

可降解材料在骨科临床中的应用

沈永帅, 刘欣春

(中国医科大学附属第一医院骨科, 辽宁 沈阳 110001)



刘欣春

摘要: 骨科使用的不可吸收材料基本满足临床应用需求,但随着骨科技术的不断发展,临床上对于骨科材料的性能有了更高的要求。可降解材料具有优秀的力学性能和生物学性能,已逐渐成为骨科材料研究的热点。目前,骨科应用可降解材料种类繁多,主要包括四大类:可降解医用金属材料、可降解高分子材料、无机材料和复合材料。可降解医用金属材料是理想的内固定材料,可降解高分子材料和无机材料多用于缝线、填充和支架材料,而复合材料具备其他三种材料不同的优点,是未来研究的重点。通过广泛查阅国内外近几年有关可降解材料的研究报告,从上述四大分类综述了可降解材料的研究进展及待解决问题,并且对可降解材料的发展做出了展望。

关键词: 可降解材料; 植入材料; 骨科

中图分类号: R687.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2017)-0231-05

Biodegradable Materials Application in the Clinical Orthopaedics

SHEN Yongshuai, LIU Xinchun

(The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: Non-biodegradable materials can basically meet the demand of clinical orthopaedics application. But, with the development of orthopaedics technology, there is a higher demand for orthopaedics material performance in the clinical. Biodegradable materials gradually become one of research focuses in the clinical orthopaedics, because of their excellent mechanical properties and biological properties. Recently, there are a wide variety of degradable orthopaedics materials, which can be mainly divided into four categories: degradable medical metal materials, degradable polymer materials, inorganic materials and composite materials. Biodegradable medical metal material is an ideal internal fixation material. Biodegradable polymer materials and inorganic materials are used for stitching, filling and scaffold materials. Composite material has the advantages of other three materials, which is the focus of future research. By consulting a large number of overseas and domestic research reports in recent years, new progress and problems demanding prompt solution in biodegradable materials are summarized, through the above four categories. In addition, the trends of their development are discussed.

Key words: biodegradable materials; implant material; orthopaedics

1 前言

骨科使用不可吸收材料常用于内固定、支架及填充材料。目前,不可吸收材料已在临床应用得到检验且具备相应的技术指标。例如,根据骨折治疗 AO 原则,内固定材料必须具备:①可靠的功能和最小的副作用;②良好的可持续性。不可降解内固定材料,如不锈钢

(ISO 5832-1),具有良好的抗腐蚀性、韧性、强度、刚度与生物相容性^[1],这些优点能够满足临床应用要求。但不可吸收材料仍然有某些性能缺点可能给患者带来副损伤,例如内固定材料的应力遮挡和二次手术取出或翻新。因此能够克服这些缺点的生物可降解材料的研究具有很重要的意义。骨科可降解材料主要包括可降解医用金属材料、可降解高分子材料、无机材料和复合材料。这些材料都具有良好生物相容性,良好的机械性能,同时容易加工和获得^[2],本文将对可降解材料的实验、临床研究和应用进行综述。

收稿日期: 2015-12-01

第一作者: 沈永帅,男,1990年生,硕士研究生

通讯作者: 刘欣春,男,1978年生,副教授,硕士生导师,

E-mail: liuxinchun@126.com

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2017.03.11

2 可降解医用金属材料

可降解医用金属材料 (Biodegradable Medical Metal Materials), 是在人体生理环境下, 满足人体可吸收金属离子的安全范围内, 逐渐腐蚀的医用金属材料^[3]。主要包括镁及其合金和锌及其合金。目前, 可降解医用金属材料在骨科主要应用于内固定。

2.1 镁及其合金

两百多年前, Edward C Huse 首先使用镁丝进行血管结扎^[4], 1907 年 Lambotte 第一次利用纯镁与镀金钢钉进行小腿骨折固定^[5]。镁的密度 (约 $1.74 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ 左右) 和弹性模量 (45 GPa) 接近骨组织的密度 (约 $1.8 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$) 与弹性模量 (3 ~ 20 GPa)^[6,7], 可以很好适应人体组织产生的应力。Frank Feyerabend 等^[8]利用钱德循环系统对镁合金血液相容性进行分析, 结果发现镁合金组没有血栓形成, 并通过中性粒细胞释放的 Sc5b-9 检测到弹性蛋白酶显著上调, 表明镁合金也可以促进伤口愈合。另外有研究表明镁合金在骨折愈合后的降解和吸收代谢过程中并无毒性作用, 其降解产物大部分随尿液排除^[9,10]。目前, 镁金属的研究热点多集中在 AZ31、ZEK100 和 LAE442 等上。有学者针对 LAE442 与 1.4441LA 生物相容性和降解行为在羊体内进行比较, 结果 LAE442 具有更明显骨膜生成作用、轻微的炎症性浸润和良好的生物相容性^[11]。Waizy 等^[12]将 ZEK100 板置于汉克平衡液的研究表明 ZEK100 可以作为可降解植入材料的一种选择。Windhagen H 等^[13]采用前瞻性临床试验研究发现钛螺钉和可降解镁螺钉对于轻度拇外翻畸形的治疗效果相同, 表明可降解镁螺钉同样具备钛螺钉的优点。但是, 镁在人体内早期腐蚀速度过快, 造成植入物强度不足, 并且产生大量氢气引起组织分离产生气腔, 限制了镁在临床中应用。对此, 解决镁降解过快主要有两种方法: ①在镁表面添加保护层控制镁的溶解速度: 如磷酸锶 (SrP) 转化膜^[14]、羟基磷灰石 (HA) 涂层^[15]、磷酸钙涂层^[16]、天然高分子衍生生物活性涂层^[17]以及含硅涂层^[18]等; ②将镁制成镁合金: 如新型高性能生物医用镁合金, 有研究将其植入新西兰兔股骨外侧, 术后 6 个月合金仍能显示清晰的影像, 表明其具有适合的降解时间, 并且还发现高性能生物医用镁合金及其降解产物能促进骨形成^[19]。

目前, 德国稀土镁合金螺钉、韩国镁锌钙螺钉先后上市, 国内宜安科技的可降解镁骨内固定螺钉将进入临床试验阶段^[20]。但是镁合金用于人体的安全性目前还需要进行大量的临床研究。

2.2 锌及其合金

锌是人体必需的微量元素, 对免疫系统、神经系统和细胞生长发育具有重要作用。哺乳期和生长期缺锌可

明显损伤大鼠免疫器官并影响其细胞因子的分泌。Wang Y 等^[21]实验表明补充适量锌是治疗脊髓损伤的有效方法。锌具有优异的力学性能。与镁相比, 锌的密度 (约 $7.14 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$) 大于镁的密度 (约 $1.74 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$), 模量 (43 GPa) 与镁 (45 GPa) 接近, 但其降解速度比镁慢。Dambatta M S 等人^[22]对 Zn-3Mg 合金 (质量分数) 在体外进行细胞毒性评价, 结果表明在 0.75 mg/ml (Zn, 0.49 ppm 和 Mg, 0.75 ppm) 水平 Zn-3Mg 合金提取物对人成骨细胞无毒性作用。Qu Y 等^[23]对 Mg-Zn-Ca-Y 合金进行体内血液相容性和生物相容性的研究, 结果表明其具有良好的生物相容性及无毒性, 这些优点使得锌合金有望成为新一代生物可降解医用金属材料。

目前, 锌及其合金在临床应用中仍有问题需要解决: 一方面, 锌质地软而且脆, 机械强度不足以单独应用于临床; 另一方面, 锌基合金通常含有生物毒性的元素^[24]。

3 可降解高分子材料

可降解高分子材料 (Degradable Polymer Materials) 是指, 在一定的时间内, 一定的条件下, 能被生物分泌的酶或化学成分降解成单体或代谢成二氧化碳和水的材料^[25], 包括天然高分子材料和人工合成高分子材料。

3.1 天然高分子材料

3.1.1 壳聚糖

壳聚糖 (Chitosan) 是甲壳素经过脱乙酰作用产物, 化学名称为聚葡萄糖胺 (1-4)-2-氨基-B-D 葡萄糖, 分子式为 $(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4)_n$, 其具有良好的血液相容性^[26]、无毒性 and 抗菌性^[27]。甲壳素是自然界第二多的天然高分子材料^[28], 因此壳聚糖作为医用材料有着充足的原材料来源。壳聚糖可通过各种介质的物理 (热降解) 和化学 (酶降解) 作用实现生物降解。

壳聚糖很容易处理和制造成为薄膜、海绵和水凝胶, 在骨科中主要用于促凝血材料、促愈合材料、药物载体以及替代骨组织材料。其可以刺激成纤维细胞分泌胶原蛋白, 因此可作为改性剂用于制成聚合物支架^[29]。也有研究表明壳聚糖可作为支架材料或模拟细胞外基质, 用于修复和 (或) 再生皮肤、骨、软骨和神经组织^[30]。治疗大块骨组织损伤常用方法是自身取骨移植作为支架, 是一种不能大量获得骨组织的有创方法, 因此这种方法对许多患者并不适用, 而壳聚糖具有良好的支架作用, 正可以用于此方面^[31,32]。另外, 刘双利^[33]等对 36 只 SD 大鼠进行 L2 椎板切除术, 旷置或注入 2 ml 浓度为 2%、3% 羟丁基壳聚糖溶液, 术后 6 周实验组大鼠硬膜外瘢痕组织能被有效阻隔, 表明这种新型壳聚糖衍生物—羟丁基壳聚糖还具有预防硬膜外粘连的作用。

然而, 壳聚糖在人体内会快速降解, 造成材料在降解后的强度不足难以达到支撑作用, 另外其可能会对胎

儿产生不利的影响^[34],具体作用机制并未明确,这些问题仍待进一步研究解决。

3.1.2 胶原

胶原(Collagen)是构成细胞外基质的重要纤维蛋白骨架,哺乳动物的肌腱、软骨和骨组织中都含有大量的胶原成分(约20~30%)。

医用胶原蛋白材料为多肽混合物,没有生物活性,能溶于水,能被蛋白酶水解,其在临床中已用于多个方向。医用胶原蛋白海绵已用于脊柱外科,起到支架、止血、预防脑脊液漏和硬膜外粘连的作用^[35]。庆大霉素负载型胶原海绵在开放性骨折内固定术中也得到了应用^[36]。骨膜中含有大量胶原成分,相似的,同样含有高纯度天然I型和III型胶原蛋白的商品化 Geistlich Bio-Gide®可吸收生物膜产品,被证明也可以引导骨组织再生^[37],同时 McCarthy H S 等^[38]研究表明商品化 Chondrogide®生物膜产品可以促进更多的软骨形成。

但需注意的是,胶原本身强度不足,在体内易诱发免疫反应^[39],这些问题都需要进一步研究解决。

3.2 人工合成高分子材料

3.2.1 聚乳酸

聚乳酸(Polylactic Acid, PLA)也称为聚丙交酯,是乳酸聚合反应后得到的聚酯家族高分子材料。根据 PLA 旋光性的不同,可分为外消旋聚乳酸(PDLLA)、左旋聚乳酸(PLLA)、右旋聚乳酸(PDLA)三种异构体。

Vergnol G 等^[40]研究表明 PLA 具有良好的生物相容性与可降解性。Nagarajan V 等^[41]发现 PLA 生物复合材料具有很好的力学性能和抗冲击强度。Zhang K 和 Nagarajan V^[42]发现生物复合材料可提高 PLA 的韧性。分级多孔壳聚糖/聚乳酸复合支架可以促进兔股骨缺损愈合^[43]。目前,PLA 已经过 FDA 批准用于手术可吸收缝合线、药物制剂载体等方面。芬兰 Bioretec 公司 ActivaScrew™ 生产的可吸收空心螺钉、日本 Gunze 公司生产的刚子(R)可吸收夹板及螺钉、成都迪康可吸收骨内固定夹板系统和长春圣博玛生产的可吸收接骨板、可吸收接骨螺钉等内固定材料主要都由 PLA 构成。

但是,PLA 降解过程不可控制,其降解产生的酸性物质易引起无菌性炎症反应等^[44]问题,需要进一步研究解决。

3.2.2 聚乙醇酸

聚乙醇酸(Polyglycolic Acid, PGA)也称为聚乙交酯,是一种可被生物降解的脂肪族聚合物。其聚合物被某些特定的酶水解成乙醇酸,最终被降解成水和二氧化碳排出,也有部分乙醇酸随尿液排出。

PGA 具有良好的生物相容性和可降解性,并且降解速度快,主要用于手术缝合线等领域(如 DePuy Mitek 的 PANACRYL 缝线),其也可用做支架、涂层和纤维等^[45]。Becher C 等^[46]发现,软骨缺损微裂缝植入聚乙醇酸透明

质酸治疗是安全可行的,短期随访患者状况得到改善。同样, Siclari A 等^[47]对局灶性软骨缺损患者采用乙醇酸-透明质酸覆盖植入,并随访观察5年,发现患者情况得到持续改善。郑果等^[48]对股骨外髁骨折的雄性比格犬使用聚乳酸-乙醇酸共聚物/羟基磷灰石(Polylactic-Co-Glycolic Acid/ Hydroxyapatite, PLGA/HA)可吸收空心螺钉进行固定,结果骨折愈合过程与金属螺钉固定的骨折愈合过程相似,且 PLGA/HA 有良好的生物相容性。此外,PGA 板和纤维蛋白胶在口腔和胃肠道可保护黏膜缺损、减少出血^[49,50]事件的发生。

但是 PGA 材料黏附性较差、疏水性强^[51]以及机械性能较差^[52],需要进一步提高加工工艺提高其机械强度。

3.2.3 聚对二氧环己酮

聚对二氧环己酮(Poly(p-dioxanone), PP-DO)是一种脂肪族聚酯-醚,可以在人体内水解成水和二氧化碳排出体外,具有良好的生物相容性和可吸收性、良好力学性能和较高的韧性,在骨科中用于可吸收缝线、可吸收固定钉和固定板等方面。20世纪70年代,美国 Ethicon 公司将 PP-DO 制成可降解手术缝合线。有研究表明,患者使用可吸收 PP-DO 稳定关节表面碎片,随访观察患者关节表面没有出现关节缺损、局部并发症、延迟愈合和不愈合的情况^[53]。此外,PP-DO 由于良好的生物相容性和类似于腹肌的力学强度^[54]可被制成疝补片。

但是,合成聚 PP-DO 需要使用有机金属作为催化剂,残留的催化剂难以除尽,易引起组织损伤,这一点仍需研究改进。

4 无机材料

无机材料(Inorganic Materials)在骨科中应用的主要是磷酸钙类生物陶瓷(Calcium Phosphate Ceramics),在骨科中主要作为填充或修复支架等材料。这类磷酸钙类生物陶瓷材料,主要包括磷酸三钙、磷酸四钙、羟基磷灰石及它们的混合物等。

磷酸钙类生物陶瓷材料特点是:具有较好的生物相容性和可降解性,其力学特性随孔隙率变化,孔隙率升高其抗拉抗压能力降低,脆性增加,断裂韧性降低,但是可降解性会相应提高。研究人员致力于提高生物陶瓷材料的溶解性,同时增强其力学特性。郭佳勇^[55]等研究表明脊柱融合术应用磷酸钙陶瓷可达到满意效果,磷酸钙陶瓷可作为自体骨的替代和补充材料。

磷酸钙类生物陶瓷材料无法预先加压制备成复杂形状支架^[56],制成的材料力学性能欠佳,需要进一步改进工艺。

4.1 β -三磷酸钙

β -三磷酸钙(Beta Three Calcium Phosphate)(β -TCP)的密度约为2.86 g·cm⁻³、强度为451.11~676.66 MPa、弯曲强度为137.29~156.91 MPa,其具有良好的生物相容性,是

良好的骨组织修复与重建材料。其在体内主要有三种降解途径: 体液对材料降解、巨噬细胞和多核巨细胞吞噬、破骨细胞参与主动吸收^[57]。

β -TCP 在磷酸钙类生物陶瓷中溶解性最显著, β -TCP 可以提供大量的钙离子和硫酸根离子, 促进骨组织生成。但是单纯的 β -TCP 材料缺乏骨诱导和骨生成的作用, 限制了其临床应用, 所以临床中更多地应用 β -TCP 的复合材料。根据 Bin Liu 等^[58] 的研究, 可通过添加其他材料, 如骨诱导材料(骨形态发生蛋白-2 (BMP-2)、富血小板血浆 (PRP))、成骨材料(间充质干细胞和骨髓)、骨传导材料(聚己内酯 PCL 和羟基磷灰石), 以及一些金属离子如 Si、Zn 制成复合材料, 来弥补 β -TCP 的不足, 提高其生物和物理性能。目前, 已有法国 SBM 公司 Bio-Tecma 可吸收颈椎椎间融合器用于临床。

4.2 羟基磷灰石

羟基磷灰石 (Hydroxyapatite, HAP) 约占骨骼无机成分总重量的 70%, 密度约 $3.16 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, HAP 材料具有良好的生物学相容性和生物活性。HAP 材料植入人体后, 钙和磷游离出 HAP 材料表面被人体吸收, 并沿着 HAP 材料长出新的磷灰石晶体。

用有机溶剂的方法制备成的聚乳酸乙醇酸/羟基磷灰石 (PLGA/HA) 支架材料更具有成骨作用。薛有地^[59] 等采用聚氨基酸/纳米羟基磷灰石/硫酸钙的融合器 (Cage) 研究在山羊腰椎椎间融合中的应用, 随机分为 Cage 组 (A 组)、钛合金 Cage 组 (B 组) 及自体髂骨组 (C 组), 每组 6 只, 共 18 只。术后 24 周组织学及扫描电镜照片显示 A 组椎间融合良好, B 组骨界面连接较差, C 组髂骨植入区椎间融合良好。大多数可生物降解聚合物, 如聚乳酸 (PLA) 是疏水性的, 其与 HA 混合界面之间粘合力不足, 降低了结构的均匀性、机械的完整性和生物性能。Artem B 等^[60] 利用亲水性聚乙二醇 (PEG) 形成 PLA-PEG-PLA 共聚物 (PELA) 提高 HA 降解聚合物的粘附性。结果, PELA 具有更高可扩展性 (PELA 破坏应变 $>200\%$, HA-PLA 破坏应变 $<40\%$)、更高亲水性 (PELA 水接触角为 0° , HA-PLA 为 100°), 并表现出增加 8 倍的储能模量, 而且 HA-PELA 能更好地促进骨软骨谱系的骨髓基质干细胞和成骨细胞基因表达。金光辉等^[61] 研究纳米羟基磷灰石 (Nano-HA)/聚己内酯 (PCL) 人工骨支架, 通过 64 只新西兰兔骨缺损模型, 表明 Nano-HA/PCL 具有促骨缺损修复方面的能力。

但是由于 HAP 材料的硬度和脆性高, 因此需要进一步改进材料的机械性能。

5 结 语

生物可降解材料具有优秀的力学性能和生物学性能, 同时也存在很多待解决的问题。但随着纳米技术等高新技术越来越多的应用至生物医药领域, 可进一步提高生

物可降解材料的压缩强度、硬度、韧性及生物相容性^[62]。这些新技术的产生和应用, 有利于生物可降解材料克服许多不足, 例如改善机械性能, 使生物可降解材料在骨科临床应用中更加具有十分广阔的前景。

参考文献 References

- [1] Ruedi, Buckley, Moran. *AO Principle of Fracture Management* (骨折治疗 AO 原则) [M]. Translated by Wei Jie (危杰), Liu Fan (刘璠), Wu Xinbao (吴新宝), et al. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishers, 2010: 25-34.
- [2] Hu Ping (胡平). *China Medical Device Information* (中国医疗器械信息) [J], 2006, 12(7): 13-21.
- [3] National Science and Technology Commission (科学技术名词审定委员会). *Chinese Terms in Materials Science and Technology* (材料科学技术名词) [M]. Science Press, 2011: 474-476.
- [4] Witte F. *Acta Biomaterialia* [J], 2015, 23(5): 1680-1692.
- [5] Wang Fuyong (王富勇), Tao Hairong (陶海荣). *Orthopedic Journal of China* (中国矫形外科杂志) [J], 2015, 23(4): 322-324.
- [6] Ma Wenhui (马文辉), Zhang Yingze (张英泽). *Chinese Journal of Tissue Engineering Research* (中国组织工程研究) [J], 2014, 18(3): 432-439.
- [7] Wang Jianli (王建利), Ma Bin (马斌), Zhang Nan (张楠), et al. *Hot Working Technology* (热加工工艺) [J], 2015, 44(10): 5-11.
- [8] Feyerabend F, Wendel H P, Mihailova B, et al. *Acta Biomaterialia* [J], 2015, 25: 384-394.
- [9] Farraro K F, Kim K E, Woo S L, et al. *Journal of Biomechanics* [J], 2014, 47(9): 1979-1986.
- [10] Iglesias C, Bodelón O G, Montoya R, et al. *Biomed Mater* [J], 2015, 10(2): 025008.
- [11] Windhagen H, Radtke K, Weizbauer A, et al. *BioMedical Engineering OnLine* [J], 2013, 12(1): 1-10.
- [12] Hazibullah W, Andreas W, Christian M, et al. *BioMedical Engineering OnLine* [J], 2012, 11(1): 1-14.
- [13] Rüssig C, Angrisani N, Helmecke P, et al. *Acta Biomaterialia* [J], 2015, 25: 369-383.
- [14] Chen X B, Nisbet D R, Li R W, et al. *Acta Biomaterialia* [J], 2014, 10(3): 1463-1474.
- [15] Kim S M, Jo J H, Lee S M, et al. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* [J], 2014, 102(2): 429-441.
- [16] Dorozhkin S V. *Acta Biomater* [J], 2014, 10(7): 2919-2934.
- [17] Kunjukurju S, Roy A, Ramanathan M, et al. *Acta Biomater* [J], 2013, 9(10): 8690-8703.
- [18] Tan L, Wang Q, Lin X, et al. *Acta Biomater* [J], 2014, 10(5): 2333-2340.
- [19] Kong Xiangdong (孔祥东), Hao Yongqiang (郝永强), Wang Lei (王磊), et al. *Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery* (组织工程与重建外科杂志) [J], 2015, 11(3): 124-127.
- [20] Liu Yan (刘艳). *China Nonferrous Metals News* (中国有色金属报) [J], 2015, 7: 1-2.
- [21] Wang Y, Me X, Zhang L, et al. *Medical Hypotheses* [J], 2011, 77

- (4): 589–590.
- [22] Dambatta M S, Murni N S, Izman S, et al. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H Journal of Engineering in Medicine* [J], 2015, 229(5): 335–342.
- [23] Qu Y, Kang M, Dong R, et al. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* [J], 2015, 26(1): 1–7.
- [24] Hong D, Saha P, Chou D T, et al. *Acta Biomaterialia* [J], 2013, 9(10): 8534–8547.
- [25] Zhang Taohong(张桃红), Xin Ruiwu(辛瑞武), Zhang Ying(张颖), et al. *Polymer Materials Science & Engineering*(高分子材料科学与工程)[J], 2011, 27(12): 167–171.
- [26] Qiao Rui(乔瑞), Wang Dong(王东), Sun Haiyu(孙海钰), et al. *Chinese Journal of Orthopaedic Trauma*(中华创伤骨科杂志)[J], 2014, 16(8): 710–714.
- [27] Peng Zhaoxiang(彭兆祥), Zheng Kang(郑慷), Shen Yandong(沈延东), et al. *Chinese Journal of Joint Surgery(Electronic Edition)*(中华关节外科杂志(电子版))[J], 2014, 8(1): 52–55.
- [28] Shi Xiaowen(施晓文), Li Xiaoxia(李晓霞), Du Yumin(杜予民). *Acta Polymerica Sinica*(高分子学报)[J], 2011(1): 1–11.
- [29] Romanova O A, Grigor'ev T E, Goncharov M E, et al. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* [J], 2015, 159(4): 557–566.
- [30] Rodríguezvázquez M, Vegarui B, Ramoszúñiga R, et al. *Biomed Research International* [J], 2014, 2015.
- [31] Raftery R, O'Brien F J, Cryan S A. *Molecules* [J], 2013, 18(18): 5611–5647.
- [32] Necas A, Planka L, Srnc R, et al. *Physiological Research* [J], 2009, 59(4): 605–614.
- [33] Liu Shuangli(刘双利), Hou Chunlin(侯春林), Wei Changzheng(魏长征), et al. *Chinese Journal of Spine and Spinal Cord*(中国脊柱脊髓杂志)[J], 2009, 19(10): 769–773.
- [34] Tan M L, Shao P, Friedhuber A M, et al. *Biomaterials* [J], 2014, 35(27): 7828–7838.
- [35] Chen Zhenan(陈振南), Zhou Zhong(周忠). *Orthopedic Journal of China*(中国矫形外科杂志)[J], 2014, 22(6): 528–531.
- [36] Chaudhary S, Sen R K, Saini U C, et al. *Chinese Journal of Traumatology* [J], 2011, 14(4): 209–214.
- [37] Li Jing(李婧). *Chinese Journal of Sports Medicine*(中国运动医学杂志)[J], 2015, 34(9): 910–913.
- [38] McCarthy H S, Roberts S. *Osteoarthritis & Cartilage* [J], 2013, 21(12): 2048–2057.
- [39] Lei Jing(雷静), Li Yiheng(李奕恒), Liu Xuzhao(刘旭昭), et al. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*(中国组织工程研究)[J], 2015(34): 5506–5512.
- [40] Vergnol G, Ginsac N, Rivory P, et al. *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials* [J], 2015, 104(1): 180–191.
- [41] Nagarajan V, Zhang K, Misra M, et al. *ACS Applied Materials & Interfaces* [J], 2015, 7(21).
- [42] Zhang K, Nagarajan V, Misra M, et al. *ACS Applied Materials & Interfaces* [J], 2014, 6(15): 12436–12448.
- [43] Lin Yanhuan(林燕欢), Li Na(李娜), Zeng Qinghui(曾庆慧), et al. *Acta Materiae Compositae Sinica*(复合材料学报)[J], 2015, 32(1): 61–67.
- [44] Sun Wanju(孙万驹), Ni Ming(倪明), Wang Yubin(王予斌). *Orthopedic Journal of China*(中国矫形外科杂志)[J], 2010, 18(22): 1877–1879.
- [45] Félix Lanao R P, Jonker A M, Wolke J G, et al. *Tissue Engineering Part B Reviews* [J], 2013, 19(4): 380–390.
- [46] Becher C, Ettinger M, Ezechieli M, et al. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* [J], 2015, 135(7): 1–8.
- [47] Siclari A, Mascaro G, Kaps C, et al. *Open Orthopaedics Journal* [J], 2014, 8(8): 346–654.
- [48] Zheng Guo(郑果), Liu Dong(刘东), Tang Xin(唐新), et al. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*(中国修复重建外科杂志)[J], 2013, 27(6): 680–685.
- [49] Tsuji Y, Ohata K, Gunji T, et al. *Gastrointestinal Endoscopy* [J], 2013, 79(1): 151–155.
- [50] Rokutanda S, Yanamoto S, Yamada S, et al. *Journal of the American Association of Oral & Maxillofacial Surgeons* [J], 2015, 73(5): 1–6.
- [51] Lü J M, Wang X, Marinmuller C, et al. *Expert Review of Molecular Diagnostics* [J], 2014, 9(4): 325–341.
- [52] Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, et al. *International Journal of Molecular Sciences* [J], 2014, 15(3): 3640–3659.
- [53] Bassuener S R, Mullis B H, Harrison R K, et al. *Journal of Orthopaedic Trauma* [J], 2012, 26(10): 607–610.
- [54] Huang K, Ding X, Lv B, et al. *World Journal of Surgical Oncology* [J], 2014, 12(1): 595–601.
- [55] Guo Jiayong(郭佳勇), Yin Zongsheng(尹宗生), Wang Wei(王伟), et al. *Chinese Journal of Spine and Spinal Cord*(中国脊柱脊髓杂志)[J], 2013, 23(4): 335–340.
- [56] He Chenguang(何晨光), Zhao Li(赵莉), Lin Liulan(林柳兰), et al. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*(中国修复重建外科杂志)[J], 2010(7): 792–796.
- [57] Cao Yang(曹阳). *Bone Tissue Repair and Reconstruction Materials*(骨组织修复与重建材料)[M]. China: Science Press, 2010: 12–15.
- [58] Liu B, Lun D X. *Orthopaedic Surgery* [J], 2012, 4(3): 139–144.
- [59] Xue Youdi(薛有地), Song Yueming(宋跃明), Liu Limin(刘立岷), et al. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*(中国修复重建外科杂志)[J], 2015, 29(8): 972–977.
- [60] Kutikov A B, Song J. *Acta Biomaterialia* [J], 2013, 9(9): 8354–8364.
- [61] Jin Guanghui(金光辉), Zhang Xinwen(张馨雯), Sun Xiaofei(孙晓飞), et al. *Chinese Journal of Injury Repair and Wound Healing(Electronic Edition)*(中华损伤与修复杂志(电子版))[J], 2015(1): 36–40.
- [62] Ma Dechun(马德春), Liu Li(刘莉), Ma Xinli(马新利), et al. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*(中国组织工程研究)[J], 2015, 19(47): 7698–7702.