

· 综述 ·

磷酸钙骨水泥载药研究

张海燕^{1,2}, 邬伟魁¹, 宋伟¹, 李芳¹, 芦乾¹, 贺娅¹, 杨明^{1,3*}

1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;
2. 西南交通大学材料先进技术教育部重点实验室, 成都 610003;
3. 成都中医药大学, 成都 611137)

[摘要] 对磷酸钙骨水泥(calcium phosphate cement, CPC)载药的国内外研究进行文献整理与分析。研究表明,CPC是一种优良的骨科药物载体,是近年国内外生物医学、材料学和药学领域共同的研究焦点。介绍了CPC载药系统所负载的不同药物,包括抗生素(如妥布霉素、庆大霉素和克林霉素等)、抗肿瘤药物(如阿霉素、丝裂霉素、长春新碱和5F-尿嘧啶等)和细胞因子(如骨形态发生蛋白和纤维蛋白胶等);讨论了中药(如黄芪多糖、香丹注射液、丹红注射液和复方丹参注射液等)在骨水泥载药中的应用研究现状,认为中药有望应用于CPC局部给药的临床研究,但目前相关安全性研究较少,有待加强。

[关键词] 磷酸钙骨水泥; 抗生素; 抗肿瘤; 丹参注射液

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)03-0224-05

[DOI] CNKI:11-3495/R.20111202.1023.002 **[网络出版时间]** 2011-12-02 10:23

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20111202.1023.002.html>

Calcium Phosphate Cement for Drug Deliver Applications

ZHANG Hai-yan^{1,2}, WU Wei-kui¹, SONG Wei¹, LI Fang¹, LU Qian¹, HE Ya¹, YANG Ming^{1,3*}

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine(TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;
2. Key Laboratory of Advanced Technology of Materials (Chinese Education Ministry), Southwest Jiaotong University, Chengdu 610003, China;
3. Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

[Abstract] This study investigated the applications of calcium phosphate cement (CPC) as drug deliver system. There is strong evidence that calcium phosphate cement is a nice drug deliver vector. Due to its unique properties, much attention has paid to CPC for drug deliver applications in both areas of research and application. In recent decades, different drugs have been loaded in CPC, including antibiotic (tobramycin, gentamicin and clindamycin), anti-tumor drugs (adriamycin, mitomycin, vincristine) and cell factors (bone morphogenetic protein and fibrin glue). Particularly, traditional Chinese medicines (astraglycan, Xiangdan injection, Danhong injection, Danshen injection) used in the drug delivery system were summarized to provide the reference for the further improvement of herbal remedies loaded in CPC as a drug delivery system to treat bone disease.

[Key words] calcium phosphate cement; antibiotic; anti-tumor; Danshen injection

[收稿日期] 20110721(004)

[基金项目] “十一五”重大新药创制重大专项(2009ZX09103-393); “十一五”重大新药创制项目(2009ZX09310-005); 中医药行业科研专项项目(200708006)

[第一作者] 张海燕, 讲师, 博士, 从事中药制剂和生物材料研究, Tel: 0791-7118108, E-mail: haiyansl@163.com

[通讯作者] * 杨明, 教授, 博士, 从事中药制剂研究, Tel: 0791-7118658, E-mail: yangming16@126.com

磷酸钙骨水泥 (calcium phosphate cement, CPC) 具有自凝结、可任意塑型的特点;且其产物(羟基磷灰石)与骨无机成分类似,是一种优良的骨填充材料。CPC的改性是目前的研究热点,其中一个重要的研究方向是在CPC上负载药物。CPC在制备过程中无需经受高温,有利于药物在制备过程中均匀分布于材料,被证实是一种很好的骨科药物载体^[1]。CPC载药具有局部药物浓度高、全身毒副作用小、缓慢释放、持续时间长等优点^[2]。研究发现,载入不同浓度的洗必太^[3]、阿伦磷酸钠和帕米磷酸钠^[4]后,CPC的理化性能发生不同程度的变化。利用CPC将药物递送到骨靶部位,可长时间保持有效药物浓度,为临床治疗骨疾病开辟了新的治疗途径。目前,CPC所载的药物主要有3类:抗生素(如四环素^[5]和庆大霉素^[6])、抗肿瘤药物和细胞因子^[7](如骨形态发生蛋白^[8-9])。最近,研究者们也进行了含中药骨水泥的研究。

1 抗生素

抗生素CPC载药缓释系统在修复骨缺损的同时,具有局部药物浓度高、缓释、药物极少进入全身循环等优点,可有效治疗骨髓炎。载入的抗生素能影响CPC的固化时间、机械强度等理化性质,而抗生素的释放与CPC的孔隙率、微孔直径等显微结构参数相关。随着抗生素CPC递药系统研究不断深入,广泛临床治疗将为期不远^[10]。当然,不是所有的抗生素都能按照此方法实行,因为骨水泥聚合时会产生80℃左右的温度,有些抗生素会因此分解,降低药效;另外,有些抗生素必须经胃肠道酶类的作用才能释放出有效成分,局部应用难以实现药效^[11]。

1.1 妥布霉素 Ratier等^[12]研究妥布霉素对CPC的影响,发现当妥布霉素含量<7%时,CPC机械强度未发生明显改变,而且妥布霉素释放时间长达21d。载药后的CPC仍具有生物降解特性和骨转导作用^[13];且在体内具有较长时间释放较高浓度药物的特性,在体外具有良好的抗菌活性^[14]。另外,慢性骨髓炎常见的致病菌金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、绿脓杆菌进行药敏试验结果显示^[15],这种载药系统的浸液在体外具有极强的抗菌活性,并且其抗菌活性至少能够持续8周,而对照组并没有抗菌作用。这表明这种载药体系在体外治疗骨髓炎感染的常见细菌是有效的。

1.2 庆大霉素 Stallmann等^[16]用载有庆大霉素的CPC预防兔股骨骨髓炎,实验3周后组织学检查和定量细菌培养结果显示,磷酸钙骨水泥组无菌率为5/6,而对照组仅为1/6。因为庆大霉素会使CPC颗粒外包裹一层药物层,促使CPC颗粒团聚、流动性降低,黏度上升,从而固化时间减短;且CPC加入添加剂海藻酸钠、改性淀粉后,可使CPC浆体的稠度增加、黏度提高,促使CPC浆体的固化时间缩短^[17]。庆大霉素CPC体系^[18]具有良好的药物缓释效果,药物的载入影响骨水泥的凝结时间和抗压强度,但不影响骨水泥的最终水化产物;载药量为3%~5%时,该缓释体系具有最佳的综合性能。

1.3 克林霉素 储诚兵等^[19]发现,克林霉素CPC(CLCPC)

载药系统固化时间可满足临床操作的要求;CLCPC在42d时仍可释放克林霉素及具有抑菌作用;克林霉素对CPC固化产物、晶体大小及结构无影响。故克林霉素可复合CPC制成局部抗菌药物载药系统。

1.4 其他 万古霉素与庆大霉素作为经典的载入药物从20世纪60年代沿用至今,出现了许多对庆大霉素耐药的人群^[20]。除上述药物外,已报道的骨水泥载药研究还有头孢哌酮钠^[21]、氨基糖苷类抗生素依替米星^[22]等。

2 抗肿瘤药物

CPC可作为多种抗肿瘤药物的载体,组成的递药系统可达缓控释效果,用于相关疾病的防治。

2.1 阿霉素 俞玮等^[23]制备了阿霉素异体脱钙骨基质骨粒骨水泥缓释体,具有良好的缓释功能,在70d内对骨肉瘤细胞维持良好有效的抑制率。鉴于该缓释体既能与骨组织良好地结合修复骨缺损,又能在局部持续释放阿霉素抑制残存肿瘤细胞,预防局部复发,在骨肿瘤保肢治疗中可起到更为积极的作用。另有研究以CPC为载体,制备了稳定的阿霉素缓释体系,该体系药物释放基本符合Higuchi模型^[24],具有修复骨缺损和药物治疗的双重功能^[25]。

CPC和药物微球都是很好的药物载体,薛忠林等^[26]研究了载多柔比星(DOX)微球可注射骨水泥的特征,认为药物和微球载入骨水泥会使其强度降低、孔隙率增大、凝结时间延长。张辉等^[27]以聚乳酸与聚乙醇酸共聚物(PLGA)微球作为主要的DOX载体,将药物微球与骨水泥复合,制得终产物包裹DOX微球的骨水泥,并证实该制备方法可靠,产物具有理想的结构和良好的性能。

2.2 丝裂霉素、长春新碱和5-F尿嘧啶 为研究化疗药丝裂霉素、长春新碱和5-F尿嘧啶掺入骨水泥后的释放及活性,评价其掺入骨水泥后经皮介入治疗小鼠移植瘤模型的抗肿瘤效应;孙诚等^[28]采用洗提法和MTT法测量药物的释放及活性;60只昆明种小鼠,每只小鼠皮下注射S180肉瘤细胞,7d后随机分为4组,每组15只。3组为治疗组,每一组各以上述一种抗癌药骨水泥0.5mL瘤块内注入;另1组为对照组,仅注入单纯骨水泥0.5mL。结果显示,3种药物均可从骨水泥中释放并具有杀伤肿瘤细胞效应。

3 细胞因子

CPC可作为多种细胞因子的载体,组成的递药系统具有良好的成骨性能。

3.1 骨形态发生蛋白 孙效棠等^[29]将载骨形成蛋白的自凝固CPC分4柱置入块型重组异种骨(massive reconstituted bone xenograft, MRBX),制成CPC载药核心的块型重组异种骨(CPC-MRBX),并进行缓释及修复兔长段感染性骨缺损的研究。结果表明,CPC-MRBX制备工艺简便且具有良好的抗感染、骨诱导和骨传导能力,能够修复有感染的长段骨缺损。

费正奇等^[30]制备携载重组人骨形态发生蛋白-2(rhBMP-2)的PLGA微球,并将其与rhBMP-2/CPC复合,制备出rhBMP-2/PLGA微球/CPC复合人工骨;证实载有

rhBMP-2 的 PLGA 微球的掺入可明显提高材料的降解速度和 rhBMP-2 的释放,同时释放的 rhBMP-2 仍保持良好的活性。rhBMP-2/PLGA 微球的掺入可明显加快 rhBMP-2 的释放,提高材料的降解速度和成骨活性^[31]。材料及其浸提液与人骨髓基质干细胞(MSCs)共培养的结果表明,PLGA 微球/CPC 复合材料具有良好的细胞黏附功能,与 CPC 材料相比较,复合材料对于 MSCs 细胞的增殖与成骨分化无抑制作用,证明复合材料具有良好的生物相容性^[32],是一种具有良好应用前景的骨修复材料。最近,扈延龄等^[33]的研究也表明,复合 rhBMP-2 壳聚糖微球可注射 CPC 具有较理想的成骨性能,是一种有应用前景的新型可注射骨移植材料。

3.2 纤维蛋白胶 纤维蛋白胶具有刺激未分化的间充质细胞增殖、促进毛细血管增生和长入的作用,为骨形成蛋白的诱导活动提供靶细胞和微环境;胡运生等^[34]用可吸收 CPC 和纤维蛋白胶按一定比例体外构建复合支架材料,通过 XRD,SEM,抗压实验和空隙率测试等方法对其结构及力学性能进行分析,得到了满足骨组织工程需要的复合支架材料。

4 双组分药物

目前大量报道集中在单组分药物的 CPC 研究,载双组分药物 CPC 的研究还鲜有报道。郭悦华等^[35]为了研究载双组分药物 CPC 的性质和药物释放行为,以对乙酰氨基酚和氯霉素为药物模型,制备载双组分药物的 CPC。发现药物的载入延长了 CPC 的凝固时间;延迟 CPC 向羟基磷灰石转化,但不会改变其终产物的成分;两种药物可以独立释放,但双组分组的释药速率低于单组分组的,释放基本吻合 Higuchi 扩散释放模型。

5 中药

中医学中常用不同的中药促进骨折愈合和治疗骨损伤。最近有报道将中药负载到骨水泥中,取得了预期的成效。如 Lin 等^[36]在磷酸氢钙粉末中载入中药骨碎补以促进骨折愈合。Yao 等^[37]研究了载龟鹿胶后对新生骨的促进作用。Qu 等^[38-39]也开展了载中药丹参 CPC 的研究。但中药不同于化学药物,成分复杂,对 CPC 理化性能的影响亦不同于其他药物,需要深入进行研究。

5.1 黄芪多糖 邹琴等^[40]以纳米羟基磷灰石/壳聚糖(n-HA/CS)复合材料为原料,以适量的氧化钙和碳酸钙为促凝剂,选用适当的固化液,加入具有促进骨再生和愈合的中药——黄芪多糖,制备了一种新型复合骨水泥,并对其固化时间,抗压强度,表面形貌和细胞相容性进行了分析和表征。结果表明,当黄芪多糖加入量由 1% 增加到 5% 时,复合骨水泥的初凝时间延长,而抗压强度下降。体外释药研究表明,载药骨水泥在 pH 7.4 的 37 °C 模拟体液中可持续释放黄芪多糖 4 周以上,且细胞可在其表面附着繁殖,体外细胞相容性良好。

5.2 香丹注射液 屈树新等^[41]将湿法合成磷酸钙沉淀分别与中药香丹注射液、川芎嗪注射液混合,用喷雾干燥的方法分别制备含丹参和川芎嗪的磷酸钙粉末。采用热分析仪、

激光粒度仪、X 射线衍射仪、红外光谱仪表征含丹参和川芎嗪的磷酸钙粉末的理化性能。结果表明,可通过喷雾干燥的方法制备含中药的磷酸钙材料;也可利用此方法制备含其他中药的磷酸钙粉末。该含中药的磷酸钙生物材料与自然骨具有相似的相成分,可能具有优良的生物相容性。

将香丹注射液载入 CPC 中,会对 CPC 的理化性能产生影响^[42]。CPC 凝结时间随香丹浓度的增加而延长,浓度不高于 0.2 mL·g⁻¹ 的 CPC 样品凝结时间符合临床要求;抗压强度随香丹含量的增加而增加;香丹加入对 CPC 转化没有明显影响,但导致水化产物晶体形貌从颗粒状松散搭接转化为片状交织,且浓度越高片状晶体越多。释药实验的最初 4 h,载药浓度为 0.1 ~ 0.5 mL·g⁻¹ 的 CPC 其释药量符合临床需要。因此,载药浓度为 0.1 ~ 0.2 mL·g⁻¹ 的 CPC 凝结时间符合临床要求^[43],比单纯 CPC 具有更高的抗压强度,在初阶段药物释放量符合治疗需求。

5.3 丹红注射液 丹红注射液^[44]可使 CPC 力学强度下降;丹红注射液与 CPC 复合未改变 CPC 微观晶体结构形态;释放体系在释放初期存在突释效应,约 36 h 后释放浓度趋于平稳。较大剂量丹红注射液与 CPC 复合可显著降低 CPC 力学强度;丹红注射液对 CPC 晶体结构形态无影响;CPC 是丹红注射液较稳定的缓释载体。

5.4 复方丹参注射液 姜红江等^[45]探讨了复方丹参注射液加入 CPC 后,对 CPC 理化性能的影响以及中药的缓释情况,为其临床应用提供依据。不同药物含量的 CPC 洗提速率及洗提总量不同,起始释放速率较快,96 h 后药物缓释速度减慢,并且持续很长时间。提示每 2 g CPC 加入 0.1 mL 复方丹参注射液,不会影响其物理化学性能,复方丹参能有效地从 CPC 中持续释放,CPC 可作为复方丹参注射液的载体。

但由于中药成分的不均一性,对 CPC 的固化过程、产物及其特性可能带来不同影响,甚至同一厂家的不同批号的药物,出现实验结果不尽相同。尤其是中药含量的增加有可能导致固化不全或不能固化,以及力学性能的改变,可能影响 CPC 在骨科临床的应用。故用 CPC 为载体的中药缓释系统必须有充分的实验依据,方能应用于临床。

6 结语

综上,载药 CPC 的力学性能、生物特性、临床应用等方面的研究正在蓬勃发展,CPC 具有药物载体和修复骨缺损的双重作用,且能诱导骨的生长并同步降解,生物相容性好,是一种理想的药物局部缓释载体材料。在体外药物释放实验中,载药 CPC 显示出良好的缓释特性。大多数药物的释放速度由药物在水泥微孔中的扩散速率决定。药物的释放速度同载药量、固液比、释放介质、药物种类都有一定的关系。

中医药来源的植物药及其成分具有良好的成骨药活性,其来源广泛、价格低廉,有望作为一类新的药物应用于 CPC 局部给药的临床研究。但值得注意的是,载中药 CPC 的研究才刚刚起步,集中在载药后 CPC 的物化性能表征和体外释药评价;其细胞相容性和动物在体安全性研究比较

少,这是CPC载药系统走向临床应用的必由之路,在日后研究中应特别注意。

[参考文献]

- [1] Ginebra M P, Traykova T, Planell J A. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems; a review[J]. *J Control Release*, 2006, 113(2):102.
- [2] Arkfield D G, Rubenstein E. Quest for the holy grail to cure arthritis and osteoporosis: emphasis on bone drug delivery systems[J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2005, 57(7):934.
- [3] Young A M, Ng P Y J, Gbureck U, et al. Characterization of chlorhexidine-releasing, fast-setting, brushite bone cements [J]. *Acta Biomater*, 2008, 4(4):1081.
- [4] Panzavolta S, Torricelli P, Bracci B, et al. Alendronate and pamidronate calcium phosphate bone cements: setting properties and in vitro response of osteoblast and osteoclast cells [J]. *J Inorg Biochem*, 2009, 103(1):101.
- [5] Ratier A, Freche M, Lacout J L, et al. Behaviour of an injectable calcium phosphate cement with added tetracycline[J]. *Int J Pharm*, 2004, 274(1/2):261.
- [6] Joostena U, Joista A, Frebela T, et al. Evaluation of an in situ setting injectable calcium phosphate as a new carrier material for gentamicin in the treatment of chronic osteomyelitis: studies *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomaterials*, 2004, 25(18):4287.
- [7] Jansen J A, Vehof J W, Ruhe P Q, et al. Growth factor-loaded scaffolds for bone engineering [J]. *J Control Release*, 2005, 101(1/3):127.
- [8] Ruhe P Q, Kroese-Deutman H C, Wolke J G, et al. Bone inductive properties of rhBMP-2 loaded porous calcium phosphate cement implants in cranial defects in rabbits[J]. *Biomaterials*, 2004, 25(11):2123.
- [9] Kroese-Deutman H C, Ruhe P Q, Spauwen P H, et al. Bone inductive properties of rhBMP-2 loaded porous calcium phosphate cement implants inserted at an ectopic site in rabbits [J]. *Biomaterials*, 2005, 26(10):1131.
- [10] 叶增伟,刘随意,苏佳灿. 抗生素/磷酸钙骨水泥载药缓释系统研究进展[J]. *创伤外科杂志*, 2010, 12(5):472.
- [11] 陈爱宝,崔振华,曾国庆. 两种抗生素复合骨水泥体外药物释放的规律[J]. *中国临床康复*, 2006, 20(41):41.
- [12] Ratier A, Gibson I R, Best S M, et al. Setting characteristics and mechanical behaviour of a calcium phosphate bone cement containing tetracycline [J]. *Biomaterials*, 2001, 22(9):897.
- [13] 王传军,陈统一,张键,等. 载药妥布霉素人工骨(磷酸钙骨水泥)修复骨缺损的动物试验[J]. *复旦学报:医学科学版*, 2001, 28(6):473.
- [14] 王传军,陈统一,张键,等. 自固化磷酸钙人工骨载药妥布霉素的评价[J]. *复旦学报:医学科学版*, 2003, 30(5):480.
- [15] 王传军,陈统一,张键,等. 自固化磷酸钙人工骨(CPC)载药妥布霉素体外抗菌活性评价[J]. *中国临床药学*, 2004, 11(5):794.
- [16] Stallmann H P, Faber C, Bronckers A L, et al. Osteomyelitis prevention in rabbits using antimicrobial peptide hLF1-11-or gentamicin-containing calcium phosphate cement[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54(2):472.
- [17] 郜成莹,叶建东. 添加剂和载药方法对庆大霉素/磷酸钙骨水泥载药体系性能及药物体外释放的影响[J]. *硅酸盐通报*, 2008, 27(2):225.
- [18] 郜成莹,叶建东. 磷酸钙骨水泥负载庆大霉素的制备与性能[J]. *材料导报*, 2008, 22(3):151.
- [19] 储诚兵,黎檀实,郝立波,等. 局部抗菌药物载药系统克林霉素磷酸钙水泥的实验研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2009, 19(6):625.
- [20] Block J E, Stubbs H A. Reducing the risk of deep wound infection in primary joint arthroplasty with antibiotic bone cement [J]. *Orthopedics*, 2005, 8(11):1334.
- [21] 张进军,李兵仓,陈青,等. 磷酸钙骨水泥承载头孢哌酮钠后对其理化特性的影响[J]. *生物医学工程学杂志*, 2000, 17(4):400.
- [22] 张威,马子静,李长龄,等. 载依替米星骨水泥体外释放规律考察[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(6):462.
- [23] 俞玮,周勇,范清宇,等. 阿霉素异体脱钙骨基质骨粒骨水泥缓释体的制备及相关研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2002, 9(7):685.
- [24] 吴芳,林建华,戴伯川,等. 阿霉素-磷酸盐骨水泥制备及体外释药特性[J]. *福建医科大学学报*, 2003, 37(3):304.
- [25] 林建华,张文明,戴伯川,等. 阿霉素磷酸钙骨水泥缓释体系的制备及体外药物释放试验[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2003, 2(4):209.
- [26] 薛忠林,张辉,靳安民,等. 载多柔比星微球可注射骨水泥的特征[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(36):7027.
- [27] 张辉,薛忠林,靳安民,等. 包裹多柔比星微球骨水泥的制备及其表征[J]. *中国组织工程研究与临床康*

- 复, 2010, 14(8): 1386.
- [28] 孙诚, 徐晓明, 齐朝月. 骨水泥中抗癌药的释放、活性及抗肿瘤效应的实验研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2007, 15(4): 273.
- [29] 孙效棠, 赵黎, 胡蕴玉, 等. 磷酸钙骨水泥载药核心的块型重组异种骨体内缓释及修复兔长段感染性骨缺损的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2005, 19(3): 165.
- [30] 费正奇, 胡蕴玉, 吴道澄, 等. 携带 rhBMP-2 微球的新型可注射自凝固复合人工骨的制备及特性研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2006, 14(2): 124.
- [31] 费正奇, 胡蕴玉, 张德志, 等. 携带 rhBMP-2 微球的新型复合人工骨的释药及成骨活性研究[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(2): 151.
- [32] 费正奇, 胡蕴玉, 吴道澄, 等. 携带 rhBMP-2 微球的新型复合人工骨的制备及生物相容性研究[J]. 生物医学工程与临床, 2006, 10(4): 201.
- [33] 扈延龄, 李红, 李树娟, 等. 复合 rhBMP-2 壳聚糖微球可注射磷酸钙骨水泥制备及成骨性能研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2010, 18(20): 1723.
- [34] 胡运生, 范清宇, 马保安, 等. 磷酸钙/纤维蛋白胶复合支架材料的结构及力学性能分析[J]. 功能材料, 2006, 37(4): 607.
- [35] 郭悦华, 屈树新, 李茂红, 等. 载双组分药物磷酸钙骨水泥的性质和体外释放[J]. 硅酸盐学报, 2010, 38(3): 472.
- [36] Lin F H, Dong G C, Chen K S, et al. Immobilization of Chinese herbal medicine onto the surface-modified calcium hydrogenphosphate[J]. Biomaterials, 2003, 24(3): 2413.
- [37] Yao C H, Liu B S, Liu C G, et al. Osteogenic potential using a malleable, biodegradable composite added traditional Chinese medicine: *in vitro* and *in vivo* evaluations[J]. Am J Chin Med, 2006, 34: 873.
- [38] Qu S X, Weng J, Feng B, et al. Preliminary study of calcium phosphate immobilized with Chinese medicine [J]. J Mater Sci, 2005, 40(11): 3035.
- [39] Li M H, Qu S, Shen R, et al. Study on synthesis of calcium phosphate biomaterials containing SMB[J]. Key Eng Mat, 2007, 330-332(2): 1033.
- [40] 邹琴, 张利, 左奕, 等. 载黄芪多糖骨水泥的理化性能及体外细胞相容性研究[J]. 功能材料, 2008, 39(9): 1515.
- [41] 屈树新, 翁杰, 沈如, 等. 含中药的磷酸钙生物材料制备方法的研究[J]. 生物医学工程与临床, 2005, 9(2): 65.
- [42] 李茂红, 屈树新, 姚宁, 等. 含丹参磷酸钙骨水泥的制备和表征[J]. 生物医学工程与临床, 2005, 9(3): 132.
- [43] 李茂红, 屈树新, 姚宁, 等. 载不同浓度香丹注射液磷酸钙骨水泥性能研究[J]. 无机材料学报, 2010, 25(5): 507.
- [44] 任鹏宇, 刘娟, 刘彦宇, 等. 丹红注射液-磷酸钙骨水泥释放体系的力学性能、显微结构及体外释放[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(3): 487.
- [45] 姜红江, 黄相杰, 谭远超, 等. 磷酸钙骨水泥复方丹参缓释体的制备及性能评价[J]. 中国修复重建外科杂志, 2007, 21(10): 1113.

[责任编辑 邹晓翠]

《中国实验方剂学杂志》优先数字出版声明

优先数字出版就是以数字出版方式提前出版印刷版期刊内容。按照《中国实验方剂学杂志》与中国知网签订的优先数字出版协议, 已经完成审稿及编排的、符合相关规定的稿件可以在印刷版出版前在中国知网优先数字出版平台上发布。发布内容也属于正式出版范畴。这一方式对于加快文献的出版传播, 提升学术影响力具有积极作用。作者如希望稿件采用优先数字出版方式出版, 请在投稿时说明, 经过编辑部审查符合条件者可实现优先出版。