

纳米羟基磷灰石复合材料人工骨的研究进展

潘倩雯^{1,2*}, 刘宏^{1#}, 李力¹(1.解放军武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2.湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

中图分类号 R94 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)04-0566-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.04.37

摘要 目的:为纳米羟基磷灰石(nHAP)复合材料人工骨在骨科治疗中的应用提供参考。方法:以“纳米羟基磷灰石”“人工骨”“壳聚糖”“聚乳酸”“骨形态发生蛋白”“血管内皮生长因子”“nHAP”“VEGF”等为关键词,分别组合查阅2005年1月—2015年12月在PubMed及中国知网中的相关文献,对常用nHAP复合材料人工骨的种类与作用特点进行归纳和总结。结果与结论:共查阅相关文献683篇,其中有效文献36篇。常用的与nHAP复合的材料有天然高分子复合材料(如胶原、壳聚糖等)、合成高分子复合材料(如聚乳酸、聚酰胺等)、无机复合材料以及其他活性因子复合材料。nHAP复合材料人工骨具有良好的生物相容性、骨诱导性以及力学性能,在骨科临床应用中具有广阔前景。目前,亟需增强复合材料的强度、降低复合材料在体内降解速度、解决复合材料表面在体内细胞黏附等问题。

关键词 纳米羟基磷灰石;复合材料;人工骨;骨科应用;进展

骨科领域中,由严重创伤、感染、骨肿瘤等造成的骨缺损十分常见^[1]。自体骨和异体骨虽可治疗骨缺损,但存在着供源不足、易产生免疫排斥反应等问题,因此,需要寻找更适合治疗骨缺损的材料。

磷灰石是自然骨的主要成分,而羟基磷灰石(HAP)具有与自然骨相似的结构,有良好生物活性和骨传导性。基于仿生设计,HAP可作为骨修复材料应用于临床,但其并不具备很好的力学性能,如抗弯强度低、脆性大,在生理环境中的疲劳破坏强度不高^[2],只能局限于无负荷或低负荷的骨缺损的修复,大大限制了其发展。为了使HAP具有良好的可塑性以及力学性能,研究者们考虑到了纳米HAP(nHAP)复合材料人工骨。人体内天然的HAP为65~80 nm的针状结晶体,其粒径位于纳米范围^[3];相对于HAP而言,nHAP具有更好的生物相容性,在结构上与自然骨更为接近。因此,本文以“复合纳米羟基磷灰石”“人工骨”“壳聚糖”“聚乳酸”“骨形态发生蛋白”“血管内皮生长因子”“nHAP”“VEGF”等为关键词,分别组合检索了2005年1月—2015年12月在PubMed及中国知网中的相关文献,共查阅到相关文献683篇,其中有效文献36篇。现对常用nHAP复合材料人工骨的种类与作用特点进行归纳和总结。

1 nHAP/天然高分子复合材料

1.1 nHAP/胶原复合材料(NHAC)

骨组织是一种受损后仍能恢复的组织,新骨的形成主要包括破骨细胞的再吸收和成骨细胞分泌类骨质基质及矿化等过程。胶原蛋白不仅可诱导矿物沉积,还可诱导组织产生趋化因子,促进细胞生长和骨修复^[4-5]。胶

原纤维中的纤维蛋白在凝血酶的作用下可聚合成可塑性良好的纤维蛋白凝胶,以弥补nHAP在可塑性上的缺陷。此外,人体骨骼中70%~80%的有机物是胶原蛋白,胶原蛋白大量存在于大多数低等动物角质层、高等动物多组织中,其来源广泛,不易引起炎症及免疫排斥,具有良好的生物相容性。

Libonati F等^[6]在对NHAC模型骨进行分子运动学研究时提出,通过改变nHAP与胶原蛋白在每个水平上的分层结构与特征尺寸可提高复合材料的力学强度与韧性。张丽艳^[7]则分别采用NHAC复合人工骨、游离自体骨以及同种异体骨进行骨缺损移植修复治疗,并以视觉模拟评分法(VAS)来判定疗效,结果表明,与其他两组患者比较,采用NHAC复合人工骨移植后的患者感染率低、成骨活性优势明显。另有研究表明,NHAC复合人工骨为多孔框架材料,具有与天然松质骨类似的三维孔洞网络结构,植入体内后有利于营养输送以及细胞黏附、生长和迁移^[8]。

1.2 nHAP/壳聚糖(CS)复合材料

CS是由自然界中广泛存在的几丁质经脱乙酰作用得到的,其主要来源于虾壳、蟹壳,自然储量丰富、制备工序简单、安全经济。CS的化学结构为带阳离子的高分子碱性多糖聚合物,具有良好的生物相容性、微生物降解性以及细胞黏附性,在体内的降解产物为氨基葡萄糖和N-乙酰氨基葡萄糖,没有毒性和刺激性。

张利等^[9]采用共沉淀法制备了nHAP/CS复合材料,当nHAP与CS质量比为7:3时,可达最理想抗压强度(120 MPa),满足了人工骨的力学要求。Palazzo B等^[10]采用冻干技术与新型原位结晶生长方法制备了nHAP/CS复合材料,发现成骨细胞(MG-63)及间充质干细胞(hMSC)在nHAP/CS支架上均表现出良好的增殖能力和黏附性。许尧祥等^[11]采用冻干技术-粒子沥滤复合工艺制

* 硕士研究生。研究方向:药物新制剂、新剂型与新技术。电话:027-68878601。E-mail:815700693@qq.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:药物新制剂、新剂型与新技术。电话:027-68878601。E-mail:honguil@163.com

备 nHAP/CS 微球/聚乳酸/醋酸复合支架,通过牛血清白蛋白体外释放试验考察药物在缓释支架上的体外释放规律,结果表明,复合材料可较好地保持牛血清白蛋白的生物活性,较无 CS 微球的复合材料而言,压缩强度和降解速度更为理想,且其在局部良好的缓释作用可使成骨生长因子更持续高效地发挥作用。

nHAP/CS 复合人工骨是一种极具潜力的人工骨候选材料,但同时也存在一些缺陷,如降解速率与再生组织的生长速率匹配度较低、材料缺乏表面特异性、与宿主的键合性能较差^[4],粒子分散不均匀等,尚需进一步研究改进。

1.3 nHAP/丝素蛋白(SF) 复合材料

SF 是从蚕丝中提取的天然高分子纤维蛋白,具有优异的韧性和延展性,经过不同处理后可具备不同的形态,例如纤维、溶液、粉、膜等,具有良好的可塑性。其含有 18 种氨基酸,易于在侧链进行化学修饰而改变其性能。SF 在体内降解缓慢,产物安全、无毒性。

刘琳等^[12]以 SF 为基质,采用共混法制备了含不同比例 nHAP 的复合支架,结果发现当 nHAP 的含量达到 70% 时,支架材料的压缩弹度和模量达到最理想状态,可作为骨缺损替代材料。马立坤等^[13]采用 MTT 法检测 nHAP/SF/CS 复合材料的细胞毒性,扫描电镜可见兔骨髓间充质细胞(BMSCs)在复合材料上伸出伪足,紧密黏附在支架孔隙表面,不仅生长良好,同时数量明显优于不放复合材料的对照组,表明复合材料具有良好的细胞黏附力和细胞相容性。Lin L 等^[14]通过分析碱性磷酸酶(ALP)的活性、骨钙素(BGP)及 MG-63 中含有的 I 级胶原蛋白的含量来研究 nHAP/SF 复合材料对 MG-63 分化能力的影响,结果表明,nHAP/SF 复合材料能明显促进 MG-63 的分化,说明复合材料的诱导成骨性良好。

1.4 nHAP/明胶复合材料

明胶主要由动物的皮肤、骨、筋膜等结缔组织中的胶原蛋白部分降解而来,具有高韧性、高分散性、可溶解性及可吸收性等优良的理化性能^[5]。

艾飞等^[15]采用化学沉淀法,以碱法骨明胶为功能助剂诱导合成 nHAP/明胶复合材料,结果证明碱法骨明胶可促进 HAP 的合成,产物长度在 40~80 nm 之间,具有良好的分散性。同时,当碱法骨明胶到达一定浓度时,会促进 nHAP 晶粒的生长。李斯日古楞等^[16]取第 3 代小鼠成骨细胞与 nHAP/明胶复合材料共培养,扫描电镜观察和 MTT 试验结果表明,小鼠成骨细胞在复合材料上黏附和伸展情况良好,复合材料具有良好的细胞相容性。同时,在本试验中采取冻干技术制备的复合材料具有较高的孔隙率,有利于骨的长入,表明 nHAP/明胶复合材料有一定的发展前途^[16]。

2 nHAP/合成高分子复合材料

2.1 nHAP/聚乳酸(PLA) 复合材料

PLA 也称为聚丙交酯,降解产物为体内正常代谢产物,具有良好的生物相容性、降解性及成形性。但作为支架材料,PLA 降解速度过快,容易产生一些酸性降解产物,同时细胞黏附性较差,不利于周围细胞的增殖与生长^[2]。而 nHAP 在酸性介质中会因溶解度的提高而形成微碱性环境,与 PLA 的酸性降解产物反应,导致缓冲细胞周围环境 pH 的下降,减轻 PLA 材料单独使用造成的炎症反应^[17],因此可将两者复合得到性能更优异的材料。

黄江鸿等^[18]将兔骨髓间质干细胞(rBMSCs)与 nHAP/PLA 复合人工骨浸提液共同培养,通过观察细胞形态的变化,运用 MTT 法来判断复合材料的细胞毒性与细胞相容性,结果发现细胞形态正常、贴壁生长良好,即复合材料对 rBMSCs 细胞的增殖无明显影响,细胞毒性为 1 级,符合相关要求。刘建全等^[19]采用熔融共混法,将聚 L-乳酸(PLLA)与不同比例的 nHAP 复合得到的材料进行力学性能测试,研究结果表明,当 nHAP 粉末含量为 20% 时,nHAP/PLLA 复合材料的抗弯强度可达到最大值,满足人体自然骨的生物力学要求。同时,研究结果还显示,骨吸收速率降低,复合材料力学强度的降低时间也随之延长。此外有研究表明,多孔 PLLA 三维支架可维持生长因子诱导骨髓间质干细胞肌源性分化,同时可促进组织再生与细胞增殖^[20]。

2.2 nHAP/聚酰胺(PA) 复合材料

nHAP/PA 复合材料是近年来发展出的一种新型硬组织修复材料。PA 俗称“尼龙”,具有良好的耐热性、耐磨损性、自润滑性,易于加工,常用的有 PA6 和 PA66。PA 具有与胶原蛋白相似的极性酰胺基团,具有高度的仿生性,可促进成骨矿化、加快骨损愈合^[21]。

冯娇等^[22]采用共沉淀法制备了含不同比例 nHAP 的 nHAP/PA6 复合粉末,并压制成复合材料。结果发现,当 nHAP 含量为 50% 时,nHAP/PA6 复合材料的弯曲强度、压缩强度及弹性模量完全符合人体自然骨的要求;同时复合材料中 HAP 与 PA6 之间形成了氢键及 COOCa 键,使两者的结合更加稳定。刘星等^[23]于术后分别跟踪随访了分别植入自体髂骨和 nHAP/PA6 复合人工骨的患者,结果发现,nHAP/PA6 复合人工骨与自体髂骨在脊髓功能评分及椎体高度丢失的结果上并无明显差异,且植骨融合率高,说明 nHAP/PA 复合材料成骨诱导活性良好,具有与自体髂骨相当的临床效果,能够有效恢复椎体神经功能。此外有研究表明,nHAP/PA 复合人工骨因具备适宜的弹性模量及良好的骨界面整合能力,能够和受体完全结合,最终转化为患者自体骨,可消除应力遮挡产生的假体松动,有效避免支撑体下沉的产生,大大降低了复合人工骨内固定结构断裂的可能性^[24]。

除了 PLA 和 PA 外,nHAP 还可与其他合成高分子材料进行复合,例如聚乙烯、聚乙烯醇、聚己交酯等。近年

来也有相关研究报道。

3 nHAP/无机复合材料

无机物具有良好的机械性能,用无机材料与nHAP制备的复合人工骨可改善nHAP宏观力学性能和可塑性较差等缺点^[25]。而今主要用于与nHAP复合的无机材料是半水硫酸钙。 α -半水硫酸钙(α -CSH)骨水泥作为一种可注射性植骨材料,微创、高效,具有在缺损部位的原位自固化性能、无炎症反应等优点,但其降解速率过快,单一材料强度欠佳,因而nHAP/CSH复合人工骨成为当今骨缺损修复材料的研究热点^[26]。

毛克政等^[26]将不同液固比的nHAP与 α -CSH复合,并加入不同含量的促凝剂二水硫酸钙(CSD),结果发现,当复合材料中nHAP: α -CSH:CSD比例为1:7:2时,液固比为0.7,复合材料的固化时间为13 min,机械强度可达6 MPa。同时,nHAP在体内降解缓慢,生物相容性良好,2种材料的复合具有良好的临床发展前景。葛亮等^[27]研制了nHAP/CSH复合人工骨并注射入小鼠体内,进行了全面的安全性实验,结果表明复合材料无急性毒性、致敏性、皮内刺激性,细胞相容性良好。薛震等^[28]将骨髓间质干细胞(MSCs)加入nHAP/CS/CSH复合材料中,研究其修复兔桡骨骨缺损的能力,结果植入第12周周末,可见大量新生板层骨组织,原缺损区被新生板层骨组织填充,证明nHAP/CSH复合人工骨具有良好的骨诱导性和成骨能力,并发现其降解速度与正常骨组织再生修复速度一致。

4 nHAP/活性因子复合材料

骨缺损的修复过程可视为一次完全性的骨再生过程,包括结合软骨内化骨及原骨骨化。其中,促进成骨及局部血运构建的活性因子尤为重要,目前可证明骨形态发生蛋白(BMP)和血管内皮生长因子(VEGF)是骨再生过程中骨生成及血管生成的主要调节因子^[29-30]。因此,目前的研究多以这2种活性因子为主。

4.1 nHAP/BMP复合材料

BMP具有独特的骨诱导活性,可诱导动物或人间质细胞分化为骨、韧带、肌腱与神经组织。目前,BMP-7、BMP-2的安全性和有效性得到了充分的研究证实。

鄢波等^[31]以nHAP/CS/胶原复合材料为对照,用nHAP/CS/胶原/BMP-7复合支架材料来修复大鼠颅骨缺损,实验结果显示,BMP-7复合材料组的成骨能力显著优于对照组,成骨诱导性良好。同时,通过扫描电镜可见复合材料呈多孔状,有利于新骨长入。曾建华等^[32]将nHAP与重组人骨形态发生蛋白2(rhBMP-2)复合的人工骨植入兔桡骨缺损,结果显示,术后12周,与空白对照或nHAP比较,含rhBMP-2的复合材料能完全降解,并有大量新生骨组织,骨缺损修复完全,此外其抗弯能力也更优异。

4.2 VEGF复合材料

骨的血供十分丰富,充足的血供可提供氧气和营养物质,促进骨组织的生长、分化,加快骨修复过程,因此血管生成对骨修复至关重要^[33]。VEGF可在体内促进细胞整合、诱导血管新生、增加血管通透性,但其半衰期短,易被体液冲走或稀释,不能在局部聚集达到有效浓度。因此,可将VEGF与NHAC再复合,使其在NHAC中缓慢释放,以促进新骨形成。

宋坤修等^[34]以NHAC复合材料为对照,同时制备NHAC/VEGF复合材料来修复兔桡骨缺损,术后经过组织学检查发现,NHAC/VEGF人工骨在成骨细胞、骨小梁的生长情况方面明显优于NHAC复合人工骨。说明NHAC/VEGF复合材料具有更好的成骨能力,可促进骨缺损的修复。顾晓东等^[35]则研究了VEGF在复合材料中的含量对骨缺损修复的影响,分别将不同含量VEGF与NHAC相复合得到的人工骨植入大鼠骨缺损处,并于术后进行组织学检查和免疫血管计数,结果表明随着VEGF剂量的增加,大鼠新生血管数量和新骨形成量均相应增加。

5 结语

上述复合材料均从不同角度改善了nHAP的性能,但同时也存在一些亟待解决的缺陷,如需完善复合材料的强度以扩大其临床应用范围、复合材料在体内降解速度与新骨生成速度的匹配问题、复合材料表面在体内的细胞黏附问题等。近年来,组织工程学等学科的飞速发展,也给骨移植和骨修复提供了更多的启发。例如,新型的可注射人工骨材料,不仅具有良好的生物性能,同时也能避免骨移植带来的二次疼痛,微创而高效。同时,临床对nHAP复合人工骨的功能需求,已不仅仅满足于单纯性的恢复骨结构,仿生性骨的重建以及与宿主骨的生物融合才是当下的发展趋势^[36]。因此,未来需要更深入的研究,来进一步优化复合人工骨的性能,使其在临床上得到更广泛的应用。

参考文献

- [1] 陈东,张鹏.人工骨生物材料的研究进展[J].临床骨科杂志,2007,10(4):366-368.
- [2] 刘琼,廖建国,闪念.纳米羟基磷灰石/聚合物骨修复材料的研究进展[J].硅酸盐通报,2014,33(3):558-563.
- [3] 赵枚,吴海珍.纳米羟基磷灰石复合支架材料在骨组织工程中的研究现状[J].医学综述,2012,18(9):1366-1369.
- [4] 李波.壳聚糖/胶原骨组织工程支架材料的仿生矿化及生物相容性研究[D].广州:暨南大学,2013.
- [5] 周宇宁,夏伦果,徐袁瑾.复合纳米羟基磷灰石材料在骨组织修复领域中的研究进展[J].上海口腔医学,2014,23(2):248-252.
- [6] Libonati F, Nair AK, Vergani L, et al. Fracture mechanics of hydroxyapatite single crystals under geometric confinement[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2013, 20: 184-191.

- [7] 张丽艳. 纳米羟基磷灰石/胶原骨在骨折后骨缺损中的应用及安全性研究[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(24): 85-88.
- [8] 郝强, 赵丽, 关继奎, 等. 人工骨材料在骨缺损修复中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(34): 6745-6748.
- [9] 张利, 李玉宝, 魏杰, 等. 纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合骨修复材料的共沉淀法制备及其性能表征[J]. 功能材料, 2005, 36(3): 441-444.
- [10] Palazzo B, Gallo A, Casillo A, *et al.* Fabrication, characterization and cell cultures on a novel composite chitosan-nano-hydroxyapatite scaffold[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(Suppl 2): 73-78.
- [11] 许尧祥, 李亚莉, 陈立强, 等. 壳聚糖微球/纳米羟基磷灰石/聚乳酸-羟基乙酸复合支架制备及其蛋白缓释效果: 与单纯纳米羟基磷灰石/聚乳酸-羟基乙酸支架、壳聚糖微球的比较[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(3): 452-456.
- [12] 刘琳, 孔祥东, 蔡玉荣, 等. 纳米羟基磷灰石/丝素蛋白复合支架材料的降解特性及生物相容性研究[J]. 化学学报, 2008, 66(16): 1919-1923.
- [13] 马立坤, 叶鹏, 邓江, 等. 丝素蛋白/壳聚糖/纳米羟基磷灰石骨组织工程支架材料的体外细胞毒性评价[J]. 西部医学, 2014, 26(8): 975-980.
- [14] Lin L, Hao R, Xiong W, *et al.* Quantitative analyses of the effect of silk fibroin/nano-hydroxyapatite composites on osteogenic differentiation of MG-63 human osteosarcoma cells[J]. *J Biosci Bioeng*, 2015, 119(5): 591-595.
- [15] 艾飞, 郑逸, 鞠远, 等. 碱法骨明胶纳米羟基磷灰石制备的研究[J]. 明胶科学与技术, 2014, 34(2): 70-74.
- [16] 李斯日古楞, 胡晓文. 纳米羟基磷灰石/明胶仿生复合材料的制备及其细胞相容性[J]. 中南大学学报, 2014, 39(9): 949-958.
- [17] 胡堃, 张余, 任卫卫. 羟基磷灰石/聚乳酸人工骨修复材料的研究进展[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2013, 5(3): 56-62.
- [18] 黄江鸿, 王大平, 刘健全, 等. 新型聚乳酸复合纳米羟基磷灰石人工骨的细胞相容性[J]. 实用骨科杂志, 2012, 18(4): 323-326.
- [19] 刘健全, 王大平, 黄江鸿, 等. 聚L-乳酸/纳米羟基磷灰石复合人工骨材料的制备及研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24(4): 11-20.
- [20] Tian H, Bharadwaj S, Liu Y, *et al.* Myogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells on a 3D nano fibrous scaffold for bladder tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(5): 870-877.
- [21] 鹿鸣, 张雪松, 徐辉, 等. 碳纤维增强纳米羟基磷灰石/聚酰胺66复合材料与动物体内骨组织的相容性[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(16): 2523-2528.
- [22] 冯娇, 刘海蓉, 李永生, 等. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺6医用复合材料的制备及其性能表征[J]. 复合材料学报, 2015, 32(6): 1602-1610.
- [23] 刘星, 田利军, 邓志刚, 等. 纳米人工骨在颈前路植骨融合中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(34): 5468-5472.
- [24] 刘勇, 黄伟. 纳米羟基磷灰石聚酰胺复合材料在人工肱骨头柄界面的结合能力[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(30): 4764-4766.
- [25] 王迎军, 杜昶. 仿生人工骨修复材料研究[J]. 华南理工大学学报(自然科学版), 2012, 40(10): 51-58.
- [26] 毛克政, 毛克亚, 程自申, 等. nHA/ α -CSH复合植骨材料的研制及其固化时间和抗压强度测定[J]. 医用生物力学, 2013, 28(3): 333-337.
- [27] 葛亮, 苟三怀, 杨四川, 等. 纳米羟基磷灰石/硫酸钙复合人工骨的生物安全性研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2007, 4(2): 4-8.
- [28] 薛震, 牛丽媛, 安刚, 等. 纳米羟基磷灰石/壳聚糖/半水硫酸钙为可注射骨组织工程支架材料的可行性[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(8): 1160-1164.
- [29] Geuze RE, Theyse LF, Kempen DH, *et al.* A differential effect of bone morphogenetic protein-2 and vascular endothelial growth factor release timing on osteogenesis at ectopic and orthotopic sites in a large-animal model[J]. *Tissue Eng Part A*, 2012, 18(19/20): 2052-2062.
- [30] Hernandez A, Reyes R, Sanchez E, *et al.* In vivo osteogenic response to different ratios of BMP-2 and VEGF released from a biodegradable porous system[J]. *Biomed Mater Res A*, 2012, 100(9): 2382-2391.
- [31] 鄞波, 胡冬煦, 张阳德. BMP-7 衍生多肽/壳聚糖/纳米羟基磷灰石/胶原复合材料促进骨再生的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(15): 25-29.
- [32] 曾建华, 熊龙, 李经堂, 等. 纳米羟基磷灰石复合重组人骨形态发生蛋白-2人工骨治疗骨缺损的研究[J]. 南昌大学学报(医学版), 2014, 54(8): 8-13.
- [33] 胡波, 杨述华, 肖德明, 等. 血管内皮生长因子复合纳米羟基磷灰石人工骨修复兔桡骨缺损[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(32): 6209-6212.
- [34] 宋坤修, 何爱咏, 谢求恩, 等. 纳米羟基磷灰石/胶原复合材料结合血管内皮生长因子修复兔桡骨缺损[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(34): 6624-6628.
- [35] 顾晓东, 梁庆威. 纳米羟基磷灰石/胶原蛋白复合骨结合 VEGF 修复骨缺损的实验研究[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(10): 902-905.
- [36] 宋会平, 王志强. 骨移植的过去、现在和未来[J]. 中国修复重建外科杂志, 2009, 23(5): 513-516.

(收稿日期: 2016-05-07 修回日期: 2016-09-23)

(编辑: 刘明伟)