



## 细菌纤维素复合材料在骨组织工程领域的应用新进展\*

罗川<sup>1</sup>, 张莉<sup>2</sup>, 冉力瑜<sup>1</sup>, 尤炫合<sup>1</sup>, 黄石书<sup>1△</sup>

1. 四川大学华西医院 骨科(成都 610041); 2. 四川大学华西第二医院 康复医学科(成都 610041)

**【摘要】** 细菌纤维素是一种微生物生长过程中分泌的胞外高分子纳米材料,因其具有独特的三维纤维网状结构、良好的生物相容性、生物可降解性以及出色的机械性能而在骨组织工程领域备受关注。但细菌纤维素仍有不足,如低成骨活性、缺乏抗菌性能、孔径过小、降解速率和骨组织再生不匹配等问题,限制了其在骨组织工程领域的单独使用。因此,通过改性细菌纤维素并制备细菌纤维素复合材料成为近年来的研究热点。本综述总结了细菌纤维素的生产-改性-骨修复应用的相互关系,介绍了细菌纤维素的制备及其改性的方法,还详细阐述了细菌纤维素复合材料在骨组织工程领域的应用新进展,同时也指出了细菌纤维素复合材料目前面临的挑战与展望。

**【关键词】** 细菌纤维素 生物基复合材料 骨组织工程 生物医用材料 综述

### New Advances in the Application of Bacterial Cellulose Composite Materials in the Field of Bone Tissue Engineering

LUO Chuan<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>2</sup>, RAN Liyu<sup>1</sup>, YOU Xuanhe<sup>1</sup>, HUANG Shishu<sup>1△</sup>. 1. Department of Orthopedics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Rehabilitation Medicine, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: h0794062@scu.edu.cn

**【Abstract】** Bacterial cellulose (BC) is a type of extracellular polymeric nanomaterial secreted by microorganisms over the course of their growth. It has gained significant attention in the field of bone tissue engineering due to its unique structure of three-dimensional fibrous network, excellent biocompatibility, biodegradability, and exceptional mechanical properties. Nevertheless, BC still has some weaknesses, including low osteogenic activity, a lack of antimicrobial properties, small pore size, issues with the degradation rate, and a mismatch in bone tissue regeneration, limiting its standalone use in the field of bone tissue engineering. Therefore, the modification of BC and the preparation of BC composite materials have become a recent research focus. Herein, we summarized the relationships between the production, modification, and bone repair applications of BC. We introduced the methods for the preparation and the modification of BC. Additionally, we elaborated on the new advances in the application of BC composite materials in the field of bone tissue engineering. We also highlighted the existing challenges and future prospects of BC composite materials.

**【Key words】** Bacterial cellulose Biobased composite materials Bone tissue engineering  
Biomedical materials Review

大段骨缺损的修复一直是临床上棘手的挑战之一,修复方法包括自体骨移植、同种异体骨移植和异种骨移植<sup>[1]</sup>。自体骨移植被认为是骨修复的“金标准”,具有良好的生物相容性和丰富的细胞外基质,且避免了患者的免疫排斥。然而,由于自体骨移植来自患者自身,供体组织的数量、形状和大小有限,因此并不适用于修复大面积的骨缺损。同种异体骨移植和异种骨移植具有移植来源广、优异的骨传导能力和骨整合能力的优势,但是也存在潜在的移植物排斥和病原体传播的风险<sup>[2-3]</sup>。基于此,研究学者提出了运用骨组织工程去解决这些问题,拓

展骨组织修复方式。

### 1 细菌纤维素与骨组织工程

骨组织工程技术是一种综合性的生物医学技术,旨在重建和修复受损的骨组织,以应对骨折、骨疾病、创伤或其他骨骼相关问题<sup>[4]</sup>。这一领域结合了生物学、生物材料科学、工程学和医学等多学科的知识和技术,以开发各种方法和策略来促进新骨组织的生长和修复。常用于骨组织工程的材料包括合成材料和天然材料。合成材料(如聚己内酯、生物陶瓷、碳纳米管和石墨烯等)尽管具有良好的可加工性和机械性能,但缺乏活性基团,细胞附着性能较差,在调控骨髓间充质干细胞(BMSCs)增殖和分化方面略有不足<sup>[5-6]</sup>。天然材料(如纤

\* 国家自然科学基金(No. 81874027)资助

△ 通信作者, E-mail: h0794062@scu.edu.cn

出版日期: 2024-03-20

纤维素、明胶、透明质酸、海藻酸盐、壳聚糖和脱细胞支架等)能够用作模拟骨细胞外基质(ECM)的基材,为细胞附着、增殖和分化提供适当的支撑和生存微环境,在骨组织工程领域表现出巨大的潜力。

细菌纤维素(bacterial cellulose, BC)是生物基骨组织工程材料,它是真菌、藻类以及各种细菌(如土壤杆菌属、醋杆菌属、无色杆菌属等)等微生物生长过程中合成

的高分子聚合物<sup>[7]</sup>,具有类EMC的三维纤维网状结构、良好的生物相容性以及出色的机械性能,在骨组织工程领域有着广泛的研究与应用<sup>[8]</sup>。当前对细菌纤维素已有相当深入的研究,通过扫描电镜(SEM)可以观察到细菌纤维素的三维结构,其具有互联的3D多孔网络结构,该网络由纤维素纳米纤维随机组装而成,具有高长径比,直径为20~100 nm(图1)。

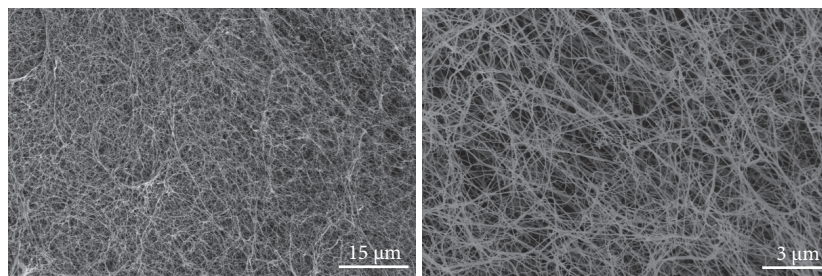


图 1 SEM镜下观察到的BC

Fig 1 SEM images of native BC

尽管细菌纤维素是一种很有前途的天然聚合物,但当其单独使用时,往往具有很大的局限性,限制了其在骨组织工程领域中的应用<sup>[9]</sup>。因此,通过改性细菌纤维素从而制备细菌纤维素复合材料成为其在骨组织工程领域的研究热点。

## 2 细菌纤维素的生产

### 2.1 菌株选择

细菌纤维素的合成是一种复杂而精密的生物过程,通常由特定的细菌菌株执行。主要包括醋杆菌属、土壤杆菌属、无色杆菌属、沙门氏菌属、肠杆菌属、埃希氏菌属、假单胞菌属、葡糖醋杆菌属等,其中木醋杆菌的纤维素合成能力最强,是研究细菌纤维素合成的模式菌株<sup>[10]</sup>。

### 2.2 培养条件

大多数细菌纤维素是通过传统的静态发酵技术生产的,其中木醋杆菌可以在30℃静态培养箱中的半限定生长培养基的浅容器中生长7~14 d,然后在30℃形成厚厚的纤维素薄膜<sup>[11]</sup>。尽管这是最广泛使用的细菌纤维素生产方法,但其存在培养时间长及成本高等缺点。另外,碳源梯度差异和氧气分布差异会导致纤维素的生产不均匀,震荡培养作为生产细菌纤维素的一种方法,可以有效解决氧气分布不均而致纤维素的生产不均匀这一问题。

### 2.3 产物合成

纤维素的生物合成始于细菌从环境中被动吸收葡萄糖,然后从6-磷酸葡萄糖异构化为1-磷酸葡萄糖。然后该异构体与三磷酸尿苷(UTP)反应,形成尿苷二磷酸葡萄

糖(UDP-葡萄糖),该UDP-葡萄糖被纤维素合酶A催化成线性1,4葡聚糖链,并被环二鸟苷酸(c-di-GMP)激活。然后这些纤维素链通过细菌细胞壁的孔排出体外,经过进一步的调控和修饰,形成了纤维素微纤维<sup>[12]</sup>。此外,如果细菌缺乏葡萄糖来源,则会利用果糖合成途径<sup>[13]</sup>。

### 2.4 收获和处理

成功发酵后,所得的薄膜含有纤维素、次生代谢物、微生物生物质和生长培养基中的剩余营养物质,即可去除这些营养物质以获得高纯度的结晶纤维素基质。

总体而言,生产细菌纤维素的菌种十分广泛,其中木醋杆菌的产量最高。可以采取静态培养和动态震荡培养来细菌纤维素。静态培养的纤维力学强度大,适合用于制备高强度材料。震荡培养得到的纤维束丝相对较细,杨氏模量值低,可应用于水凝胶。在实际应用中,可以根据不同的需求,选择合适的菌、培养条件以及后处理方式精准调控细菌纤维素的特性,从而满足实际运用的要求。

## 3 细菌纤维素的改性策略

尽管细菌纤维素在骨组织工程中的应用取得了很大的进展,但仍有许多挑战,如优化培养条件以控制细菌纤维素支架的孔隙率、成骨分化能力、抗菌性能、免疫调控性能、力学强度以及降解率<sup>[14]</sup>。为实现这一目标,研究者们提出了原位改性和非原位改性策略<sup>[15]</sup>。原位改性策略是指在细菌纤维素生产过程中改变培养条件或向培养体系中加入额外的材料。与之对应的非原位改性策略是指

在生产出细菌纤维素以后,通过物理改性、化学改性或者物理-化学改性相结合的手段对细菌纤维素的物理结构、化学结构和功能性基团进行定向修饰。在此背景下,各种合成和天然聚合物、碳基材料<sup>[16]</sup>(石墨烯)和其他纳米材料<sup>[17]</sup>(银、金、铜等)已被用于细菌纤维素的改性中,以制备具有改进功能的新型材料,用于骨组织工程领域中。

### 3.1 细菌纤维素的原位改性的策略

原位改性的原理是在细菌纤维素的生产开始时改变介质的碳源或在培养介质中加入添加剂,其目的是扩展细菌纤维素纤维网络并与细菌纤维素链上的羟基相互作用产生新的氢键,从而制备细菌纤维素复合材料<sup>[18]</sup>。添加的材料大致可分为两类:改变细菌纤维素物理结构的材料及增加其功能的材料。

物理结构的调控:细菌纤维素具有致密的结构,具有小直径( $< 100\text{ nm}$ )的相互连接的孔,这阻止了细胞在支架中的迁移。为了提高细菌纤维素的孔隙率,通常采用原位改性的方法,在细菌纤维素培养基中添加了额外的材料和物质,如石蜡微球、明胶微球、金和羟基磷灰石<sup>[19]</sup>等纳米颗粒。此外,石墨烯、氧化石墨烯、石墨纳米片以及层状矿物硅酸盐纳米颗粒等纳米无机颗粒材料已经成功应用于细菌纤维素的原位改性,以提升其力学性能<sup>[16,20]</sup>。

适应性功能调控:在生长过程中,细菌纤维素与添加到培养基中的聚合物相结合,其中添加的材料赋予了纯细菌纤维素新的特性。如研究人员通过原位发酵将具有出色成骨分化能力的金纳米颗粒(GNPs)引入到细菌纤维素水凝胶的网络中(Au/BC水凝胶),持续释放的GNPs促进了人骨髓间充质干细胞(hBMSCs)的成骨分化,该复合水凝胶显示出卓越的促成骨活性<sup>[14]</sup>。

总体而言,原位改性可以实现细菌纤维素材料物理结构的调控和适应性功能改造。物理结构的改变有利于细胞的向内生长,使得生物学功能得到改善。通过添加不同的功能材料实现了细菌纤维素材料的多功能化,大幅度拓宽了细菌纤维素的应用范围。值得注意的是,原位改性是在发酵体系中进行的,涉及活菌种,不可盲目添加成分,避免造成菌种死亡,针对具体的添加物,需要做前期的探索。

### 3.2 细菌纤维素的非原位改性的策略

细菌纤维素的非原位改性是在其合成之后,即生长过程结束后对已合成的细菌纤维素进行改变或修饰的方法。主要分为化学改性和复合改性。

#### 3.2.1 化学改性

通过在细菌纤维素分子结构中引入不同的化学官能团或化合物,以改变其性质、增强其功能或调整其应用特

性,即化学改性。相比于原位改性,化学改性合成衍生物目标明确,不受试剂种类的限制且反应时间短,是一种很有潜力改性途径。在骨组织工程领域,细菌纤维素最常见的化学改性是氧化<sup>[21-22]</sup>。氧化是向纤维素添加新官能团的重要反应,并且经常用于赋予纤维素特殊性能<sup>[23]</sup>。在不同的氧化剂、温度、pH值、反应时间等氧化条件下,可以生产出具有不同物理化学性质的氧化纤维素。OKITA等<sup>[24]</sup>研究发现,细菌纤维素经氧化后发生了氢键的断裂,空间结构在氧化后相对疏松。还有研究表明,采用2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)及高碘酸盐( $\text{NaIO}_4$ )氧化细菌纤维素薄膜,可以改善材料的致密空间结构,增加其降解性,使其能更好地与其他材料结合形成细菌纤维素复合材料<sup>[25]</sup>。此外,细菌纤维素还具有一些其他化学修饰,例如苯甲酰化<sup>[26]</sup>、醚化<sup>[27]</sup>、硫酸化、琥珀酰化和磷酸化<sup>[28]</sup>等。

#### 3.2.2 复合改性

复合改性是指在不改细菌纤维素化学结构的前提下,通过浸渍、均化、共混和物理吸附等方式,引入其他混合颗粒(如聚合物、纳米颗粒、药物等),进而制备成性能突出的改性细菌纤维素复合材料,它们主要通过静电吸附使混合颗粒黏附在细菌纤维素表面<sup>[29]</sup>。混合材料的降解速率可以通过调节混合材料的浓度从而控制混合材料所占比例来实现<sup>[30]</sup>。通过复合改性赋予细菌纤维素各种添加物成分的性能。如前所述,在骨组织工程中,对材料的孔径大小、机械性能、抗菌性能、免疫调控等性能要求苛刻,通过复合改性使细菌纤维素能够满足在骨组织工程中的应用。常用的复合材料包括聚合物、碳基纳米颗粒、金属/金属氧化物纳米颗粒和其他无机纳米颗粒等<sup>[31]</sup>。

复合改性方法不会改变细菌纤维素的化学性质,安全可靠,操作简便,易于实施。浸渍和物理吸附不会破坏细菌纤维素材料原有的结构,能够充分发挥细菌纤维素材料的物理化学性质。均化和共混可以精确地控制复合材料的配比,实现细菌纤维素材料结构性质的重塑。

综上所述,原位法和非原位法在细菌纤维素生产中使用的外源分子对细菌纤维素的掺入以及性能的改善产生了不同的结果。因此,实际应用中需要根据所需细菌纤维素的理化性质和功能特性来综合选择细菌纤维素改性方式。

## 4 细菌纤维素复合材料在骨组织工程中的应用

由于异体骨移植具有很高的排斥和病原体传播风险,因此使用相容的移植植物来填充创伤性缺损区域并诱

导组织再生至关重要。组织修复包括3个主要组成要素,即细胞、支架和生物因子。在这些要素中,支架不仅为细胞提供生长环境,还扮演着细胞引导的角色,促使细胞附着、迁移、增殖和分化,因此在整个骨组织修复过程中具有至关重要的作用<sup>[32]</sup>。近年来,组织工程为修复骨缺损提供了新的可能性。

骨修复材料为细胞附着、扩散、迁移、增殖和分化提供结构支持,支架的生物力学性能必须与宿主骨的相匹配。对于皮质骨,其杨氏模量为15~20 GPa,松质骨为0.1~2 GPa,抗压强度皮质骨为100~200 MPa,松质骨为2~20 MPa<sup>[33]</sup>。YAMANAKA等<sup>[34]</sup>是对细菌纤维素的力学性能进行研究的先驱,他们发现细菌纤维素的杨氏模量为15 GPa。YAO等<sup>[35]</sup>通过湿法纺丝和拉伸工艺制备了细菌纤维素纳米纤维,在最佳工艺条件下获得的细菌纤维素纳米纤维的杨氏模量为16.4 GPa,抗拉伸强度和为48.6 MPa。由此可见,细菌纤维素的机械强度可以适用于骨组织工程。此外,细菌纤维素的机械性能可以通过与各种纳米材料复合来升级(如羟基磷灰石<sup>[36]</sup>、氧化石墨烯<sup>[16,37]</sup>、金属纳米粒子<sup>[38]</sup>等)。

此外,天然细菌纤维素缺乏表面抑菌活性,这限制了其在生物医学领域的应用。早期细菌附着是骨组织植入物感染的第一阶段,随后,细菌在材料表面生长,然后产生一些胞外聚合物,并逐步形成生物膜<sup>[39]</sup>,生物膜一旦形成,细菌就很难清除<sup>[40]</sup>。因此,赋予材料表面抗菌和抗细菌黏附特性相当重要。已有3种常见方法来赋予细菌纤维素膜抗菌特性<sup>[41]</sup>:包括抗菌剂浸渍细菌纤维素、创建细菌纤维素超疏水表面来抑制细菌黏附、在细菌纤维素表面引入抗菌功能来接触杀灭,其中最常用的方法是用不同的抗菌剂浸渍细菌纤维素,例如抗生素、壳聚糖、苯扎氯铵、分子工程肽和金属纳米粒子<sup>[42-44]</sup>。YANG等<sup>[45]</sup>设计了一种仿生Ag/细菌纤维素/羟基磷灰石(Ag/BC@HAp)水凝胶,具有双面功能化结构,这种双面功能化设计赋予了水凝胶出色的抗菌活性,并具有引导骨再生的效果。

此外,细菌纤维素可作为生物活性材料的载体。BMP-2等生物活性材料促进骨骼修复是临床实践中一种有前景的治疗方法<sup>[46]</sup>。DUBEY等<sup>[47]</sup>将纳米细菌纤维素支架和低剂量BMP-2处理的小鼠间充质干细胞结合起来,设计出一种经济高效的骨组织工程支架,以实现快速的体内骨整合。

总的来说,细菌纤维素的力学性能与其他材料的成功结合表明其在骨组织工程中具有应用潜力。而生物体不同部位的骨组织所需的支架需要不同的性质和形态,细菌纤维素复合材料的可塑性很好地满足了这种

需求。

## 5 展望与结论

目前,细菌纤维素由于具有良好的生物相容性、三维结构和高的机械强度,在骨组织工程领域的临床应用已取得一定进展,包括骨折愈合、骨缺损填充、植入物涂层等。但仍需要进行深入的研究和临床试验,以验证其效用和安全性。此外,仍有一些关键技术需要进一步发展,例如,如何实现细菌纤维素的大规模制备和工业化生产,以满足临床需求,仍然需要深入研究。其二,细菌纤维素在体内的生物降解速率、免疫响应等问题也需要进一步研究和解决。未来细菌纤维素复合材料在骨组织工程领域的研究趋势应注重材料的制备技术和生物活性调控机制以及长期效果的评估。

\* \* \*

**作者贡献声明** 罗川负责论文构思、数据审编、正式分析、调查研究、研究方法和初稿写作,张莉负责论文构思、数据审编、正式分析和初稿写作,冉力瑜负责论文构思和正式分析,尤炫合负责数据审编和研究项目管理,黄石书负责经费获取、提供资源、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

**Author Contribution** LUO Chuan is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, and writing--original draft. ZHANG Li is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, and writing--original draft. RAN Liyu is responsible for conceptualization and formal analysis. YOU Xuanhe is responsible for data curation and project administration. HUANG Shishu is responsible for funding acquisition, resources, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**Declaration of Conflicting Interests** All authors declare no competing interests.

## 参 考 文 献

- [1] WANG W, LIANG X, ZHENG K, *et al.* Horizon of exosome-mediated bone tissue regeneration: the all-rounder role in biomaterial engineering. *Materials Today Bio*, 2022, 16: 100355. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100355.
- [2] PEI W, DENG J, WANG P, *et al.* Sustainable lignin and lignin-derived compounds as potential therapeutic agents for degenerative orthopaedic diseases: a systemic review. *Int J Biol Macromol*, 2022, 15: 547-560. doi: 10.3390/POLYM13152465.
- [3] LI Q, YU H, SUN M, *et al.* The tissue origin effect of extracellular vesicles on cartilage and bone regeneration. *Acta Biomater*, 2021, 125: 253-266. doi: 10.1016/j.actbio.2021.02.039.
- [4] KHARE D, BASU B, DUBEY A K. Electrical stimulation and

- piezoelectric biomaterials for bone tissue engineering applications. *Biomaterials*, 2020, 24: 12–23. doi: 10.1016/j.actbio.2015.07.010.
- [5] GUO L, LIANG Z, YANG L, *et al.* The role of natural polymers in bone tissue engineering. *J Control Release*, 2021, 338: 571–582. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.08.055.
- [6] KOUSHIK T M, MILLER C M, ANTUNES E. Bone tissue engineering scaffolds: function of multi-material hierarchically structured scaffolds. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(9): e2202766. doi: 10.1002/adhm.202202766.
- [7] SHEZAD O, KHAN S, KHAN T, *et al.* Physicochemical and mechanical characterization of bacterial cellulose produced with an excellent productivity in static conditions using a simple fed-batch cultivation strategy. *Carbohydr Polym*, 2010, 82(1): 173–180. doi: 10.1016/j.carbpol.2010.04.052.
- [8] HU W, CHEN S, YANG J, *et al.* Functionalized bacterial cellulose derivatives and nanocomposites. *Carbohydr Polym*, 2014, 101: 1043–1060. doi: 10.1016/j.carbpol.2013.09.102.
- [9] STUMPF T R, YANG X, ZHANG J, *et al.* *In situ* and *ex situ* modifications of bacterial cellulose for applications in tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 82: 372–383. doi: 10.1016/j.msec.2016.11.121.
- [10] 赵鑫, 熊健力, 任叶琳, 等. 细菌纤维素合成与鉴定研究综述. *化工进展*, 2020, 39(S2): 262–268. doi: 10.16085/j.issn.1000-6613.2020-0384.
- ZHAO X, XIONG J L, REN Y L, *et al.* Synthesis and identification of bacterial cellulose. *Chem Ind Eng Pro*, 2020, 39(S2): 262–268. doi: 10.16085/j.issn.1000-6613.2020-0384.
- [11] BADSHAH M, ULLAH H, KHAN A R, *et al.* Surface modification and evaluation of bacterial cellulose for drug delivery. *Int J Biol Macromol*, 2018, 113: 526–533. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.02.135.
- [12] SWINGLER S, GUPTA A, GIBSON H, *et al.* Recent advances and applications of bacterial cellulose in biomedicine. *Polymers*, 2021, 13(3): 412. doi: 10.3390/polym13030412.
- [13] KRASTEVA P V, BERNAL-BAYARD J, TRAVIER L, *et al.* Insights into the structure and assembly of a bacterial cellulose secretion system. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2065. doi: 10.1038/s41467-017-01523-2.
- [14] HUANG C, YE Q, DONG J, *et al.* Biofabrication of natural Au/bacterial cellulose hydrogel for bone tissue regeneration via *in-situ* fermentation. *Smart Mater Med*, 2023, 4: 1–14. doi: 10.1016/j.smaim.2022.06.001.
- [15] NIAMSAP T, LAM N T, SUKYAI P. Production of hydroxyapatite-bacterial nanocellulose scaffold with assist of cellulose nanocrystals. *Carbohydr Polym*, 2019, 205: 159–166. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.10.034.
- [16] LUO H, AO H, PENG M, *et al.* Effect of highly dispersed graphene and graphene oxide in 3D nanofibrous bacterial cellulose scaffold on cell responses: a comparative study. *Mater Chem Phys*, 2019, 235: 121774. doi: 10.1016/j.matchemphys.2019.121774.
- [17] SHUAI C, YUAN X, YANG W, *et al.* Synthesis of a mace-like cellulose nanocrystal@ Ag nanosystem via *in-situ* growth for antibacterial activities of poly-L-lactide scaffold. *Carbohydr Polym*, 2021, 262: 117937. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.117937.
- [18] WAHID F, ZHAO X J, ZHAO X Q, *et al.* Fabrication of bacterial cellulose-based dressings for promoting infected wound healing. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(28): 32716–32728. doi: 10.1021/acsami.1c06986.
- [19] 魏莉, 马保金, 邵金龙, 等. 羟基磷灰石复合材料在骨组织工程中的应用的研究进展. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(3): 357–363. doi: 10.12182/20210560303.
- WEI L, MA B J, SHAO J L, *et al.* Advances in the application of hydroxyapatite composite materials in bone tissue engineering. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2021, 52(3): 357–363. doi: 10.12182/20210560303.
- [20] RAY D, SAIN S. *In situ* processing of cellulose nanocomposites. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*, 2016, 83: 19–37. doi: 10.1016/j.compositesa.2012.08.001.
- [21] MENG S, WU H, XIAO D, *et al.* Recent advances in bacterial cellulose-based antibacterial composites for infected wound therapy. *Carbohydr Polym*, 2023, 316: 121082. doi: 10.1016/j.carbpol.2023.121082.
- [22] LI Y, CHU C, CHEN C, *et al.* Quaternized chitosan/oxidized bacterial cellulose cryogels with shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing. *Carbohydr Polym*, 2024, 327: 121679. doi: 10.1016/j.carbpol.2023.121679.
- [23] LI J, WAN Y, LI L, *et al.* Preparation and characterization of 2,3-dialdehyde bacterial cellulose for potential biodegradable tissue engineering scaffolds. *Mater Sci Eng C*, 2009, 29(5): 1635–1642. doi: 10.1016/j.msec.2009.01.006.
- [24] OKITA Y, SAITO T, ISOGAI A. Entire surface oxidation of various cellulose microfibrils by TEMPO-mediated oxidation. *Biomacromolecules*, 2010, 6(11): 1696–1700. doi: 10.1021/bm100214b.
- [25] CAO S, ZHANG K, LI Q, *et al.* Injectable and photothermal antibacterial bacterial cellulose cryogel for rapid hemostasis and repair of irregular and deep skin wounds. *Carbohydr Polym*, 2023, 320: 121239. doi: 10.1016/j.carbpol.2023.121239.
- [26] ZHOU M, DUAN X, MA Y, *et al.* Morphology control and optical properties of organic nanostructures based on thermotropic liquid crystalline benzoylated bacterial cellulose. *Carbohydr Polym*, 2010, 80(2): 551–554. doi: 10.1016/j.carbpol.2009.12.032.
- [27] LIN Q, ZHENG Y, WANG G, *et al.* Protein adsorption behaviors of carboxymethylated bacterial cellulose membranes. *Int J Biol Macromol*, 2015, 73: 264–269. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2014.11.011.
- [28] CHEN C, DING W, ZHANG H, *et al.* Bacterial cellulose-based biomaterials: From fabrication to application. *Carbohydr Polym*, 2022, 278: 118995. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118995.
- [29] FAN X, ZHANG T, ZHAO Z, *et al.* Preparation and characterization of bacterial cellulose microfiber/goat bone apatite composites for bone repair. *J Appl Polym Sci*, 2013, 129(2): 595–603. doi: 10.1002/app.38702.
- [30] BARBANI N, GUERRA G D, CRISTALLINI C, *et al.* Hydroxyapatite/gelatin/gellan sponges as nanocomposite scaffolds for bone reconstruction. *J Mater Sci Mater Med*, 2012, 23: 51–61. doi: 10.1007/s10856-011-4505-2.
- [31] WAHID F, HUANG L H, ZHAO X Q, *et al.* Bacterial cellulose and its

- potential for biomedical applications. *Biotechnol Adv*, 2021, 53: 107856. doi: [10.1016/j.biotechadv.2021.107856](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107856).
- [32] NOORI A, ASHRAFI S J, VAEZ-GHAEMI R, *et al*. A review of fibrin and fibrin composites for bone tissue engineering. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 4937–4961. doi: [10.2147/IJN.S124671](https://doi.org/10.2147/IJN.S124671).
- [33] ROMAN M, HARING A P, BERTUCIO T J. The growing merits and dwindling limitations of bacterial cellulose-based tissue engineering scaffolds. *Curr Opin Chem Eng*, 2019, 24: 98–106. doi: [10.1016/j.coche.2019.03.006](https://doi.org/10.1016/j.coche.2019.03.006).
- [34] YAMANAKA S, WATANABE K, KITAMURA N, *et al*. The structure and mechanical properties of sheets prepared from bacterial cellulose. *J Mater Sci*, 1989, 24: 3141–3145. doi: [10.1007/BF00584917](https://doi.org/10.1007/BF00584917).
- [35] YAO J, CHEN S, CHEN Y, *et al*. Macrofibers with high mechanical performance based on aligned bacterial cellulose nanofibers. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(24): 20330–20339. doi: [10.1021/acsami.6b14650](https://doi.org/10.1021/acsami.6b14650).
- [36] MAIA M T, LUZ E P C G, ANDRADE F K, *et al*. Advances in bacterial cellulose/strontium apatite composites for bone applications. *Polymer Rev*, 2021, 61(4): 736–764. doi: [10.1080/15583724.2021.1896543](https://doi.org/10.1080/15583724.2021.1896543).
- [37] CCORAHUA R, TRONCOSO O P, RODRIGUEZ S, *et al*. Hydrazine treatment improves conductivity of bacterial cellulose/graphene nanocomposites obtained by a novel processing method. *Carbohydr Polym*, 2017, 171: 68–76. doi: [10.1016/j.carbpol.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.05.005).
- [38] LUZ E P C G, Das CHAGAS B S, De ALMEIDA N T, *et al*. Resorbable bacterial cellulose membranes with strontium release for guided bone regeneration. *Mater Sci Eng C*, 2020, 116: 111175. doi: [10.1016/j.msec.2020.111175](https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111175).
- [39] COSTERTON J W, STEWART P S, GREENBERG E P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 1999, 284(5418): 1318–1322. doi: [10.1126/science.284.5418.1318](https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318).
- [40] STEWART P S, COSTERTON J W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*, 2001, 358(9276): 135–138. doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)05321-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05321-1).
- [41] SULAEVA I, HENNIGES U, ROSENAU T, *et al*. Bacterial cellulose as a material for wound treatment: Properties and modifications. a review. *Biotechnol Adv*, 2015, 33(8): 1547–1571. doi: [10.1016/j.biotechadv.2015.07.009](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.07.009).
- [42] ZENG A, YANG R, TONG Y, *et al*. Functional bacterial cellulose nanofibrils with silver nanoparticles and its antibacterial application. *Int J Biol Macromol*, 2023, 235: 123739. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2023.123739](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123739).
- [43] WU S, LUO S, CEN Z, *et al*. All-in-one porous membrane enables full protection in guided bone regeneration. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 119. doi: [10.1038/s41467-023-43476-9](https://doi.org/10.1038/s41467-023-43476-9).
- [44] ZHANG G, CHEN G, DONG M, *et al*. Multifunctional bacterial cellulose/covalent organic framework composite membranes with antifouling and antibacterial properties for dye separation. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(27): 32903–32915. doi: [10.1021/acsami.3c05074](https://doi.org/10.1021/acsami.3c05074).
- [45] YANG X, HUANG J, CHEN C, *et al*. Biomimetic design of double-sided functionalized silver nanoparticle/bacterial cellulose/hydroxyapatite hydrogel mesh for temporary cranioplasty. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(8): 10506–10519. doi: [10.1021/acsami.2c22771](https://doi.org/10.1021/acsami.2c22771).
- [46] GAN Q, CHEN L, BEI H P, *et al*. Artificial cilia for soft and stable surface covalent immobilization of bone morphogenetic protein-2. *Bioact Mater*, 2023, 24: 551–562. doi: [10.1016/j.bioactmat.2022.12.029](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.12.029).
- [47] DUBEY S, MISHRA R, ROY P, *et al*. 3-D macro/microporous-nanofibrous bacterial cellulose scaffolds seeded with BMP-2 preconditioned mesenchymal stem cells exhibit remarkable potential for bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol*, 2021, 167: 934–946. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2020.11.049](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.049).

(2023 – 11 – 30收稿, 2024 – 01 – 16修回)

编辑 汤洁



**开放获取** 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

**OPEN ACCESS** This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*