

骨移植替代材料在骨质疏松性骨折中的应用

旦增欧珠 施鸿飞* 林华

南京大学医学院附属鼓楼医院, 江苏 南京 210008

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 04-0546-05

摘要: 骨质疏松性骨折由于骨量降低和骨微细结构被破坏, 手术后易发生内固定松动和失败。骨移植替代材料是一类在骨科手术中用于代替骨移植的天然或合成材料。目前临床上常用的骨移植替代材料包括钙磷陶瓷材料、聚合材料等, 其在骨质疏松性骨折手术治疗时可用于填充骨缺损、增加骨强度、促进骨折愈合, 从而降低复位丢失和内固定的失败率, 具有良好临床效果。

关键词: 骨质疏松性骨折; 骨移植替代材料; 骨质疏松症

Application of bone graft substitute in the management of osteoporotic fractures

DANZENG Ouzhu, SHI Hongfei*, LIN Hua

Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

* Corresponding author: SHI Hongfei, Email: dr.hfshi@gmail.com

Abstract: Due to reduced bone mass and deteriorated micro-structure, osteoporotic fracture is prone to postoperative complications including implant loosening or failure. Bone graft substitutes are used to fill bone defects, promote bone healing, and increase bone strength. At present, the commonly used bone graft substitutes include calcium phosphate ceramic materials, polymeric materials and so on. They have been applied in the treatment of osteoporotic fractures and achieved good result.

Key words: osteoporotic fracture; bone graft substitute; osteoporosis

骨质疏松性骨折(osteoporotic fracture)也称为脆性骨折(fragility fracture), 是指在骨质疏松状态下发生的低能量或非暴力骨折, 具有发病率高、致残致死率高、康复缓慢的临床特点。骨质疏松性骨折的常见部位包括脊柱、髋部、腕部、肱骨近端等。当选择手术治疗时, 由于骨折部位的骨量降低、骨微细结构被破坏, 导致内固定的失败率高, 容易发生骨折再移位, 植入物也易发生松动和失败。

骨移植替代材料(bone graft substitute)是在骨科手术中用于代替骨移植来填充骨缺损、促进骨愈合、增加骨强度的天然或合成材料, 其治疗骨创伤、骨肿瘤、骨与关节感染等领域已获得了广泛运用^[1]。近年来, 越来越多的学者在骨质疏松性骨折的治疗中尝试运用骨移植替代材料并取得了良好的

效果, 例如用钙磷酸盐骨水泥(calcium phosphate cement, CPC)进行局部填充以增加局部骨强度, 或采用羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)制作内固定物涂层以提高把持力等。本文旨在对骨移植替代材料在骨质疏松性骨折中的应用进行综述, 以期为进一步的临床和基础研究提供参考。

1 钙磷陶瓷材料

1.1 硫酸钙

硫酸钙(calcium sulfate, CS)材料于1892年由Dreesmann首次报道应用于填充骨缺损, 其具有生物相容性好、可塑性强、降解快(通常6~8周)的特点, 在骨愈合过程中主要发挥骨传导的作用^[2-3]。在动物实验中, Liu等^[4]将硫酸钙注入绵羊的骨质疏松椎体, 3个月后局部的骨密度、椎体的生物力学属性等均较对照组明显改善。Yang等^[5]采用锶盐(strontium)改良了硫酸钙的属性, 制作成含锶的硫酸钙半水化合物(sr-containing α -calcium sulfate hemihydrate)并植入骨质疏松大鼠的颅骨骨缺损处,

基金项目: 国家自然科学基金(81401793, 81572132); 江苏省“六大人才高峰”高层次人才项目(2016-wsw-060); 南京市医学科技发展资金(QRX17007)

* 通信作者: 施鸿飞, Email: dr.hfshi@gmail.com

观察到了明显的促进成骨作用。硫酸钙材料的缺点是力学强度不高,在填充骨缺损时无法提供结构性的支撑。有学者^[6]认为,硫酸钙降解速度快且力学强度不高,应用于骨质疏松性骨折时,其强化作用的时间较短,理论上存在造成内固定松动的风险,但这并未在临床研究中得到证实。Liu等^[7]在采用锁定接骨板系统(PHILOS)微创治疗骨质疏松性肱骨近端骨折时,向肱骨头、颈部注入可注射型硫酸钙(MIIG X3 HiVisc),与对照组相比,有效降低了术后复位丢失和内固定失败的发生率。近年来的研究^[8]发现,由于良好的生物相容性,硫酸钙可作为一种理想的骨髓间充质干细胞(BMSCs)支架材料,其降解速度与新骨的形成速度相当,并且可以促进BMSCs向成骨细胞转化,这种基于硫酸钙的组织工程材料应用于骨质疏松性骨折具有一定的理论优势。

1.2 磷酸钙

磷酸钙(calcium phosphate, CP)材料作为骨移植替代物具有良好的生物相容性、可降解性和骨传导性。临床上常用的磷酸钙材料有陶瓷态、粉末态、水泥态等多种形态,其与骨结合的速度根据晶体大小和化学计量比而有所不同,整体的降解速度要慢于硫酸钙材料。

最常用的陶瓷态磷酸钙材料是磷酸三钙(tricalcium phosphate, TCP),由Albee于1920年首次在生物体内应用,根据其结构分为 α -TCP(高温相)和 β -TCP(低温相)两种形式,其中 α -TCP比 β -TCP可溶性更高、吸收更快、抗压强度更高,但生物活性不如 β -TCP。临床研究中,Tanaka等^[9]在治疗老年转子下骨折时,在髓腔内植入 β -TCP材料来增加髓内固定的稳定性,骨折均获得了满意的愈合。最近的研究^[10]发现,传统的TCP材料孔径小、孔隙率较低,而新研制的超孔隙 β -TCP具有更高的孔隙率(90%),孔径介于1~1 000 μm ,有利于细胞长入和材料吸收,具有更高的临床应用价值,这种新型 β -TCP材料在骨质疏松性骨折中的应用则有待进一步临床试验。

羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)是另一种常用的陶瓷态磷酸钙材料,与骨骼内的矿物质成分相似,植入后与骨组织直接连接,无纤维组织界面,具有理想的生物相容性,但降解速度较慢。研究^[11]表明,羟基磷灰石除了发挥骨传导作用外,还有一定的骨诱导能力。临床上常用的羟基磷灰石材料包括天然来源的珊瑚羟基磷灰石(coralline hydroxyapatite,

CH)和人工合成的羟基磷灰石材料。早期的临床研究中,Higgins等^[12]在采用外固定支架治疗桡骨远端骨折时,尝试植入珊瑚羟基磷灰石(来自于珊瑚的外骨骼)来维持关节面的复位,效果良好。Rauschmann等^[13]和Masala等^[14]分别在各自的研究中向骨质疏松性椎体压缩骨折患者的病椎中注入含硫酸钙和羟基磷灰石的混合材料,经过1年以上的随访后发现,植入物部分降解,骨折愈合良好,止痛效果明显,没有再次骨折的发生。由于HA材料脆性高、吸收慢,限制了其在临床的广泛应用,有学者将羟基磷灰石与TCP材料结合后制成双相磷酸钙(biphasic calcium phosphate)复合材料,以加快其降解速度。这种材料在动物实验中表现出了优于多孔无机骨和脱钙冻干骨的生物学属性,并且吸收较快^[15],但尚未见其应用于临床患者的报道。

为了改善磷酸钙材料普遍存在的力学强度差的特点,1985年研发出了钙磷酸盐骨水泥(calcium phosphate cement, CPC)材料,这是一种水泥态的磷酸钙材料,与块状、颗粒状的陶瓷态磷酸钙材料相比,钙磷酸盐骨水泥可以更充分地填充不同形态的骨缺损,并提供一定的支撑力。由于钙磷酸盐骨水泥具有优于松质骨的生物力学属性,可用于脊柱骨折、髋部骨折和桡骨远端骨折等骨质疏松性骨折的手术治疗中,以增加固定的强度^[16]。Nakano等^[17]在骨质疏松性椎体骨折患者的椎体成形术中使用CPC材料填充,获得了满意的临床效果。Iida等^[18]在骨质疏松性桡骨远端Colles骨折患者的微创手术中,采用球囊扩张技术辅助骨折复位后植入CPC辅助固定,临床和影像学随访结果良好。近年来,有学者^[19-21]在动物实验中尝试采用CPC材料作为载体,将双膦酸盐等抗骨质疏松药物植入到骨质疏松性骨折部位,以发挥抑制骨吸收的作用,效果良好,另一些学者^[22]则将兼具促进骨形成和抑制骨吸收作用的锶盐与CPC结合使用,这些尝试均为CPC材料的临床应用提供了新的研究方向。

1.3 生物活性玻璃

上世纪70年代研发成功的生物活性玻璃(bioactive glass)是一种人工合成材料,其主要成分为 $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-MgO-P}_2\text{O}_5$,具有与骨组织形成化学性结合的能力,植入体内后可在材料表面形成低结晶度的碳酸羟基磷灰石层,从而与周围的骨组织形成牢靠的骨性结合,发挥促进骨愈合的生物活性。Li等^[23]在骨质疏松绵羊的腰椎上植入椎弓根螺钉时,采用生物活性玻璃填充以增加局部的骨强

度,3个月后随访观察到螺钉周围的新骨形成明显改善,螺钉抗拔出能力显著增高。尤瑞金等^[24]将CPC与生物活性玻璃按一定比例球磨后,混合形成一种可注射、自固化、可降解的骨移植替代材料,其在提高力学强度的同时,具有良好的骨传导性能,有望成为治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的新型椎体成形材料。

2 聚合材料

聚合材料不能降解、不具有生物相容性,严格意义上并不属于传统的骨移植替代材料,但因其良好的生物力学属性,在骨质疏松性骨折的治疗中越来越引起重视。常见的聚合材料包括聚乳酸、聚乙酸内酯、聚乳酸羟基乙酸、聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA)等,其中临床上最常用的是PMMA,也就是人们通常所说的骨水泥(bone cement)。Erhart等^[25]在尸骨模型中研究发现,PMMA可明显增加股骨粗隆间骨折髓内固定后的旋转稳定性和股骨头拉力螺钉抗拔出能力。Sermon等^[26]在人工骨模型上也证实,植入PMMA可减少股骨粗隆间骨折髓内固定后发生再移位的概率,增加固定的稳定性。在临床研究中,Dall'Oca等^[27]和Lee等^[28]在各自的研究中分别采用髓内钉和动力髁螺钉内固定来治疗股骨粗隆间骨折,在植入PMMA的情况下,内固定失败的发生率更低,患者可以获得更好的早期康复。

临床上,CPC材料与PMMA材料是骨质疏松性椎体骨折治疗中最常用的填充材料,两者在缓解疼痛、恢复椎体高度等方面均有良好效果。程兴东等^[29]比较了几种椎体后凸成形术填充材料的临床效果后发现,PMMA填充组在术后早期疼痛缓解方面的效果优于CPC填充组,CPC填充组患者的卧床时间长于PMMA填充组,但远期在吸收率、并发症率等方面可能优于PMMA组。为了结合CPC与PMA的优缺点,包利等^[30]尝试将PMMA与CPC等比例混合制成一种注射型的填充材料,其在力学属性和生物相容性方面分别优于CPC单体和PMMA单体,从而克服了单一材料的缺点,有望成为理想的椎体成形术及椎体后凸成形术填充材料。

3 生长因子

为了改善骨移植替代材料的成骨属性,生长因子被越来越多的应用于组织工程及材料学研究领域。目前研究较多的包括骨形态发生蛋白和血小板

源性生长因子等。

3.1 骨形态发生蛋白

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)属于转化生长因子 β 超家族,在胚胎形成、骨骼发育、骨折愈合中均发挥着重要作用。由于具有诱导成骨的作用,BMPs经常与具备骨传导能力的骨移植替代材料一起使用。在动物实验中,Li等^[31]将含BMP-2的明胶微球与CPC一起植入骨质疏松山羊腰椎的骨缺损处,新骨形成更快,局部内植物的抗拔出能力更强。Zhang等^[32]在兔骨质疏松椎体骨折模型中植入含BMP的CS材料,12周后观察到椎体的强度明显提高。含BMPs的骨移植替代材料在骨质疏松性骨折的临床应用仍有待进一步研究。

3.2 血小板源性生长因子

血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)可以促进成骨细胞分化和诱导成骨,在骨修复与骨重建过程中起着重要作用^[33]。Pountos等^[34]发现,PDGF和BMPs一样可以促进骨质疏松性骨折患者间充质干细胞的增殖和成骨分化。Zhang等^[35]在骨质疏松大鼠模型中,尝试用多孔的生物活性玻璃/蚕丝纤维支架装载PDGF和BMP-7后填充在股骨骨缺损处,观察到了较对照组更为明显的新骨形成。与BMPs类似,含PDGF的骨移植替代材料在骨质疏松性骨折的临床应用尚未见报道。

3.3 富血小板血浆

富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是通过离心技术从自体血中提取出的血小板浓缩物,可释放包括PDGF、转化生长因子- β (TGF- β)、血管内皮生长因子(VEGF)和胰岛素样生长因子(IGF)在内的多种生长因子。Liu等^[36]在骨质疏松小鼠模型中采用PRP干预,发现其可促进BMSCs的成骨分化、抑制成脂肪分化,从而发挥治疗骨质疏松的作用。在此实验的基础上,Wei等^[37]采用PRP联合BMSCs移植来治疗骨质疏松性大鼠的骨缺损,结果显示,PRP联合BMSC是移植的效果优于单纯PRP注射或BMSCs移植。在近年的研究中,Cho等^[38]和Sakara等^[39]分别尝试采用CPC和 β -TCP作为载体,将PRP植入骨质疏松性大鼠的腰椎骨折部位,影像学和组织学检测发现局部的骨量和骨小梁结构获得了显著改善,而椎体的生物力学属性也较对照组有明显提高。PRP在骨质疏松性骨折治疗中的临床有效性仍有待进一步研究。

4 展望

在骨质疏松性骨折的手术治疗中,如何提高骨折固定的稳定性、减少内固定松动和失败的概率,进而改善患者早期康复,一直是困扰创伤骨科医生的临床难题。骨移植替代材料自诞生以来,已广泛应用于骨缺损、骨感染的治疗,但与作为金标准的自体骨移植比较,仍无法同时满足骨传导、骨诱导、成骨以及良好生物力学属性的需求。随着材料学和生物化学的进展,以 β -TCP、钙磷酸盐骨水泥为代表的新型骨移植替代材料在生物力学属性方面得到了改进,这为临床上提高骨质疏松性骨折固定的稳定性提供了新的选择。相信在不久的将来,组织工程和生物医学的进展将进一步推动各种新型材料、复合材料的研发,从而克服现有骨移植替代材料在骨诱导和成骨属性方面的缺陷,为骨质疏松性骨折的治疗提供更好的解决方案。

【参考文献】

- [1] 陈晓, 苏佳灿. 生物植骨材料的过去、现在和未来[J]. 中华创伤杂志, 2015, 31(7): 577-580.
- [2] Peltier LF. The use of plaster of paris to fill defects in bone[J]. Ann Surg, 1957, 146(1): 61-69.
- [3] LeGeros RZ, Lin S, Rohanizadeh R, et al. Biphasic calcium phosphate bioceramics: preparation, properties and applications[J]. J Mater Sci Mater Med, 2003, 14(3): 201-209.
- [4] Liu D, Wu ZX, Zhang Y, et al. Local Treatment of Osteoporotic Sheep Vertebral Body With Calcium Sulfate for Decreasing the Potential Fracture Risk: Microstructural and Biomechanical Evaluations[J]. Clin Spine Surg, 2016, 29(7): E358-E364.
- [5] Yang S, Wang L, Feng S, et al. Enhanced bone formation by strontium modified calcium sulfate hemihydrate in ovariectomized rat critical-size calvarial defects[J]. Biomed Mater, 2017, 12(3): 035004.
- [6] Beuerlein MJ, McKee MD. Calcium sulfates: what is the evidence? [J]. J Orthop Trauma, 2010, 24(Suppl 1): S46-S51.
- [7] Liu ZZ, Zhang GM, Ge T. Use of a proximal humeral internal locking system enhanced by injectable graft for minimally invasive treatment of osteoporotic proximal humeral fractures in elderly patients[J]. Orthop Surg, 2011, 3(4): 253-258.
- [8] 魏均强, 田学忠, 张伯勋, 等. 硫酸钙对人骨髓基质干细胞向成骨细胞转化时基因表达的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(11): 1589-1591.
- [9] Tanaka T, Komaki H, Chazono M, et al. Basic research and clinical application of beta-tricalcium phosphate (beta-TCP) [J]. Morphologie, 2017, 101(334): 164-172.
- [10] Ratnayake JTB, Mucalo M, Dias GJ. Substituted hydroxyapatites for bone regeneration: A review of current trends[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2017, 105(5): 1285-1299.
- [11] Van Lieshout EMM, Alt V. Bone graft substitutes and bone morphogenetic proteins for osteoporotic fractures: what is the evidence? [J]. Injury, 2016, 47: S43-S46.
- [12] Higgins TF, Dodds SD, Wolfe SW. A biomechanical analysis of fixation of intra-articular distal radial fractures with calcium-phosphate bone cement[J]. J Bone Joint Surg Am, 2002, 84(9): 1579-1586.
- [13] Rauschmann M, Vogl T, Verheyden A, et al. Bioceramic vertebral augmentation with a calcium sulphate/hydroxyapatite composite (Cerament SpineSupport): in vertebral compression fractures due to osteoporosis[J]. Eur Spine J, 2010, 19(6): 887-892.
- [14] Masala S, Nano G, Marcia S, et al. Osteoporotic vertebral compression fractures augmentation by injectable partly resorbable ceramic bone substitute (Cerament I SPINE SUPPORT): a prospective nonrandomized study[J]. Neuroradiology, 2012, 54(6): 589-596.
- [15] Zhang Q, Jing D, Zhang Y, et al. Histomorphometric Study of New Bone Formation Comparing Defect Healing with Three Bone Grafting Materials: The Effect of Osteoporosis on Graft Consolidation[J]. Int J Oral Maxillofac Implants, 2018, 33(3): 645-652.
- [16] Sterling JA, Guelcher SA. Biomaterial scaffolds for treating osteoporotic bone[J]. Curr Osteoporos Rep, 2014, 12(1): 48-54.
- [17] Nakano M, Hirano N, Zukawa M, et al. Vertebroplasty Using Calcium Phosphate Cement for Osteoporotic Vertebral Fractures: Study of Outcomes at a Minimum Follow-up of Two Years[J]. Asian Spine J, 2012, 6(1): 34-42.
- [18] Iida K, Sudo A, Ishiguro S. Clinical and radiological results of calcium phosphate cement-assisted balloon osteoplasty for Colles' fractures in osteoporotic senile female patients[J]. J Orthop Sci, 2010, 15(2): 204-209.
- [19] Verron E, Pissonnier ML, Lesoeur J, et al. Vertebroplasty using bisphosphonate-loaded calcium phosphate cement in a standardized vertebral body bone defect in an osteoporotic sheep model[J]. Acta Biomater, 2014, 10(11): 4887-4895.
- [20] Zhao J, Tang H, Wang J, et al. Local treatment of osteoporosis with alendronate-loaded calcium phosphate cement[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(22): 3906-3914.
- [21] Gong T, Chen Y, Zhang Y, et al. Osteogenic and anti-osteoporotic effects of risedronate-added calcium phosphate silicate cement[J]. Biomed Mater, 2016, 11(4): 045002.
- [22] Lode A, Heiss C, Knapp G, et al. Strontium-modified premixed calcium phosphate cements for the therapy of osteoporotic bone defects[J]. Acta Biomater, 2018, 65: 475-485.
- [23] Li Y, Cheng H, Liu ZC, et al. In vivo study of pedicle screw augmentation using bioactive glass in osteoporosis sheep[J]. J Spinal Disord Tech, 2013, 26(4): E118-E123.
- [24] 尤瑞金, 于龙, 吕宏升, 等. 用于骨质疏松脊柱压缩骨折的新型可降解材料的体外实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(6): 683-686.

- denervated bone[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24562.
- [28] Lv J, Sun X, Ma J, et al. Involvement of periostin-sclerostin-Wnt/ β -catenin signaling pathway in the prevention of neurectomy-induced bone loss by naringin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 468 (4): 587-593.
- [29] Wang D, Ma W, Wang F, et al. Stimulation of Wnt/ β -Catenin Signaling to Improve Bone Development by Naringin via Interacting with AMPK and Akt [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(4): 1563-1576.
- [30] 陈云刚, 谭国庆, 任维龙, 等. 骨碎补含药血清经 wnt/ β -catenin 信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(6): 830-836.
- [31] 洪郭驹, 陈鹏, 韩晓蕊, 等. 复方贞术调脂胶囊调控 MEKK2-Wnt 偶联拮抗 β -catenin 泛素化改善大鼠糖皮质激素骨质疏松症[J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(1): 36-44.
- [32] 沈霖, 马陈, 帅波, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者 β -catenin 和 DKK-1 表达水平的影响[J]. 中西医结合研究, 2016, 8(6): 281-284.
- [33] 杨军, 莫新民. 壮骨止痛方对骨质疏松大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路、血清 Sclerostin 水平的影响[J]. 中医药通报, 2017, 16(3): 67-69.
- [34] 马苟平. 基于经典 Wnt- β -catenin 通路六味地黄丸抗去势大鼠骨质疏松作用的机制研究[D]. 浙江中医药大学, 2015.
- [35] 李建国, 谢兴文, 李宁, 等. 中医非药物治疗原发性骨质疏松症的临床研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(9): 1250-1254.
- [36] 刘海龙, 卫荣. 绝经后骨质疏松症中医临床治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(14): 1594-1596.
- [37] Tohda C, Nagata A. Epimedium koreanum Extract and Its Constituent Icarin Improve Motor Dysfunction in Spinal Cord Injury [J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2012, 7(9): 1208.
- [38] 李翠娟, 巩振东, 崔馨文, 等. Wnt 信号通路骨质疏松症发病关系及中医药治疗研究进展[J]. 现代中医药, 2016, 36(2): 97-100.

(收稿日期: 2018-04-25; 修回日期: 2018-05-19)

(上接第 549 页)

- [25] Erhart S, Schmoelz W, Blauth M, et al. Biomechanical effect of bone cement augmentation on rotational stability and pull-out strength of the Proximal Femur Nail Antirotation [J]. Injury, 2011, 42(11): 1322-1327.
- [26] Sermon A, Boner V, Schwieger K, et al. Biomechanical evaluation of bone-cement augmented Proximal Femoral Nail Antirotation blades in a polyurethane foam model with low density [J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2012, 27(1): 71-76.
- [27] Dall'Oca C, Maluta T, Moscolo A, et al. Cement augmentation of intertrochanteric fractures stabilised with intramedullary nailing [J]. Injury, 2010, 41(11): 1150-1155.
- [28] Lee PC, Hsieh PH, Chou YC, et al. Dynamic hip screws for unstable intertrochanteric fractures in elderly patients--encouraging results with a cement augmentation technique[J]. J Trauma, 2010, 68(4): 954-964.
- [29] 程兴东, 孙强, 刘忠厚, 等. 充填材料对经皮椎体后凸成形术疗效影响的观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(2): 157-161.
- [30] 包利, 唐海, 王炳强, 等. CPC/PMMA 双向骨水泥性能及生物相容性的初步研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(5): 420-424.
- [31] Li M, Liu X, Liu X, et al. Calcium phosphate cement with BMP-2-loaded gelatin microspheres enhances bone healing in osteoporosis: a pilot study[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(7): 1978-1985.
- [32] Zhang J, Chen SG, Habaerxi K, et al. Reinforcing effect of calcium sulfate cement bovine bone morphogenetic protein on vertebral in the rabbit model of osteoporosis[J]. Asian Pac J Trop Med, 2014, 7(5): 382-385.
- [33] Nauth A, Miclau T, Bhandari M, et al. Use of osteobiologics in the management of osteoporotic fractures[J]. J Orthop Trauma, 2011, 25 (Suppl 2): S51-S55.
- [34] Pountos I, Georgouli T, Henshaw K, et al. The effect of bone morphogenetic protein-2, bone morphogenetic protein-7, parathyroid hormone, and platelet-derived growth factor on the proliferation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells derived from osteoporotic bone[J]. J Orthop Trauma, 2010, 24(9): 552-556.
- [35] Zhang Y, Cheng N, Miron R, et al. Delivery of PDGF-B and BMP-7 by mesoporous bioglass/silk fibrin scaffolds for the repair of osteoporotic defects [J]. Biomaterials, 2012, 33 (28): 6698-6708.
- [36] Liu HY, Wu AT, Tsai CY, et al. The balance between adipogenesis and osteogenesis in bone regeneration by platelet-rich plasma for age-related osteoporosis[J]. Biomaterials, 2011, 32(28): 6773-6780.
- [37] Wei B, Huang C, Zhao M, et al. Effect of Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma on the Bone Healing of Ovariectomized Rats[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 9458396.
- [38] Cho AR, Kim HK, Kwon JY, et al. The incorporation of platelet-rich plasma into calcium phosphate cement enhances bone regeneration in osteoporosis[J]. Pain Physician, 2014, 17(6): E737-E745.
- [39] Sakata M, Tonomura H, Itsuji T, et al. Bone Regeneration of Osteoporotic Vertebral Body Defects Using Platelet-Rich Plasma and Gelatin beta-Tricalcium Phosphate Sponges[J]. Tissue Eng Part A, 2018, 24(11-12): 1001-1010.

(收稿日期: 2018-05-07; 修回日期: 2018-07-29)