

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.24.022

复合纳米二硫化硒体外抗念珠菌作用探讨*

刘巧灵¹, 李培芬², 孙细欢², 仝莹莹¹, 黄东红^{2△}

福建医科大学附属第二医院:1. 检验科;2. 微生物实验室, 福建泉州 362000

摘要:目的 研究复合纳米二硫化硒抗念珠菌作用,探索复合二硫化硒浓度与抑菌(杀菌)的相关性,寻找最佳作用浓度。方法 采集福建医科大学附属第二医院住院患者送检的呼吸道、血液、组织等标本行念珠菌培养、鉴定;使用一系列浓度梯度的复合纳米二硫化硒作为抗念珠菌药物进行体外药物敏感试验,采用平板扩散试验明确复合纳米二硫化硒对念珠菌的抑菌圈直径,采用微量肉汤稀释法分析复合纳米二硫化硒的最小抑菌浓度(MIC),并开展细胞毒试验进行安全性分析。结果 复合纳米二硫化硒对 10 株白念珠菌、10 株热带念珠菌、10 株近平滑念珠菌均显示有大小不同的抑菌圈,在复合纳米二硫化硒浓度为 25 mmol/L 时,抑菌圈直径为 25~32 mm;复合纳米二硫化硒对 30 株念珠菌的 MIC 为 6.25~25.00 mmol/L,其中对白念珠菌的 MIC 为 (17.50±6.45)mmol/L,热带念珠菌为 (10.63±5.93)mmol/L,近平滑念珠菌为 (14.38±7.82)mmol/L,复合纳米二硫化硒对白念珠菌的 MIC 高于热带念珠菌($P<0.05$);复合纳米二硫化硒所产生的细胞毒性较小,细胞存活率可达 85%以上。结论 复合纳米二硫化硒有较好抗念珠菌作用,且安全性好,有望成为新型抗念珠菌材料。

关键词:纳米; 二硫化硒; 念珠菌

中图分类号:R379

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)24-3401-05

Research on anti-candida effect of composite nano-selenium disulfide in vitro*

LIU Qiaoling¹, LI Peifen², SUN Xihuan², QI Yingying¹, HUANG Donghong^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Laboratory of Microbiology, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China

Abstract: Objective To study the anti-candida effect of composite nano-sized selenium disulfide, explore the correlation between the concentration of composite nano-sized selenium disulfide and bacteriostasis (bactericidal), and find the best concentration. **Methods** Collected the samples of respiratory tract, blood and tissue from inpatients in the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University for candida culture and identification. In vitro drug susceptibility tests were performed using a series of concentration gradients of composite nano-selenium disulfide materials as anti-candida drugs. The plate diffusion experiment was used to determine the diameter of the inhibition zone of the composite nano-selenium disulfide on the candida samples. The minimum inhibitory concentration (MIC) of nano-selenium disulfide was analyzed by the micro-broth dilution method, and the cytotoxicity experiment was carried out for safety analysis. **Results** The composite nano-selenium disulfide showed inhibition zones of different sizes against 10 strains of candida albicans, 10 strains of candida tropicalis, and 10 strains of candida parapsilosis. At the nanometer selenium disulfide concentration of 25 mmol/L, the diameter of the inhibition zone was between 25—32 mm. The MIC value of compound nano-selenium disulfide against 30 candida strains was between 6.25—25.00 mmol/L, among which the MIC value of Candida albicans was (17.50±6.45) mmol/L, and the MIC value of candida tropicalis was (10.63±5.93) mmol/L, candida parapsilosis was (14.38±7.82) mmol/L, the MIC value of nano selenium disulfide material to candida albicans was higher than that of candida tropicalis ($P<0.05$). The cytotoxicity produced by the composite nano-selenium disulfide material was small, and the cell survival rate could reach more than 85%. **Conclusion** The composite nano-selenium disulfide has good anti-candida effect and good safety, and is expected to become a new anti-candida material.

Key words: nanometer; selenium disulfide; candida

* 基金项目:福建省泉州市科技计划项目(2018N026S);福建省自然科学基金面上项目(2020J01218)。

作者简介:刘巧灵,女,副主任医师,主要从事微生物检验方面的研究。△ 通信作者,E-mail:15606083377@163.com。

随着免疫治疗发展,广谱抗菌药物的使用及介入治疗增多,机会性真菌感染发生率越来越高,尤其是外阴念珠菌感染成为临床的常见病和高发病,严重影响患者的生活质量^[1-2]。传统抗真菌药物常常通过抑制细胞壁合成或破坏细胞膜功能而起到抑制真菌或杀灭真菌的作用。传统抗真菌药物抗念珠菌治疗效果慢、疗程长,且常存在着较严重的不良反应及耐药性,给临床治疗带来极大的困难^[3]。因此,研究新型抗菌药物或对现有抗念珠菌药物进行改造增强抗念珠菌效果成为临床研究的热点和重点。纳米材料因表面积增大和晶格破损可产生特殊的物理化学性质,可以此构建具有新型物理性质和化学性质的化学材料。其中,有研究表明纳米银和纳米氧化镁是具有较强抗菌作用的纳米材料^[4]。二硫化硒具有抗真菌、抗皮脂溢出的作用,可用于治疗花斑癣、多色蛇皮癣等皮肤疾病^[5-6]。本文通过探讨复合纳米二硫化硒对念珠菌的抑菌(杀菌)作用,以期发现复合纳米二硫化硒在念珠菌感染治疗中的价值。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2019 年 1—6 月福建医科大学附属第二医院临床微生物实验室来自于呼吸道、创面、泌尿生殖道、血液及无菌体液等的真菌培养标本,标本接种于沙保罗平板(广州迪景工程有限公司),采用 YST 鉴定卡(法国生物梅里埃公司)、VITEK2 Compact 全自动细菌鉴定仪(法国生物梅里埃公司)鉴定。选择 10 株白念珠菌、10 株热带念珠菌、10 株近平滑念珠菌共 30 株临床常见念珠菌进行试验。质控菌株:近平滑念珠菌标准株 ATCC22019、克柔念珠菌 ATCC6258,购自中国菌种资源库保藏中心,于 -80°C 保存。

1.2 材料来源 本研究所用纳米材料为复合纳米二硫化硒,来自泉州师范学院杨大鹏团队,其透射电镜图见图 1。

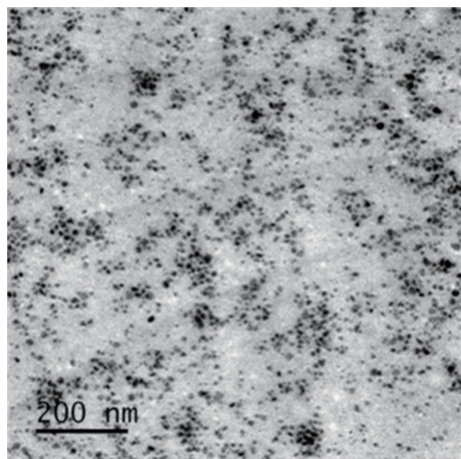


图 1 生物模板法合成复合纳米二硫化硒的透射电镜图

1.3 抗菌实验

1.3.1 平板扩散实验 念珠菌培养:将临床获得的

30 株念珠菌(10 株白念珠菌、10 株热带念珠菌、10 株近平滑念珠菌)在培养基上转种 2 次,保证念珠菌的纯度及活力,35 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 24 h 后备用;涂板:挑选已分离纯化的 3 个以上单个菌落配制成 0.5 麦氏浊度菌液,用无菌棉签蘸取适量溶液,在 MH 琼脂平板上均匀涂 3 次,35 $^{\circ}\text{C}$ 培养 24 h,另设置无菌磷酸盐缓冲液(PBS)阴性对照培养板。打孔:利用一次性无菌枪头打孔,在琼脂平板上均匀打 3 个孔,直径为 0.7 cm;加样:配制一系列浓度梯度纳米二硫化硒溶液,注入已经打好的孔中,每孔 50 μL ;观察:将平板放入 35 $^{\circ}\text{C}$ 微生物培养箱中,培养 24 h 后用游标卡尺量抑菌圈大小。每孔重复实验 3 次取平均值。

1.3.2 微量肉汤稀释法 最小抑菌浓度(MIC)板制备:将倍比稀释后不同浓度的抗菌药物溶液分别加到灭菌的 96 孔聚苯乙烯板中,第 1 至第 11 孔加药液,10 μL ,第 12 孔不加药作为生长对照,冰冻干燥后密封, -20°C 以下保存备用。菌悬液配制:挑选已分离纯化的 3 个以上单个菌落配制成 0.5 麦氏浊度菌液备用,经 MH 肉汤 1:1 000 稀释后,向 96 孔板中每孔加 100 μL 菌液,密封后置于 35 $^{\circ}\text{C}$ 普通空气孵箱中,孵育 16~20 h 判断结果^[7],于 Multiskan Sky 全波长酶标仪(美国 Thermo Fisher 公司)上检测波长 570 nm 处各孔的吸光度(A)值,以细菌生长明显被抑制,且与第 12 孔生长对照光密度值相比,被抑制 $\geq 50\%$ 孔的最低浓度作为复合纳米二硫化硒的 MIC,每孔重复 3 次取平均值。

1.4 细胞毒试验 (1)选用人皮肤成纤维细胞进行皮肤细胞毒试验:复苏成纤维细胞 FHH1,将细胞加至含胎牛血清的 DMEM 培养液中,置于 CO_2 恒温培养箱中,培养 24 h 后换液处理。传代两次后胰蛋白酶消化细胞,用含胎牛血清的 DMEM 培养液配成细胞悬液,以 0.4×10^5 个/孔细胞接种于 96 孔板中,每孔 100 μL ,放置于 CO_2 恒温培养箱中,37 $^{\circ}\text{C}$ 微生物培养箱中培养 12 h 至细胞贴壁。将复合纳米硫化铜材料配制成不同浓度,加至 96 孔板中,分别以培养基及溶剂作对照。(2) CO_2 恒温培养箱培养 48 h 后,加入 CCK8 试剂,每孔 10 μL ,继续培养 4 h。选择 450 nm 波长,用酶联免疫检测仪测定各孔 A 值,记录结果,计算细胞存活率。

1.5 统计学处理 将数据录入 Excel 2010,应用 SPSS21.0 软件进行统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

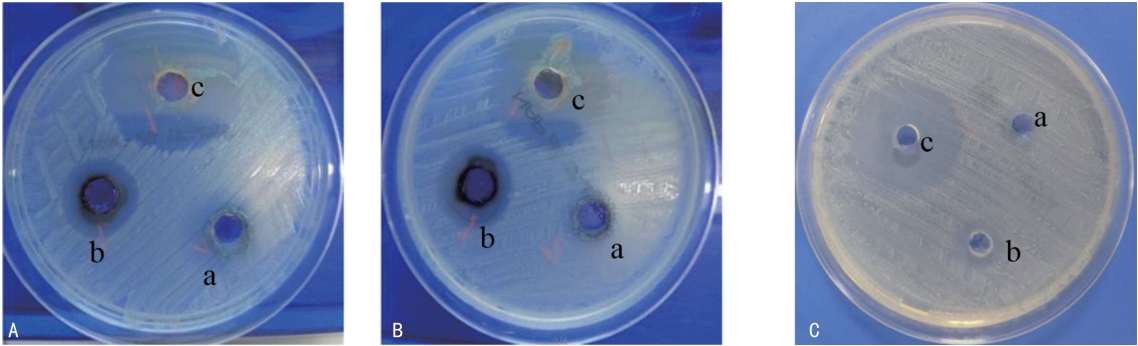
2 结果

2.1 平板扩散试验 30 株念珠菌均显示大小不同的抑菌圈,在复合纳米二硫化硒浓度为 25 mmol/L 时,抑菌圈直径为 25~32 mm,见图 2。

2.2 微量肉汤稀释法 通过对 30 株念珠菌药物敏感性分析,结果显示,复合纳米二硫化硒对临床常见的念珠菌有较好的抗菌作用,3 种念珠菌的 MIC 在 6.25~25.00 mmol/L。复合纳米二硫化硒对白念珠菌的 MIC 值为(17.50±6.45)mmol/L,热带念珠菌为(10.63±5.93)mmol/L,近平滑念珠菌为(14.38±7.82)mmol/L,复合纳米二硫化硒对白念珠菌的 MIC 值高于热带念珠菌($t=2.480, P=0.023$),与近平滑

念珠菌比较,差异无统计学意义($t=0.973, P=0.343$);热带念珠菌和近平滑念珠菌的 MIC 比较差异无统计学意义($t=1.208, P=0.243$)。见表 1。

2.3 安全性分析 通过对复合纳米二硫化硒作安全性分析,结果显示,复合纳米二硫化硒所产生的细胞毒性较小,细胞存活率可达 85% 以上,安全可靠。见图 3。

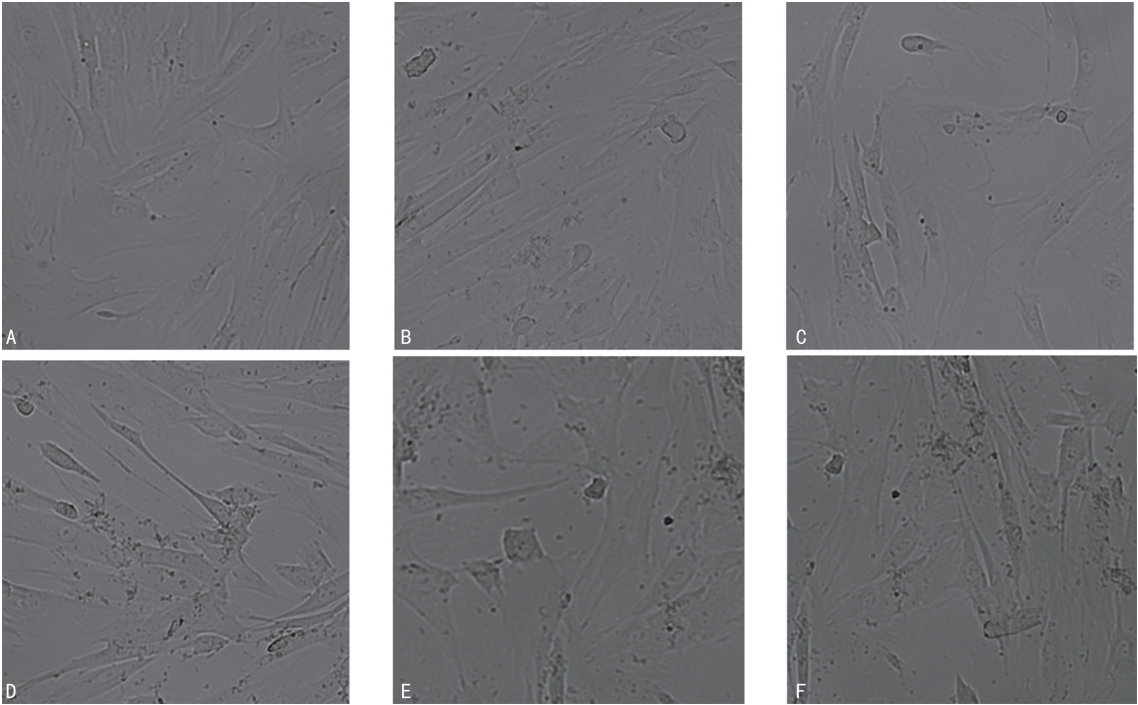


注:A 为浓度 6.25 mmol/L;B 为浓度 12.5 mmol/L;C 为浓度 25 mmol/L;a、b、c 为大小不同的抑菌圈。

图 2 复合纳米二硫化硒对念珠菌抗菌平板图

表 1 肉汤稀释法对 3 种念珠菌的 MIC(mmol/L)

念珠菌	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
白念珠菌	12.50	12.50	25.00	25.00	12.50	12.50	12.50	25.00	25.00	12.50
热带念珠菌	6.25	6.25	12.50	25.00	12.50	12.50	12.50	6.25	6.25	6.25
近平滑念珠菌	12.50	6.25	25.00	12.50	25.00	6.25	6.25	12.50	12.50	25.00



注:A 为培养剂对照;B 为溶剂对照;C 为 12.5 mmol/L 的二硫化硒;D 为 6.25 mmol/L 的二硫化硒;E 为 3.13 mmol/L 的二硫化硒;F 为 1.57 mmol/L 的二硫化硒。

图 3 低剂量复合纳米二硫化硒对成纤维细胞的细胞毒作用

3 讨 论

随着外科手术、介入性技术和器官移植手术的增多,外源性真菌进入人体的概率大大升高;肿瘤治疗术后放疗和化疗的增多、免疫抑制剂和抗菌药物的广泛应用导致免疫功能低下的人群的比例升高,这使得人体内的正常真菌菌群转变为致病性真菌,从而导致了侵袭性真菌感染的增多^[8-9]。念珠菌是常见皮肤真菌感染类型,导致念珠菌感染严重的因素之一是迅速出现的耐药性^[10]。目前,临床可用于治疗念珠菌感染的药物十分有限,主要有 4 类药物:唑类、多烯类、棘球菌素类和核苷酸类似物^[11-12]。抗念珠菌药物的种类少及念珠菌感染日益增多导致了临床感染的情况日益严重,因此,寻求新型抗菌药物和材料刻不容缓,目前纳米技术取得了巨大的进展,跟传统的抗菌药物相比,纳米材料不易导致细菌耐药性的产生^[13]。

纳米抗菌药物的抗菌机制主要是这些颗粒的纳米尺寸使它们能够附着在生物细胞的表面。由于纳米颗粒尺寸小,可以很容易地与细胞表面和细胞内的生物分子相互作用,纳米抗菌药物和生物分子之间的这种相互作用可以产生更好的信号,从而用于诊断和治疗疾病。研究显示,含硒物质具有抗肿瘤增殖作用,经结构研究发现这种含硒物质是一种硒-硫环状物,以二硫化硒形式存在,具有良好的抗氧化、抗菌作用^[14]。

复合纳米抗菌药物的抗菌机制比较明确,主要是与细菌内的遗传物质相结合,抑制 DNA、RNA 和蛋白质的合成,使细菌失活;与细菌细胞膜相互作用,催化细菌细胞膜裂解,使细菌死亡;与细菌菌体内的化学基团结合,使蛋白酶丧失活性,导致细菌死亡;影响菌体内环境 pH 值,破坏细菌的生存体系;产生活性氧自由基,进一步氧化菌体外膜从而抑制或杀死细菌^[15-16]。纳米抗菌药物具有持久性、耐热性、生物相容性和不易产生耐药性等优点,受到科研界的广泛认可和高度重视。国内外纳米抗菌药物的研究主要集中在抗菌性能方面。二硫化硒用于真菌性皮肤病的治疗已有多年,治疗效果不断被证实^[5-6]。但复合纳米二硫化硒对念珠菌的抗菌作用报道较少。

本研究采用纳米抗菌药物二氧化硒对临床分离的白念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌进行抗菌试验和细胞毒试验,发现在复合纳米二硫化硒浓度为 25 mmol/L 时,抑菌圈直径为 25~32 mm, MIC 为 6.25~25.00 mmol/L,其中热带念珠菌的 MIC 最低(10.63±5.93)mmol/L;此外,复合纳米二硫化硒对念珠菌有很好的抑菌(杀菌)作用,并且对成纤维细胞的细胞毒性较小,成纤维细胞 FHH1 存活率可达 85%以上。研究显示,含二硫化硒的洗发水可有效抑制头皮常见马拉色菌属繁殖,有助于重建头皮微生态

平衡,改善酮康唑治疗后的溢脂性皮炎症状^[17]。另有研究表明,单位立方厘米的念珠菌菌群表面积为(15~30)×10³ cm²^[18],而同体积的纳米粒子体表面积是念珠菌的约 2 万倍,纳米材料巨大的表面张力在真菌外形成封闭膜,一方面有效增加二硫化硒滞留时间,在保证二硫化硒抗真菌药效的同时可减少用药量,有助于减轻药物不良反应^[19];另一方面可阻断真菌汲取营养的途径,促进二硫化硒的抗菌效果^[20]。

综上所述,复合纳米二硫化硒有较好抗念珠菌作用且安全性好,有望成为新型抗念珠菌药物,未来本课题组将进一步探讨二硫化硒抗念珠菌的作用机制,有助于新型抗念珠菌药物的研发。

参考文献

- [1] PANIÁGUA A L, CORREIA A F, PEREIRA L C, et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus casei* Shirota against both *Candida auris* and *Candida* spp. isolates that cause vulvovaginal candidiasis and are resistant to antifungals [J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1): 237.
- [2] LIU Y A, JI J X, ALMADANI N, et al. Comparison of p53 immunohistochemical staining in differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) with that in inflammatory dermatoses and benign squamous lesions in the vulva [J]. Histopathology, 2021, 78(3): 424-433.
- [3] BAI Y, ZHENG Z, LIU T, et al. Epidemiological characteristics and drug resistance of *Fungemia* in general hospitals from 2010 to 2019 [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 2529171.
- [4] 吴枫, 庄冬生, 刘婉莹, 等. 石墨烯基纳米复合材料抗菌及清除耐药基因作用的研究 [J]. 中国消毒学杂志, 2020, 37(2): 81-85.
- [5] ASGHARI-PASKIABI F, IMANI M, RAFII-TABAR H, et al. Physicochemical properties, antifungal activity and cytotoxicity of selenium sulfide nanoparticles green synthesized by *Saccharomyces cerevisiae* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(4): 1078-1084.
- [6] MASSIOT P, CLAVALUD C, THOMAS M, et al. Continuous clinical improvement of mild-to-moderate seborrheic dermatitis and rebalancing of the scalp microbiome using a selenium disulfide-based shampoo after an initial treatment with ketoconazole [J]. J Cosmet Dermatol, 2021, 21(5): 2215-2225.
- [7] JAISWAL B, TIMALSINA L, KARKI S, et al. Minimum inhibitory concentration of tigecycline on *acinetobacter* in burn patients [J]. J Nepal Health Res Counc, 2020, 18(3): 431-435.
- [8] 刘琳, 王慧, 刘宁宁. 侵袭性念珠菌感染在免疫力低下人群中的流行病学和治疗进展 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(4): 525-529.
- [9] ENOCH D A, YANG H, ALIYU S H, et al. The changing epidemiology of invasive fungal infections [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1508: 17-65. (下转第 3443 页)

征^[7]。相关研究对国内 621 例男性 T2DM 患者研究结果提示,高水平血尿酸和高骨密度及低风险骨质疏松存在密切的关联^[8]。而其他研究也提示,绝经女性 T2DM 患者的高水平血尿酸与高骨密度、低风险骨质疏松存在密切的关联^[9]。糖尿病合并高尿酸血症即会出现骨质疏松,其机制主要可能是因尿酸盐结晶在肾脏沉积,进而导致 1- α 羟化酶的活性严重降低,进一步引起肠道对钙的吸收降低,由此对骨代谢产生严重的影响。所以,正常生理水平的血尿酸可以对稳定骨量起到保护的作用,当血尿酸水平处于正常偏高时,其能增加骨密度和减少骨质疏松的发生概率。

当前对于 T2DM 骨代谢评估的方法主要是检查骨转换标志物的水平,其主要有骨形成与骨吸收标志物,骨形成标志物主要是 P I NP 和 OC,骨吸收标志物主要是 β -CTX 和 I 型胶原氨基末端肽,其可当做评价骨质疏松疗效的重要指标。本研究结果显示,老年 T2DM 患者血尿酸水平与 β -CTX 呈负相关,和曹永红等^[9]的结果基本相同。由此推测,血尿酸可经降低 β -CTX 水平来抑制骨吸收,进而改善骨密度,但机制还需要进一步的深入研究。

综上所述,老年 T2DM 患者骨质疏松的发生主要受血尿酸水平的影响,血尿酸对患者机体产生的影响具有双重作用,因此,对老年 T2DM 患者,把血尿酸控制到正常偏高的水平有利于降低骨质疏松的发生概率,并有利于保持骨量稳定,临床中对老年 T2DM 患者应当重视血尿酸水平的控制。

参考文献

[1] 沈忠梅,王文怡,荣棣君,等.老年男性 2 型糖尿病患者骨

(上接第 3404 页)

- [10] GUSA A, WILLIAMS J D, CHO J E, et al. Transposon mobilization in the human fungal pathogen *Cryptococcus* is mutagenic during infection and promotes drug resistance in vitro[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(18):9973-9980.
- [11] 谢海伟,杨贤松,吕超田,等.抗真菌药物及其作用机制研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(12):1477-1479.
- [12] GÓMEZ-LÓPEZ A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(11):1481-1487.
- [13] ALAGAWANY M, QATTAN S Y A, ATTIA Y A, et al. Use of chemical nano-selenium as an antibacterial and antifungal agent in quail diets and its effect on growth, carcasses, antioxidant, immunity and caecal microbes [J]. *Animals (Basel)*, 2021, 11(11):3027.
- [14] 李永金,谢简明,张谊,等. Akt/HIF-1 α 信号通路在二氧化硒诱导 PC12 细胞损伤中的作用[J]. *中国细胞生物学学报*, 2017, 39(11):1422-1429.
- [15] 赵虹策,马贵龙,许永华,等.植物还原法制备纳米银溶胶

- 代谢标志物与骨质疏松的相关性研究[J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(7):469-471.
- [2] 柯文才,武强,顾云霞.老年 2 型糖尿病患者骨代谢标志物与骨密度的相关性分析[J]. *检验医学*, 2017, 32(2):86-89.
- [3] 俞菁,王玮琴.唑来膦酸对老年骨质疏松患者骨密度及血清相关骨代谢标志物水平的影响[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(4):80-82.
- [4] 魏婷,董旋,高飞.2 型糖尿病患者血尿酸水平与骨密度及骨转换标志物的相关性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(1):99-104.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):318-319.
- [6] 王立,梁莉萍. T2DM 对老年绝经后骨密度、骨转换及骨质疏松性骨折风险的影响研究[J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(2):246-249.
- [7] 李百举,杨乃龙,宋青青,等.尿酸下调人骨髓间充质干细胞体外诱导为成骨细胞过程中 11 β -HSDI 的表达[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2013, 6(2):50-59.
- [8] ZHAO D D, JIAO P L, YU J J, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mineral density in Chinese men with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016:2528956.
- [9] 曹永红,张苏皖,邹玲玲,等.绝经后女性 2 型糖尿病患者骨代谢与血糖波动的关系[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8):797-802.

(收稿日期:2022-04-06 修回日期:2022-07-28)

- 对 3 种人参病原真菌的高效抗菌作用[J]. *农药*, 2019, 58(6):423-426.
- [16] 胡烈海,朱新根,余双,等.纳米银抗菌应用的研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2020, 45(8):745-750
- [17] 陈旭,牛悦青.使用二硫化硒洗发水持续改善经酮康唑治疗后的轻中度脂溢性皮炎的临床症状和重建头皮微生态平衡[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(11):1030-1031.
- [18] AHUJA R, SIDHU A, BALA A. Impact of synthesis methods on structural and antifungal properties of metal sulfide nanoparticles [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2021, 21(12):5896-5905.
- [19] HUANG Z, STAUFENBIEL S, BODMEIER R. Kinetic solubility improvement and influence of polymers on controlled supersaturation of itraconazole-succinic acid nanoco-crystals[J]. *Int J Pharm*, 2022, 616:121536.
- [20] 干洲杰,裴锡波.酶响应性纳米粒子治疗肿瘤:纳米粒子积累和药物释放的优势[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(16):2562-2568.

(收稿日期:2022-04-22 修回日期:2022-10-08)