μg ZM241385或者生理盐水,连续7 d。

### 2.4 骨组织micro-CT检测

大鼠造模后第14、28天,每组大鼠选取5只,留



A-应用 PLGA-PEG-PLGA 作为药物载体;B-取股骨外侧切口,游离显露股骨干;C、D-采用骨锯制作股骨干横形骨折;E-骨折局部应用 ZM241385 缓释系统;F-等待 10 min 后逐层缝合,关闭伤口  
A-using PLGA-PEG-PLGA as drug carrier; B-lateral femoral incision was made to dissociate and expose the femoral shaft; C, D-transverse fracture of femoral shaft made by bone saw; E-fracture local application of ZM241385 release system; F-wait 10 min, then sutured the wound layer by layer and closed wound

图2 骨折模型的制备

Fig. 2 Fracture model preparation

取大鼠右下肢,采用 micro-CT 机进行扫描。扫描前拔出克氏针,层间距设定为 18 μm,源电压设定为 65 kV,电流为 381 μA,滤镜为 Al 1 mm。每旋转角度为 0.5°,总旋转角度为 180°。采用 NRecon 1.6.10.2 软件(Bruker, Belgium)进行二维重建,重建范围为骨折线上下 200 层,即骨折线上下各 3.6 mm 区域。每层图像分辨率为 2 000×2 000 像素。

### 2.5 大鼠骨折愈合情况观察指标

采用 Mimics 21.0 测量观察指标。参考 Bouxsein 等<sup>[13]</sup>报道的方法,以灰度值 60~99 界定为骨痂组织,灰度值 100~254 界定为骨组织。测量骨折局部总体积、骨体积、骨痂体积等。

### 2.6 骨折生物力学观察指标

采用有限元分析方法评估骨折生物力学强度。采用 NRecon 1.6.10.2 二维重建、Mimics 21.0 三维重建后,采用 Mimics 21.0 对三维图像进行体网格划分,构建 6 面体网格,网格大小为 (0.18×0.18×

0.18) mm<sup>3</sup>。参考股骨有限元材料属性的方法,根据公式:密度=-13.4+1 017×CT 灰度值,杨氏模量=-388.8+5 925×密度,泊松比 0.3 进行材料赋值<sup>[14-15]</sup>。赋值完成后导出 cdb 格式文件。文件导入 Ansys Workbench 2017。采用轴向应力、旋转应力对骨折生物力学强度进行评估。

### 2.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件包进行统计学分析,采用 Shapiro-Wilk 检验评估计量数据正态性。若计量数据服从正态分布,采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,若不服从正态分布,采用中位数(四分位间距)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或者 Fisher's 精确检验。

## 3 结果

### 3.1 腺苷受体 A2A 抑制剂对骨折愈合的影响

20 只大鼠均未出现进食水非常困难、伤口严重感染、肢体坏死、自噬以及轻触出现尖叫等人道终点。

对大鼠骨折局部进行分析,结果发现,腺苷受体 A2A 抑制剂组大鼠造模后 14 d 总体积、骨体积、骨痂体积均显著低于对照组,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05, 0.01$ )。造模后 28 d,腺苷受体 A2A 抑制剂组大鼠总体积、骨痂体积均超过对照组,差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),骨体积无统计学差异。结果见表 1 和图 3。

### 3.2 腺苷受体 A2A 抑制剂对骨折生物力学的影响

大鼠骨折局部组织进行三维重建,绘制体网格后根据灰度值进行材料赋值。各组大鼠体网格数为:腺苷受体 A2A 抑制剂组造模后 14 d (9 733.60±109.58) 个,造模后 28 d (20 935.40±154.72);对照组造模后 14 d (11 182.60±564.32) 个,造模后 28 d (166 630.00±863.40) 个。

当轴向应力为 1、5、10 N,扭转应力为 0.5 N·m 时,造模后 14、28 d,腺苷受体 A2A 抑制剂组最大

表 1 两组大鼠总体积、骨体积、骨痂体积 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 1 Total volume, bone volume and callus volume of rats in two groups ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	造模后 14 d			造模后 28 d		
	总体积/mm <sup>3</sup>	骨体积/mm <sup>3</sup>	骨痂体积/mm <sup>3</sup>	总体积/mm <sup>3</sup>	骨体积/mm <sup>3</sup>	骨痂体积/mm <sup>3</sup>
对照	66.68±2.16	44.89±1.73	21.79±1.63	98.33±4.75	53.34±2.02	44.99±3.26
腺苷受体 A2A 抑制剂	60.38±1.65**	41.55±1.19**	18.84±2.22*	117.28±4.01**	54.83±2.34	62.45±2.25**

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs control group

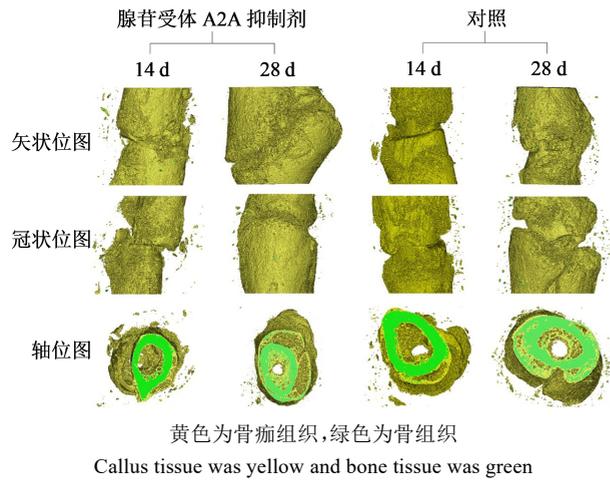


图3 两组大鼠骨折局部情况

**Fig. 3 Local fracture conditions of rats in two groups** 应力、最大应变、平均位移均显著高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。结果见图4和表2。

#### 4 讨论

腺苷受体作为G蛋白偶联受体超家族的一员, 在炎症反应、免疫调控等方面发挥重要作用<sup>[8]</sup>。近些年有研究发现腺苷受体A2A在组织愈合中起关键作用<sup>[7]</sup>。2015年, Mediero等<sup>[9]</sup>通过腺苷受体A2A基因敲除小鼠模型, 制作小鼠颅骨骨缺损, 发现腺苷受体A2A基因敲除会导致骨修复缓慢, 即使应用

腺苷受体A2A激动剂也无法促进骨修复。但骨折愈合与骨缺损的病理生理特点完全不一样, 2020年, 本课题组率先开展腺苷受体A2A对骨折愈合作用的研究<sup>[7]</sup>。研究发现, 抑制腺苷受体A2A可以抑制骨愈合, 但是对于骨折生物力学的影响并不清楚。

本研究在国内外首次探讨腺苷受体抑制剂ZM241385对骨折愈合生物力学的影响。采用SD大鼠作为研究对象, 制作股骨骨折模型。选用PLGA-PEG-PLGA作为药物载体。PLGA-PEG-PLGA因其生物相容性好, 已被美国食品药品监督管理局批准应用于临床<sup>[16-17]</sup>。近些年已作为药物载体被广泛使用<sup>[16-18]</sup>。本研究使用PLGA-PEG-PLGA作为腺苷受体A2A抑制剂载体, 降低载体对于实验结果的干扰。

采用micro-CT对大鼠股骨骨折部位进行扫描, 选取骨折线上下200层作为分析范围, 即骨折线上下各3.6 mm区域。根据灰度分析, 选取灰度值60~99范围作为骨痂, 100~254范围作为骨组织。结果发现抑制腺苷受体A2A后, 可以明显减缓骨折后14 d骨痂的形成, 对骨折愈合具有明显抑制作用。骨折28 d时对照组骨折已开始塑形, 部分大鼠骨折

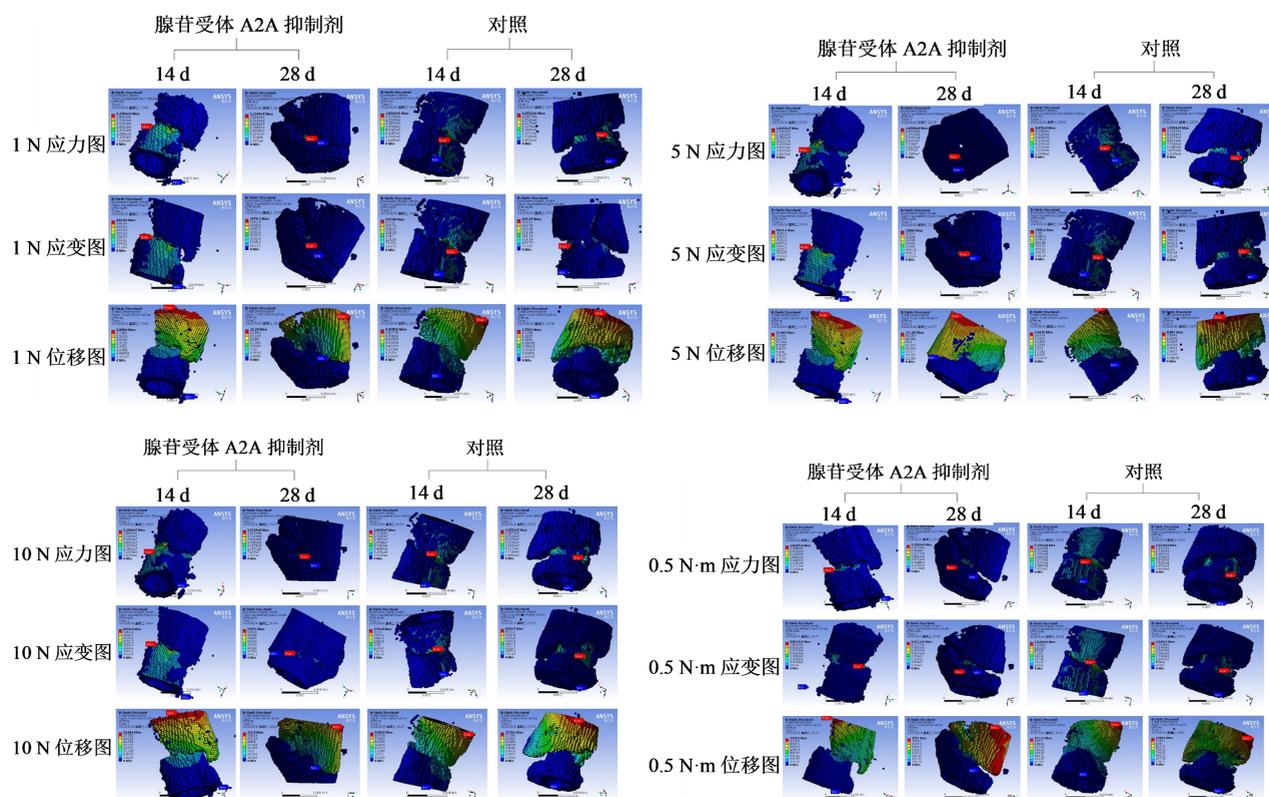


图4 两组大鼠轴向应力1、5、10 N, 旋转应力0.5 N·m时云图

Fig. 4 Cloud images of two groups of rats at axial stress of 1, 5, 10 N and under rotational stress of 0.5 N·m

表2 2组大鼠生物力学分析结果(n=5)

Table 2 Biomechanical analysis results of rats in two groups (n = 5)

组别	14 d 1 N轴向载荷			14 d 5 N轴向载荷		
	最大应力/MPa	最大应变/(m·m <sup>-1</sup> )	平均位移/mm	最大应力/MPa	最大应变/(m·m <sup>-1</sup> )	平均位移/mm
对照	1.95±0.10	353.27±6.31	0.08±0.01	9.77±0.48	1 766.37±31.57	0.41±0.06
腺苷受体 A2A 抑制剂	3.15±0.13***	601.59±8.19***	0.35±0.06***	15.78±0.62***	3 007.93±40.96***	1.74±0.29***
组别	14 d 10 N轴向载荷			14 d 0.5 N·m扭转载荷		
	最大应力/MPa	最大应变/(m·m <sup>-1</sup> )	平均位移/mm	最大应力/MPa	最大应变/(m·m <sup>-1</sup> )	平均位移/mm
对照	19.54±0.95	3 532.74±63.13	0.82±0.12	719.2±48.85	129 800±6 685.81	46.65±2.16
腺苷受体 A2A 抑制剂	31.50±1.25***	6 015.86±81.93***	3.48±0.59***	4 612.0±175.13***	877 800±9 038.81***	198.92±5.57***
组别	28 d 1 N轴向载荷			28 d 5 N轴向载荷		
	最大应力/MPa	最大应变/(m·m <sup>-1</sup> ) <sup>#</sup>	平均位移/mm	最大应力/MPa	最大应变/(m·m <sup>-1</sup> ) <sup>#</sup>	平均位移/mm
对照	3.45±0.02	619.3(14.58)	0.17±0.06	17.28±0.08	3 096.5(72.9)	0.86±0.29
腺苷受体 A2A 抑制剂	32.44±0.67***	5 977.1(8.47)***	1.08±0.06***	162.20±3.27***	29 885.0(42.35)***	5.41±0.30***
组别	28 d 10 N轴向载荷			28 d 0.5 N·m扭转载荷		
	最大应力/MPa	最大应变/(m·m <sup>-1</sup> ) <sup>#</sup>	平均位移/mm	最大应力/MPa	最大应变/(m·m <sup>-1</sup> )	平均位移/mm
对照	34.50±0.16	6 193(145.8)	1.71±0.57	2 155.70±54.94	412 600.00±5 639.15	81.40±4.34
腺苷受体 A2A 抑制剂	324.40±6.66***	59 771(84.7)***	10.83±0.60***	5 190.35±45.44***	961 000.00±4 847.70***	132.30±3.61***

<sup>#</sup>数据为偏态分布,采用中位数(四分位间距)表示,组间比较采用U检验;与对照组比较:\*\*\*P<0.001

<sup>#</sup>data were skewness distribution, represented by median (interquartile spacing), and the U test was used for comparison between groups; \*\*\*P < 0.001 vs control group

已愈合,骨痂体积已明显低于腺苷受体 A2A 抑制剂组。而腺苷受体 A2A 抑制剂组虽然骨痂体积高于对照组,但是没有大鼠骨折愈合。

采用有限元分析的方法对骨折愈合生物力学强度进行评估。选取 1、5、10 N 轴向应力,0.5 N·m 的旋转应力作为外力进行分析。结果发现,抑制腺苷受体 A2A 后,骨折后 14、28 d,施加外力后骨折局部的应力、应变以及位移明显增加,表明骨折断端生物力学强度明显下降,骨折不稳定性增加。

本研究结果发现腺苷受体 A2A 与骨折愈合生物力学强度具有一定的相关性,当抑制受体后,骨折愈合的力学稳定性下降,当再次遭受外力时易发生再次骨折。而且骨折生物力学强度下降,影响力学因素促进骨修复的作用。通过骨痂定量分析,ZM241385 会抑制骨形成,考虑可能与受体抑制后影响力学因素对骨愈合的调控有关。

本研究的创新性为首次分析腺苷受体 A2A 对骨愈合生物力学的调控作用,提出抑制受体降低骨折愈合生物力学强度,首次在力学角度分析腺苷受体与骨折愈合的关系。本研究不足之处为采用有限元分析的方法,并没有在实体上进行探讨,所得结论有待进一步验证。而且腺苷受体 A2A 与骨力学的关系,其中关键调控信号尚需要进一步研究。并且本研究中未测量大鼠实验期间的体质量,也没

有检测大鼠血清骨代谢标志物。

抑制腺苷受体 A2A 会抑制骨痂形成。腺苷受体 A2A 与骨折愈合生物力学强度密切相关,抑制该受体骨折局部轴向和旋转的力学强度均明显下降,其可能是发生二次骨折或骨不连的关键受体。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Trajanoska K, Schoufour J D, de Jonge E A L, et al. Fracture incidence and secular trends between 1989 and 2013 in a population based cohort: The rotterdam study [J]. Bone, 2018, 114: 116-124.
- [2] Rundgren J, Bojan A, Mellstrand Navarro C, et al. Epidemiology, classification, treatment and mortality of distal radius fractures in adults: An observational study of 23, 394 fractures from the national Swedish fracture register [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21 (1): 88.
- [3] 居家宝, 张培训. 髌部骨折流行病学特点: 单中心 1397 例分析 [J]. 实用骨科杂志, 2019, 25(7): 592-595.  
Ju J B, Zhang P X. Epidemiological characteristics of hip fracture: A single center analysis of 1 397 cases [J]. J Pract Orthop, 2019, 25(7): 592-595.
- [4] Loi F, Córdova L A, Pajarinen J, et al. Inflammation, fracture and bone repair [J]. Bone, 2016, 86: 119-130.
- [5] Liu Y, Wang D, Wu X Q, et al. Ischemia injury: A new

- method accelerates bone healing in a rat *Tibia* fracture model [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6592464.
- [6] 郭风莲, 杜景文. 伤科接骨片联合骨瓜提取物注射液促进骨折愈合的临床效果研究 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(5): 882-885.
- Guo F L, Du J W. Clinical effect of bone melon extract injection combined with Shang ke bone knitting tablets in promoting fracture healing [J]. *Drug Eval Res*, 2018, 41(5): 882-885.
- [7] Zheng X, Wang D. The adenosine A2A receptor agonist accelerates bone healing and adjusts *treg/Th17* cell balance through interleukin 6 [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2603873.
- [8] Guerrero A. A2A adenosine receptor agonists and their potential therapeutic applications. an update [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(30): 3597-3612.
- [9] Mediero A, Wilder T, Perez-Aso M, et al. Direct or indirect stimulation of adenosine A2A receptors enhances bone regeneration as well as bone morphogenetic protein-2 [J]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1577-1590.
- [10] 梅朝叶, 陈浩, 覃小丽, 等. 右旋酮洛芬氨丁三醇温敏水凝胶的释放度、稳定性及组织相容性研究 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(4): 589-593.
- Mei C Y, Chen H, Qin X L, et al. Study on quality standard and histocompatibility of dexketoprofen trometamol temperature sensitive hydrogels [J]. *Drug Eval Res*, 2018, 41(4): 589-593.
- [11] Wang S Y, Feng X B, Liu P, et al. Blending of PLGA-PEG-PLGA for improving the erosion and drug release profile of PCL microspheres [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2020, 21(11): 1079-1087.
- [12] Safali S, Aydin B K, Nayman A, et al. Effect of curcumin on bone healing: An experimental study in a rat model of femur fracture [J]. *Injury*, 2019, 50(11): 1915-1920.
- [13] Bouxsein M L, Boyd S K, Christiansen B A, et al. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(7): 1468-1486.
- [14] 张国栋, 廖维靖, 陶圣祥, 等. 股骨有限元分析材料属性的方法 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(43): 8436-8441.
- Zhang G D, Liao W J, Tao S X, et al. Methods for material assignment of finite element analysis with femurs [J]. *J Clin Rehabilitative Tissue Eng Res*, 2009, 13(43): 8436-8441.
- [15] 薛志鹏, 李泰贤, 李葵, 等. 基于CT灰度值赋值的股骨头坏死有限元模型对比 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(3): 395-400.
- Xue Z P, Li T X, Li Y, et al. Comparison of finite element models of osteonecrosis of the femoral head based on CT gray-assigned method [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2020, 24(3): 395-400.
- [16] 魏亚超, 刘舫阳, 张洪峰, 等. PLGA-PEG-PLGA温敏水凝胶的制备及其流变学研究 [J]. *药品评价*, 2016, 13(12): 18-22.
- Wei Y C, Liu G Y, Zhang H F, et al. Synthesis and the rheology research of PLGA-PEG-PLGA thermosensitive hydrogel [J]. *Drug Eval*, 2016, 13(12): 18-22.
- [17] 袁宝明, 董晓明, 杨帆, 等. 载银离子PLGA-PEG-PLGA温度敏感水凝胶的制备及体外抗菌性能 [J]. *高等学校化学学报*, 2019, 40(10): 2225-2232.
- Yuan B M, Dong X M, Yang F, et al. Preparation and the antibacterial activity of AgNPs/PLGA-PEG-PLGA composite hydrogel [J]. *Chem J Chin Univ*, 2019, 40(10): 2225-2232.
- [18] 张文君, 王晴, 吴梦婷, 等. 聚合物PEG-PLGA在纳米给药系统中的应用研究进展 [J]. *药学研究*, 2019, 38(9): 532-538.
- Zhang W J, Wang Q, Wu M T, et al. Research progress on the application of PEG-PLGA bloc copolymer in nano drug delivery systems [J]. *J Pharm Res*, 2019, 38(9): 532-538.

[责任编辑 兰新新]