

综述

神经血管耦合在骨修复中作用的研究进展

何姝航^{1,2,3}, 郭尚春^{1,2,3}, 陶诗聪^{1,2}

1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院骨科, 上海 200233; 2. 上海交通大学医学院附属第六人民医院临床医学院, 上海 200233; 3. 上海市四肢显微外科研究所, 上海 200233

[摘要] 骨修复是一个复杂的生理过程, 骨内的神经通过释放生物活性分子以及与骨内细胞相互作用等方式调节骨组织再生。近年来, 已经有研究尝试基于神经血管耦合进行生物材料设计, 取得了有价值的成果。该文对神经与骨组织相互作用, 以及利用神经血管耦合设计和制造可用于骨组织再生的生物活性材料的研究进展进行总结和探讨, 为充分理解和利用神经血管耦合在骨修复中的功能提供新视角, 为骨修复策略的研究及临床治疗提供新的思路。

[关键词] 神经血管耦合; 骨修复; 骨内神经; 骨组织工程

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.03.010 **[中图分类号]** R683 **[文献标志码]** A

Advances in the study of neurovascular coupling in bone repair

HE Shuhang^{1,2,3}, GUO Shangchun^{1,2,3}, TAO Shicong^{1,2}

1. Department of Orthopedic Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China; 2. Clinical Medical College of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China; 3. Shanghai Institute of Microsurgery on Extremities, 200233, China

[Abstract] Bone repair is a complex physiological process. The nerves within the bone can regulate bone tissue regeneration through the secretion of bioactive factors and interactions with cells within the bone. Recent studies have sought to leverage the principles of neurovascular coupling in the creation of bioactive materials, yielding promising results. This article reviews nerves and vessels within the bone, the role of neural signals in bone repair, and potential mechanisms of neurovascular coupling in bone repair, expecting to provide a thorough understanding on the function of neurovascular coupling in bone repair as well as fresh perspectives on the scientific research and clinical treatment of bone repair strategies.

[Key words] neurovascular coupling; bone repair; nerves within bone; tissue engineering

骨修复是一个复杂的、精密的生理过程, 受多种细胞和分子信号通路的共同调节^[1]。骨损伤后, 神经、血管、免疫细胞和干细胞相互作用产生的微环境有利于骨再生, 这对骨修复至关重要^[2]。

在生物体内, 血管负责运输氧气、营养物质以及生物因子, 而神经纤维则负责传输兴奋信号^[3]。在组织再生的过程中, 血管为神经的形成和发育提供必要的营养支持; 同时, 神经纤维也通过分泌神经肽刺激

血管的生成^[4]。因此, 神经与血管的相互作用, 即神经血管耦合, 在组织再生过程中起着至关重要的作用。骨具有丰富的神经支配。缺乏局部神经支配的小鼠足尖无法正常再生, 这提示神经在骨修复中起重要作用^[5]。血管和神经很难同时重建, 严重阻碍骨的修复^[6]。近年来, 神经与骨的相互作用一直是研究的热点。本文对神经与骨相互作用, 以及利用神经血管耦合设计和制造生物活性骨支架的研究进展进行综述。

[基金项目] 国家自然科学基金 (81802226, 81871834, 82072530, 82372566); 上海市浦江人才计划 (2019PJD038); 2020年上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划; 上海交通大学医学院“双百人”项目 (2022-017); 上海市第六人民医院优秀人才培养项目 (ynyq202101)。

[作者简介] 何姝航 (2000—), 女, 硕士生; 电子信箱: he_sh2023@163.com。

[通信作者] 陶诗聪, 电子信箱: sctao@shsmu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81802226, 81871834, 82072530, 82372566); Shanghai Pujiang Program (2019PJD038); Shanghai "Rising Stars of Medical Talent" Youth Development Program in 2020; "Two-hundred Talents" Program of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2022-017); Shanghai Sixth People's Hospital Excellent Young Scientist Development Program (ynyq202101).

[Corresponding Author] TAO Shicong, E-mail: sctao@shsmu.edu.cn.



1 神经和血管对骨的调控

中枢神经介导的神经通路和神经递质调控成骨细胞和破骨细胞、骨形成和骨吸收之间的稳态平衡^[7]。目前,对骨周围神经的了解大多局限于神经支配的来源和类型。然而,研究表明周围神经在肌肉骨骼组织的形成中起着更广泛的作用^[8]。

自主神经系统在骨代谢、前体细胞成骨分化、骨矿化和骨重建中起着至关重要的作用^[9]。骨骼还受外周感觉神经和运动神经支配,能够激活和调节成骨^[7]。感觉神经从背根渗透到发育中的轴骨和尾骨^[10]。由骨细胞分泌的前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)通过抑制交感神经活动,激活感觉神经中的PGE2受体4 (prostaglandin receptor 4, EP4),调节骨的形成^[11]。感觉神经源性降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)在体外和体内均能促进骨微血管系统再生和骨形成^[12]。LIU等^[13]研究表明,在创伤性脑损伤中,受损的中枢神经系统可以通过影响交感神经和肾上腺素信号,在骨髓中形成抗炎微环境,进而抑制骨髓中的炎症,加速骨折愈合。

骨内的神经与骨内的各种细胞相互作用,神经纤维可以释放多种信号分子如神经递质、神经肽、神经生长因子、脑源性神经营养因子、轴突导向因子,并调节骨代谢^[14]。

在骨发育和修复过程中,感觉神经纤维和自主神经纤维与血管的分布及功能密切相关。在致密骨内,血液供应通过哈弗斯管 (Haversian canal) 和伏克曼管 (Volkmann canal),与伴随的神经沿轴进入髓腔^[15]。在骨髓间隙内,释放CGRP的感觉神经纤维呈线状,其末梢静脉曲张丰富,释放酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 的交感神经纤维围绕血管旋转^[14]。MEYERS等^[16]发现,血管细胞外囊泡 (extracellular vehicle, EV) 促进间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 增殖、迁移和分化,并提高骨再生能力。

2 骨基质对神经的调控

骨骼作为身体的支撑结构,不仅为神经提供了空间,还通过化学、机械和电信号等多种方式影响骨内神经的生理活动^[6]。成骨细胞的分化过程会降低其

对轴突生长的促进作用^[17];相反,破骨细胞则通过分泌网蛋白-1 (netrin-1) 诱导软骨下骨的感觉神经轴突生长^[18],并可能通过表皮生长因子受体1 (epidermal growth factor receptor 1, EGFR, 又称为HER1或ErbB1)/ErbB2 (HER2) 信号转导/蛋白激酶C磷酸化的方式促进感觉神经元的电生理活动^[19]。

此外,骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC) 来源的外泌体 (BMSC-Exo) 在BMSC培养基中具有潜在的神经保护作用。其可能的机制是通过阻断p38 MAPK信号通路,增加星形胶质细胞中谷氨酸转运蛋白-1的水平,从而减轻星形胶质细胞的凋亡^[20]。

在乳腺癌骨转移的过程中,破骨细胞衍生的胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 可以通过靶向施万细胞 (Schwann cell, SC) IGF-1受体 (IGF-1R),将神经胶质细胞转化为活跃的痛觉表型^[21]。这些研究为骨骼对神经的调控研究提供了实证依据,揭示了骨骼与神经之间复杂的相互作用机制。

3 骨修复和再生中的神经血管耦合

3.1 骨修复中的神经信号

在大鼠移位性胫骨骨折和小鼠非移位性应力性骨折中,已观察到骨折骨痂的神经支配先于血管形成^[22]。骨损伤后,激活感觉神经和自主神经系统,向中枢神经系统发送信号,上调多种神经肽或神经递质,形成有助于骨再生的动态微环境^[7]。其中,神经递质P物质 (substance P, SP) 和CGRP是感觉神经的主要神经递质,对骨再生具有显著的调节作用^[23]。YE等^[24]发现感觉神经分泌的CGRP可促进骨再生,证实了神经在骨组织愈合中发挥作用。CGRP可以促进骨生成,抑制骨吸收,促进血管生长,并调节免疫微环境^[25]。

神经营养因子是能够支持神经活动的因子,神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 除了具有调节神经系统的功能外,还具有调节骨代谢的功能,是外周神经与骨骼之间的另一种重要连接^[6]。组织学研究发现,骨膜间质祖细胞和骨折相关巨噬细胞中NGF的表达显著上调^[22]。酪氨酸激酶受体A (tyrosine kinase receptor A, TrkA) 阳性轴突

出现在长骨软骨膜表面。与此同时,NGF在骨化中心周围表达,而抑制TrkA信号后观察到骨内的神经密度减小,血管化明显减少,骨量也明显减少^[26]。向小鼠体内注射TrkA抑制剂,可以显著减少感觉神经纤维的数量,抑制血管重建,延迟骨痂骨化^[22]。XU等^[27]发现,颅骨损伤后表达NGF,并通过p75向驻留的间充质成骨前体细胞发出信号,使其向受损部位迁移,确定了在早期骨修复过程中p75信号通路协调骨骼细胞迁移的作用。以上研究说明NGF在骨修复过程中具有重要作用。

BDNF具有保护骨和神经的作用,在体内和体外均能促进人骨髓间充质干细胞(human bone marrow-derived mesenchymal stromal cell, hBMSC)的成骨分化和成神经分化,提示BDNF不仅可以直接促进骨生成,还可以通过促进神经生成间接促进骨生成^[28]。

驻留在神经内的间充质细胞也在骨愈合过程中发挥了重要作用^[29]。SC通过调控多种神经营养因子和生长因子参与骨修复的作用已被广泛研究。WANG等^[30]提出在SC外泌体(SC Exo)中高度富集的let-7c-5p microRNA有可能通过靶向Acvr1b调节TGF- β 信号通路,促进BMSC成骨分化,并且SC Exo可以促进内皮祖细胞的迁移和成管,进一步促进血管新生。

3.2 神经血管耦合与骨修复的潜在机制

连接骨代谢和大脑的主要途径之一是Wnt/ β 连环蛋白途径^[7]。骨细胞通过RANKL/OPG和SOST/Wnt与破骨细胞和成骨细胞交流,协调它们在骨表面的活动,控制体内骨的重塑和再生^[31]。过表达Wnt10a的MSC可通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)介导的血管生成促进颅骨修复^[32]。LIU等^[33]发现Wnt激动剂激活的骨细胞系MLO-Y4可促进成骨分化和血管生成。来源于Wnt激活骨细胞的新型脱细胞基质,能产生代谢性和神经血管化的类器官骨,促进骨缺损修复^[34]。

血管内皮细胞分泌的一些细胞因子在诱导神经再生和成骨过程中起着重要作用。骨修复过程中,血管内皮细胞通过分泌VEGF、骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)等激活成骨细胞,促进MSC的分化^[35]。同时,VEGF具有神经保护作用,可以刺激神经干细胞成熟、增殖和分化^[36]。

生物活性离子对神经发生的刺激作用已被广泛报道。二价金属阳离子如 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} ,通过免疫-神经轴激活骨内感知系统,利用中枢神经系统对骨形成进行调节^[37]。 Mg^{2+} 还促进巨噬细胞分泌PGE2。神经纤维通过EP4感知炎症,并将骨内感知信号传递给中枢神经系统,降低交感神经张力,并促进新骨生成^[37]。有研究者认为, Mg^{2+} 有助于神经元的形成^[38]。 Mg^{2+} 在上调血管生成和骨生成中的作用也已得到充分证明^[39]。 Li^+ 可以上调脑内皮细胞中VEGF的表达,调节神经血管重构^[40]。 Li^+ 通过激活人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) Wnt/ β -catenin信号通路,以浓度依赖性的方式促进VEGF的分泌,增强血管生成能力^[41]。从生物材料中释放的 Cu^{2+} 可增强内皮细胞功能并诱导MSC成骨分化^[42]。 Si^{4+} 可以激活内皮细胞的VEGF受体,促进其迁移和成管^[43]。 K^+ 刺激和纳米形貌的协同作用可促进神经干细胞向神经细胞分化,同时增强MSC的成骨分化^[44]。

3.3 神经血管耦合在骨修复中的应用

在骨组织工程中,除了骨诱导能力外,还迫切需要能够同时促进神经元和血管形成的材料^[45]。近年来,在骨组织工程学领域,利用神经血管耦合设计和制造生物活性材料修复骨缺损的研究逐步深入。

在骨修复材料中加入生物活性成分有利于激活周围神经系统和调节骨再生^[46]。由Li-Mg-Si(lithium-magnesium-silicon, LMS)生物陶瓷制作的生物墨水结合血管内皮细胞的3D打印载细胞支架,可以增强血管化和神经支配的骨再生^[47]。铜具有抗菌、诱导血管生成和促进骨生成等生物学特性,载有 Cu^{2+} 修饰的GeP纳米片的GelMA水凝胶,是一种具有电活性和抗菌性能的水凝胶支架,可以促进血管生成和感觉神经支配,进而促进骨再生和重塑^[48]。载有 Mg^{2+} 修饰的黑磷(black phosphorus, BP)纳米片的双层水凝胶具有骨膜样结构,可以促进神经血管化的骨再生^[38]。3D打印的仿生压电支架可以持续释放 Mg^{2+} ,并与其压电性相协同,促进神经血管化骨组织再生^[49]。掺入BP和 Mg^{2+} 的光敏导电水凝胶可以促进SC功能和CGRP神经纤维再生,对骨再生有积极作用^[50]。

可以释放神经肽和神经递质的骨修复材料,可使

微环境更适合骨折愈合。从RNA测序结果中发现,细胞外信号调节激酶1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, Erk1/2) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路也可调节骨生成和神经发生过程。掺杂镁的介孔生物活性玻璃、骨钙素-骨桥蛋白-双糖链蛋白聚糖 (osteocalcin-osteopontin-biglycan, OOB) 融合蛋白、丝素蛋白 (silk fibroin, SF) 和NGF制备的纳米纤维支架可以通过刺激Erk1/2激活的Runx2和mTOR通路,显著促进BMSC成骨,还可以增强BMSC诱导的神经分化^[51]。细胞外基质构建的工程化感觉神经释放NGF能有效促进感觉神经元分化,通过NGF-TrkA信号通路在体内有效地驱动骨化,从而大大加速临界尺寸骨缺损的愈合^[12]。

骨和神经都是电活性组织,来自植入物和支架的外源性电刺激可以刺激骨和神经的修复。YAN等^[52]设计的还原石墨烯氧化物 (reduced graphene oxide, rGO) /类石墨相氮化碳 (g-C₃N₄) /二氧化钛 (TiO₂) 复合纳米涂层 (rGO/CN/TO) 三元纳米涂层在光照射下可以催化纳米涂层触发的光电转换,同时促进骨骼和神经再生。SU等^[53]设计的内源性电场与2D BP耦合的电活性仿生骨膜通过Fanconi贫血通路诱导SC转变为神经保护表型,促进BMSC成骨分化和神经诱导的成骨修复。

SC在骨组织工程学的应用日渐广泛。HAO等^[54]设计的包封SC Exo的神经组织工程水凝胶,具有缓释SC Exo的功能,通过调节神经支配、免疫微环境、血管生成和成骨来改善骨修复。WANG等^[30]设计的装载SC Exo的生物打印支架,模拟SC介导的神经-血管耦合,可改善骨再生微环境,促进神经支配、血管化和成骨,从而在颅骨缺损模型中实现良好的骨修复。

4 总结与展望

骨是一种处于动态平衡,由血管滋养的富含神经且受其支配的复杂组织。骨内神经可以通过释放多种生物活性分子,与骨内细胞进行交互,从而对骨再生进行精确调节。这种交互及其调控在骨组织的功能中起到至关重要的作用,有助于维持骨的稳态平衡,并

确保骨修复过程的顺利进行。

近年来,神经血管耦合逐渐成为骨修复研究领域的新热点。这种耦合在生物体中发挥着重要的作用,对骨的稳态和修复都具有重要影响。越来越多的研究从神经血管耦合的角度出发,设计并制造了新型的骨组织工程支架,以促进骨组织的再生,并应用于修复骨缺损。

然而,虽然神经血管耦合的重要性逐渐被重视,但目前对其的理解仍然有限,研究仍然处于初步阶段。虽然神经血管耦合在骨修复调控中展现出潜在优势,但其在临床应用中仍存在一定的局限性。首先,关于神经血管耦合的具体作用机制、细胞间的交互细节,以及骨再生过程中的效应分子及其作用细节等方面,仍有许多未知领域需要进一步探索。其次,目前大部分研究仅限于动物实验,神经血管耦合在人体骨修复信号调控中的机制仍需进一步验证和研究。最后,基于神经血管耦合设计和制造的新型骨组织支架在临床应用的可行性和有效性尚未得到明确的证实。未来的研究需要更深入地探究神经血管耦合的复杂机制,并在此基础上开发新的治疗策略以促进骨修复,为再生医学领域提供新的方法。

总之,随着对神经血管耦合机制理解的逐渐加深,其在骨组织工程领域中将有广阔的应用前景。通过精准调控神经与血管之间的交互作用,我们期待其能为骨修复以及再生医学提供一种全新的、有效的治疗策略。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

何姝航负责文献查阅和论文撰写;郭尚春负责论文写作指导;陶诗聪负责论文的修改及审核。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

HE Shuhang was responsible for literature reading and paper writing. GUO Shangchun was responsible for supervising the paper. TAO Shicong was responsible for reviewing and revising. All the authors have read the last version of paper and agreed for the submission.

- Received: 2023-08-13
- Accepted: 2024-02-09
- Published online: 2024-03-28

参·考·文·献

- [1] DIMITRIOU R, JONES E, MCGONAGLE D, et al. Bone regeneration: current concepts and future directions[J]. BMC Med, 2011, 9: 66.
- [2] SALHOTRA A, SHAH H N, LEVI B, et al. Mechanisms of bone development and repair[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21: 696-711.
- [3] ZHANG H, WU C. 3D printing of biomaterials for vascularized and innervated tissue regeneration[J]. Int J Bioprint, 2023, 9(3): 706.
- [4] KEYKHAEE M, RAHIMIFARD M, NAJAFI A, et al. Alginate/gum Arabic-based biomimetic hydrogel enriched with immobilized nerve growth factor and camosine improves diabetic wound regeneration[J]. Carbohydr Polym, 2023, 321: 121179.
- [5] DOLAN C P, YAN M, ZIMMEL K, et al. Axonal regrowth is impaired during digit tip regeneration in mice[J]. Dev Biol, 2019, 445(2): 237-244.
- [6] WAN Q Q, QIN W P, MA Y X, et al. Crosstalk between bone and nerves within bone[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(7): 2003390.
- [7] ZHANG Z, HAO Z, XIAN C, et al. Neuro-bone tissue engineering: multiple potential translational strategies between nerve and bone[J]. Acta Biomater, 2022, 153: 1-12.
- [8] RAJPAR I, TOMLINSON R E. Function of peripheral nerves in the development and healing of tendon and bone[J]. Semin Cell Dev Biol, 2022, 123: 48-56.
- [9] GRÄSSEL S G. The role of peripheral nerve fibers and their neurotransmitters in cartilage and bone physiology and pathophysiology[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(6): 485.
- [10] CASTAÑEDA-CORRAL G, JIMENEZ-ANDRADE J M, BLOOM A P, et al. The majority of myelinated and unmyelinated sensory nerve fibers that innervate bone express the tropomyosin receptor kinase A[J]. Neuroscience, 2011, 178: 196-207.
- [11] CHEN H, HU B, LV X, et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis[J]. Nat Commun, 2019, 10: 181.
- [12] ZHANG Z, WANG F, HUANG X, et al. Engineered sensory nerve guides self-adaptive bone healing via NGF-TrkA signaling pathway[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(10): e2206155.
- [13] LIU W J, CHEN W, XIE M, et al. Traumatic brain injury stimulates sympathetic tone-mediated bone marrow myelopoiesis to favor fracture healing[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8: 260.
- [14] LIU S, LIU S, LI S, et al. Nerves within bone and their application in tissue engineering of bone regeneration[J]. Front Neurol, 2022, 13: 1085560.
- [15] RAMASAMY S K. Structure and functions of blood vessels and vascular niches in bone[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 5046953.
- [16] MEYERS C A, LEE S, SONO T, et al. A neurotrophic mechanism directs sensory nerve transit in cranial bone[J]. Cell Rep, 2020, 31(8): 107696.
- [17] LEITÃO L, NETO E, CONCEIÇÃO F, et al. Osteoblasts are inherently programmed to repel sensory innervation[J]. Bone Res, 2020, 8: 20.
- [18] ZHU S, ZHU J, ZHEN G, et al. Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain[J]. J Clin Invest, 2019, 129(3): 1076-1093.
- [19] NETO E, LEITÃO L, MATEUS J C, et al. Osteoclast-derived extracellular vesicles are implicated in sensory neurons sprouting through the activation of epidermal growth factor signaling[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 127.
- [20] ZHUANG Z, LIU M, LUO J, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells attenuate neurological damage in traumatic brain injury by alleviating glutamate-mediated excitotoxicity[J]. Exp Neurol, 2022, 357: 114182.
- [21] LANDINI L, MARINI M, SOUZA MONTEIRO DE ARAUJO D, et al. Schwann cell insulin-like growth factor receptor type-1 mediates metastatic bone cancer pain in mice[J]. Brain Behav Immun, 2023, 110: 348-364.
- [22] LI Z, MEYERS C A, CHANG L, et al. Fracture repair requires TrkA signaling by skeletal sensory nerves[J]. J Clin Invest, 2019, 129(12): 5137-5150.
- [23] SUN S, DIGGINS N H, GUNDERSON Z J, et al. No pain, no gain? The effects of pain-promoting neuropeptides and neurotrophins on fracture healing[J]. Bone, 2020, 131: 115109.
- [24] YE LI, XU J, MI J, et al. Biodegradable magnesium combined with distraction osteogenesis synergistically stimulates bone tissue regeneration via CGRP-FAK-VEGF signaling axis[J]. Biomaterials, 2021, 275: 120984.
- [25] WANG Q, QIN H, DENG J, et al. Research progress in calcitonin gene-related peptide and bone repair[J]. Biomolecules, 2023, 13(5): 838.
- [26] TOMLINSON R E, LI Z, ZHANG Q, et al. NGF-TrkA signaling by sensory nerves coordinates the vascularization and ossification of developing endochondral bone[J]. Cell Rep, 2016, 16(10): 2723-2735.
- [27] XU J, LI Z, TOWER R J, et al. NGF-p75 signaling coordinates skeletal cell migration during bone repair[J]. Sci Adv, 2022, 8(11): eab15716.
- [28] LIU Q, LEI L, YU T, et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor on the neurogenesis and osteogenesis in bone engineering[J]. Tissue Eng Part A, 2018, 24(15/16): 1283-1292.
- [29] ADAMEYKO I, ERNFORS P. Nerves do it again: donation of mesenchymal cells for tissue regeneration[J]. Cell Stem Cell, 2019, 24(2): 195-197.
- [30] WANG T, LI W, ZHANG Y, et al. Bioprinted constructs that simulate nerve-bone crosstalk to improve microenvironment for bone repair[J]. Bioact Mater, 2023, 27: 377-393.
- [31] ROBLING A G, BONEWALD L F. The osteocyte: new insights[J]. Annu Rev Physiol, 2020, 82: 485-506.
- [32] LIU Y, FANG J, ZHANG Q, et al. Wnt10b-overexpressing umbilical cord mesenchymal stem cells promote critical size rat calvarial defect healing by enhanced osteogenesis and VEGF-mediated angiogenesis[J]. J Orthop Translat, 2020, 23: 29-37.
- [33] LIU Y, RUAN X, LI J, et al. The osteocyte stimulated by Wnt agonist SKL2001 is a safe osteogenic niche improving bioactivities in a polycaprolactone and cell integrated 3D module[J]. Cells, 2022, 11(5): 831.
- [34] WANG X, MA Y, CHEN J, et al. A novel decellularized matrix of Wnt signaling-activated osteocytes accelerates the repair of critical-sized parietal bone defects with osteoclastogenesis, angiogenesis, and neurogenesis[J]. Bioact Mater, 2023, 21: 110-128.
- [35] PENG Y, WU S, LI Y, et al. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling[J]. Theranostics, 2020, 10(1): 426-436.
- [36] PAREDES I, HIMMELS P, RUIZ DE ALMODÓVAR C. Neurovascular communication during CNS development[J]. Dev Cell, 2018, 45(1): 10-32.
- [37] QIAO W, PAN D Y, ZHENG Y F, et al. Divalent metal cations stimulate skeleton interoception for new bone formation in mouse injury models[J]. Nat Commun, 2022, 13: 535.
- [38] XU Y, XU C, HE L, et al. Stratified-structural hydrogel incorporated with magnesium-ion-modified black phosphorus nanosheets for promoting neuro-vascularized bone regeneration[J]. Bioact Mater, 2022, 16: 271-284.
- [39] YUAN Z, WAN Z, GAO C, et al. Controlled magnesium ion delivery system for *in situ* bone tissue engineering[J]. J Control Release, 2022, 350: 360-376.
- [40] LIU L, LIU Y, FENG C, et al. Lithium-containing biomaterials stimulate bone marrow stromal cell-derived exosomal miR-130a secretion to promote angiogenesis[J]. Biomaterials, 2019, 192: 523-536.
- [41] ZEILBECK L F, MÜLLER B, KNOBLOCH V, et al. Differential



- angiogenic properties of lithium chloride *in vitro* and *in vivo*[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95546.
- [42] JACOBS A, RENAUDIN G, FORESTIER C, et al. Biological properties of copper-doped biomaterials for orthopedic applications: a review of antibacterial, angiogenic and osteogenic aspects[J]. Acta Biomater, 2020, 117: 21-39.
- [43] WANG X, GAO L, HAN Y, et al. Silicon-enhanced adipogenesis and angiogenesis for vascularized adipose tissue engineering[J]. Adv Sci (Weinh), 2018, 5(11): 1800776.
- [44] ZHAO H, LIU F, YIN Y, et al. Potassium titanate assembled titanium dioxide nanotube arrays endow titanium implants excellent osseointegration performance and nerve formation potential[J]. Front Chem, 2022, 10: 839093.
- [45] ZHANG H, WU S, CHEN W, et al. Bone/cartilage targeted hydrogel: strategies and applications[J]. Bioact Mater, 2023, 23: 156-169.
- [46] LIU F, WEI B, XU X, et al. Nanocellulose-reinforced hydroxyapatite nanobelt membrane as a stem cell multi-lineage differentiation platform for biomimetic construction of bioactive 3D osteoid tissue *in vitro*[J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10(8): e2001851.
- [47] QIN C, ZHANG H, CHEN L, et al. Cell-laden scaffolds for vascular-innervated bone regeneration[J]. Adv Healthc Mater, 2023, 12(13): e2201923.
- [48] XU Y, XU C, YANG K, et al. Copper ion-modified germanium phosphorus nanosheets integrated with an electroactive and biodegradable hydrogel for neuro-vascularized bone regeneration[J]. Adv Healthc Mater, 2023, 12(27): e2301151.
- [49] WANG L, PANG Y, TANG Y, et al. A biomimetic piezoelectric scaffold with sustained Mg^{2+} release promotes neurogenic and angiogenic differentiation for enhanced bone regeneration[J]. Bioact Mater, 2023, 25: 399-414.
- [50] JING X, XU C, SU W, et al. Photosensitive and conductive hydrogel induced innervated bone regeneration for infected bone defect repair[J]. Adv Healthc Mater, 2023, 12(3): e2201349.
- [51] WANG X, ZHENG W, BAI Z, et al. Mimicking bone matrix through coaxial electrospinning of core-shell nanofibrous scaffold for improving neurogenesis bone regeneration[J]. Biomater Adv, 2023, 145: 213246.
- [52] YAN Z R, LI K, SHAO D D, et al. Visible-light-responsive reduced graphene oxide/g- C_3N_4 /TiO₂ composite nanocoating for photoelectric stimulation of neuronal and osteoblastic differentiation[J]. RSC Adv, 2022, 12(15): 8878-8888.
- [53] SU Y, ZENG L, DENG R, et al. Endogenous electric field-coupled PD@BP biomimetic periosteum promotes bone regeneration through sensory nerve *via* fanconi anemia signaling pathway[J]. Adv Healthc Mater, 2023, 12(12): e2203027.
- [54] HAO Z, REN L, ZHANG Z, et al. A multifunctional neuromodulation platform utilizing Schwann cell-derived exosomes orchestrates bone microenvironment *via* immunomodulation, angiogenesis and osteogenesis[J]. Bioact Mater, 2023, 23: 206-222.

[本文编辑] 吴 洋