

· 基础研究 ·

三种材料修复大鼠骨质疏松性骨缺损的比较[△]

佟雁翔, 杨又玮, 贾燕飞, 张立峰, 李亚光, 薛飞, 于成涌, 王文选, 冯卫*

(内蒙古医科大学第二附属医院创伤外科中心, 内蒙呼和浩特 010000)

摘要: [目的] 评价磷酸钙骨水泥 (calcium phosphate cement, CPC) /纤维蛋白胶 (fibrin glue, FG) /力生长因子 (mechano-growth factor, MGF) /骨髓基质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 组织工程人工骨修复大鼠骨质疏松性骨缺损的效果。[方法] 体外构建 CPC/FG (支架)、CPC/FG/BMSCs (支架细胞) 和 CPC/FG/MGF/BMSCs (全复合) 材料。将 54 只 Sprague-Dawley 雌性大鼠随机分为 3 组, 先行双侧卵巢切除, 3 个月后再次手术制造 4 mm 的桡骨缺损, 分别植入 CPC/FG、CPC/FG/BMSCs 和 CPC/FG/MGF/BMSCs。术后 4 周及 8 周行放射学、组织学染色、ALP 免疫组化检测。[结果] 与术后 4 周相比, 术后 8 周 3 组动物影像和组织学评分均显著增加 ($P<0.05$), 而 ALP 免疫组化的 IOD 值显著下降 ($P<0.05$)。相应时间点, 影像评分、组织学评分和 ALP 免疫组化 IOD 值由高至低依次为, 全复合组>支架细胞组>支架组, 总体差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。[结论] 与单纯支架或支架细胞材料相比, 含力生长因子的全复合材料具有更好的修复骨质疏松性骨缺损的能力。

关键词: 磷酸钙骨水泥, 纤维蛋白胶, 力生长因子, 骨髓间充质干细胞, 骨缺损

中图分类号: R687 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 22-2081-06

Comparison of three materials for repairing osteoporotic bone defects in rats // TONG Yan-xiang, YANG You-wei, JIA Yan-fei, ZHANG Li-feng, LI Ya-guang, XUE Fei, YU Cheng-yong, WANG Wen-xuan, FENG Wei. Trauma Surgery Center, The Second Affiliated Hospital, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China

Abstract: [Objective] To evaluate the efficacy of calcium phosphate cement (CPC) / fibrin glue (FG) / mechano-growth factor (MGF) / bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) tissue engineered artificial bone in repairing osteoporotic bone defects in rats. [Methods] The CPC/FG (scaffold), CPC/FG/BMSCs (scaffold-cells) and CPC/FG/MGF/BMSCs (fully composed) were constructed in vitro. Fifty-four Sprague-Dawley female rats were randomly divided into 3 groups. The rats were firstly treated with bilateral ovariectomies, 3 months later had a 4 mm radial bone defect in length created, then CPC/FG, CPC/FG/BMSCs and CPC/FG/MGF/BMSCs filled respectively. Radiographic check, histological observation and ALP immunohistochemistry were conducted 4 weeks and 8 weeks postoperatively. [Results] Compared with those at 4 weeks after operation, all the 3 groups of animals got significant increases in terms of radiographic and histological scores ($P<0.05$), whereas the IOD values of ALP immunohistochemistry decreased significantly at 8 weeks postoperatively ($P<0.05$). At all the corresponding time points, the radiographic and histological scores, as well as the ALP immunohistochemistry IOD value was all ranked up-down as: the fully composed group > scaffold cell group > scaffold group, with statistical significances in total ($P<0.05$). [Conclusion] Compared with the pure scaffold or scaffold-cell materials, fully composed material containing mechano-growth factor has better capacity to repair osteoporotic bone defect.

Key words: calcium phosphate bone cement, fibrin glue, mechano-growth factor, bone marrow mesenchymal stem cells, bone defect

国内报道显示, 年龄在 50 岁以上的人群骨质疏松的患病率为 15%~50%, 60 岁以上老年人群为 56%。骨质疏松合并骨缺损的治疗成为了骨科研究中的一项重要课题^[1-3]。骨的组织工程研究有望成为最早在临床中应用的组织工程类产品^[4], 骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)

是用于构建组织工程骨的理想种子细胞, 具有的成骨分化潜能可在体内外实验中均被证实^[4, 5]。力生长因子 (mechano-growth factor, MGF) 是一种受力学刺激产生的生物活性因子, 具有易于合成及纯化的特点, 有保护 BMSCs 及促进成骨细胞矿化的作用^[6-8]; 本课题前期研究中发现, MGF 在特定浓度下可通过 AKT 信

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.22.13

△基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (编号: 2018MS08019); 内蒙古医科大学科技百万工程联合项目 (编号: YKD2017KJBW[LH]020)

作者简介: 佟雁翔, 副主任医师, 研究方向: 骨外科, (电话) 13947118206, (电子信箱) 1059151081@qq.com

* 通信作者: 冯卫, (电话) 13704758115, (电子信箱) 603261696@qq.com

号途径显著促进 BMSCs 增殖及其向成骨方向分化^[8]，因此本课题尝试将其作为所要构建的组织工程骨中的辅助生长因子。在载体方面，与纤维蛋白胶复合 (fibrin glue, FG) 后的磷酸钙骨水泥 (calcium phosphate cement, CPC) 具有更佳的力学性能和较好的成骨传导性，已有较多研究^[9-11]，但将 MGF 作为辅助生长因子与骨髓间充质干细胞同时负载于 FG/CPC 复合支架的研究还未见。因此，本研究将 CPC/FG 复合材料作为 MGF 与 BMSCs 的载体支架，以此构建组织工程化人工骨，观察其对 SD 大鼠骨质疏松性桡骨缺损的修复情况，旨在探讨其修复能力并为其应用于骨质疏松性骨损伤的临床治疗提供实验参考。

1 材料与方法

1.1 复合材料制备与检测

1.1.1 制备

将离心后的 MGF 冻干粉加入 FG 生物胶主体溶解液中配置终浓度为 45 ng/ml^[8]，于 4℃ 下静置 1 d。参考李浩亮等^[11]的方法制备 CPC/FG/MGF 复合材料，即：加入搅拌均匀的 FG 混悬液，再把溶解液加入生物胶主体中，静置待完全溶解，用以制备主体胶混悬液。同时制备催化剂溶液，将吸取标示量的催化剂溶解液注入催化剂冻干粉中，待完全溶解；具体以 5 g CPC 粉末加入同等体积的主体胶混悬液及催化剂溶液共 1 ml，按照骨水泥的固相与液相按照 5 g : 2 ml 的比例注入固化液；搅拌均匀后将糊状混合物倒入预制模具中，常温静置待成形后备用。除外复合 MGF 的操作步骤，同法制作体积相同的 CPC/FG 复合材料样本。利用预制模具将复合材料制作成体积为 2 mm×2 mm×4 mm 的柱形支架，钴 60 消毒备用。

CPC/FG/MGF 及 CPC/FG 挂架分别放入细胞培养孔板中，消毒后密封。加入完全培养基，培养箱中孵育 1 d。取大鼠骨髓，培养 BMSCs。取大鼠 P3 代 BMSCs，PBS 冲洗，加入胰酶，37℃ 下孵育。移至灭茵离心管中，1 000 r/min 离心，弃上清，重悬，进行细胞计数。吸掉培养基后，按 5×10^7 个细胞/ml 接种于含有支架材料的细胞培养孔板中，培养箱中孵育，加新鲜培养基继续培养 2 h；依照 Vacanti 等^[12]提出的细胞接种的经典推荐原则，计算出实验中使用的每一个支架样本体积约需 1.3×10^6 个细胞 (P3 代 BMSCs)。

1.1.2 检测

MTT 检测：CPC/FG/MGF 及 CPC/FG 支架置入细

胞培养孔板各 5 孔，加入大鼠 P3 代 BMSC 培养，7 d 进行 MTT 检测。每孔分别加入 5 mg/ml MTT 溶液 20 μ l 继续培养 4 h，去除培养基，每孔加入 150 μ l DMSO，轻轻震荡至均匀，于 490 nm 波长用酶联免疫仪检测光密度值 (optical density, OD)，绘制细胞增殖曲线。

电镜观察：上述培养去掉 PBS 后加入 2.5% 戊二醛固定细胞，4℃ 过夜。去掉戊二醛后，漂洗 3 次，再于 4℃ 条件下，乙醇脱水。将样品平铺在培养皿中，待自然晾干。将样品放入喷金仪腔室内，进行喷金 10 s。然后使用扫描电镜观察。

1.2 大鼠的分组与处理

Sprague-Dawley (SD) 大鼠 54 只，无特定病原体 (Specific Pathogen Free, SPF) 级，均为雌性，8 个月龄，体重 (315.27 ± 35.32) g，实验动物许可证号：SCXK (苏) 2016-0010。采用随机数字表法将动物分为 3 组，每组 18 只。

10% 水合氯醛 (3 ml/kg) 腹腔麻醉，仰卧位固定，剃毛消毒后，行腹部 1 cm 切口，完整切除两侧卵巢，切口缝合。正常饲养 3 个月。

再次腹腔麻醉下，碘伏消毒大鼠前肢，显露右侧桡骨 (单侧)，于桡骨中上段，制 4 mm 节段性桡骨缺损。支架组植入 CPC/FG；支架细胞组植入 CPC/FG/BMSCs 支架；全复合组植入 CPC/FG/MGF/BMSCs。术后常规使用抗生素，观察大鼠的活动、饮食及伤口愈合等情况。

1.3 观测指标

1.3.1 大体观察

观察动物一般情况，于桡骨缺损植入术后 4、8 周，过量麻醉处死动物，取出完整尺桡骨观察桡骨缺损处大体形态。

1.3.2 影像检查与评分

于桡骨缺损植入术后 4 周和 8 周，过量麻醉处死动物，拍摄尺桡骨 X 线片，采用 Lane-Sandhu 影像评分标准 (12 分制)^[13]，观察桡骨缺损处骨愈合情况。Lane-Sandhu 影像评分标准 (12 分制)，骨形成：0 分，无骨形成；1 分，骨形成占缺损 25%；2 分，骨形成占缺损 50%；3 分，骨形成占缺损 75%；4 分，骨形成充满缺损。骨连接：0 分，骨折线清晰；1 分，骨折线部分存在；2 分，骨折线消失。骨塑形：0 分，未见骨塑形；1 分，骨髓腔形成；2 分，皮质骨塑形。

1.3.3 组织学与 ALP 免疫组化

取桡骨标本经固定、脱钙、脱水，石蜡包埋，切

制 5 μm 石蜡切片, HE 染色。采用改良的 Nilsson 组织学评分评价骨修复情况^[14]。切制 5 μm 石蜡切片, 采用兔抗大鼠 ALP 抗体 (英国 Abcam, ab6735) 和抗兔/鼠通用型免疫组化检测试剂盒 (Dako Denmark A/S, K5007), 按切片脱蜡水化、抗原修复、抗体杂交、复染、脱水透明及封片进行 ALP 免疫组化染色, 在 400 倍光镜下拍摄图片, 确定图片上的测量目标区, 采用 Image-Pro Plus 6.0 系统测量目标区阳性显色积分光密度 (integrated optical density, IOD)。改良的 Nilsson 组织学评分标准 (12 分制): 组织学评分项目, 骨痂: 0 分, 无骨痂; 1 分, 少量骨痂; 2 分, 中等量骨痂; 3 分, 丰富骨痂; 4 分, 桥接。连接: 0 分, 无连接; 1 分, 纤维连接; 2 分, 纤维软骨; 3 分, 骨样结构; 4 分, 完全连接。骨髓: 0 分, 切除部分无骨髓; 1 分: 开始出现骨髓; 2 分, 超过 1/2 部分出现骨髓; 3 分, 红骨髓; 4 分, 成熟的骨髓。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 资料符合正态分布时, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法; 资料不符合正态分布时, 采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 材料检测

CPC/FG/MGF 与 CPC/FG 材料的 MTT 法检测结果见图 1a, 两组细胞增殖的 OD 值均随时间推移而升高 ($P < 0.05$), 第 4~7 d, CPC/FG/MGF 材料的细胞增殖 OD 值显著高于 CPC/FG 材料 ($P < 0.05$)。

CPC/FG/MGF/BMSCs (图 1b) 和 CPC/FG/BMSCs (图 1c) 内均可见 BMSCs 在骨架管内均匀分布, 在管腔内贴附生长, 细胞形态伸展, 其分泌的大量基质充填于 CPC/FG 支架材料的孔隙中, 有向孔隙中生长的趋势。CPC/FG/MGF/BMSCs 中可见许多细胞连接成片。



图 1 植入材料体外检测结果 1a: BMSCs 在两种支架增殖的 MTT 检测结果 1b: CPC/FG/MGF 复合材料接种 BMSCs 后断面扫描电镜观察影像 (400 \times) 1c: CPC/FG 复合材料接种 BMSCs 后断面扫描电镜观察影像 (400 \times)

2.2 大体观察

所有卵巢切除和桡骨缺损造模术后 3 h 内均完全苏醒, 未出现死亡。二次手术后 1 周时术肢的跛行消失, 饮食亦基本恢复正常; 术后切口均 I 期愈合, 术后 2 周部分缝线已脱落, 活动正常。

术后第 4 周, 3 组的骨缺损区边缘均有多量纤维肉芽组织填充, 与正常骨床形成了纤维骨性连接, 但缺损区整体的触感明显较正常骨组织软, 仍有轻微活动度。术后第 8 周, 对 3 组的大体形态观察均可见骨缺损区有新生骨生成, 骨痂与周围正常组织紧密结合, 支架组 (图 2a)、支架细胞组 (图 2b) 边界尚清晰, 仍明显可见颜色较正常骨组织略深的纤维肉芽组织填充于缺损区域。而全复合组缺损区边界模糊, 可见缺损区与正常骨床已有连续的薄层骨痂存在, 并已接近正常骨组织塑形 (图 2c)。

2.3 影像学评估

支架组 4 周时骨折线清晰可见, 骨折端少许骨痂形成 (图 3a), 8 周时缺损交界处模糊, 未发生塑形差者 (图 3d)。支架细胞组 4 周骨折线较明显, 少许骨痂形成 (图 3b), 8 周时断端有少量骨痂形成, 骨折线模糊, 髓腔未通, 未见骨塑形 (图 3e)。全复合组: 术后 4 周骨折线模糊, 植入材料密度与正常骨组织接近, 断端可见少量骨痂形成 (图 3c), 8 周时断端间骨痂形成增多, 皮质恢复连续性, 髓腔再通, 可见部分骨皮质塑形开始 (图 3f)。放射学评分结果见表 1, 4 周时复合组放射学评分与支架细胞组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但均显著高于支架组的评分 ($P < 0.05$)。8 周评分依次为, 全复合组 > 支架细胞组 > 支架组, 两两比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。



图 2 三组大鼠术后 8 周桡骨大体形态 2a, 2b: 支架组及支架细胞组缺损区仍明显可见纤维肉芽组织填充 2c: 全复合组缺损区可见连续骨痂及骨塑形



图 3 三组术后影像学所见, 术后 8 周, 支架组及支架细胞组可见骨质缺损明显, 但全复合组骨质连续, 并可见骨塑形

2.4 组织学及 ALP 免疫组化观察

组织学光镜下观察, 4 周时, 支架组主要表现为纤维性肉芽组织向幼稚软骨组织转化; 支架细胞组主要表现为纤维性骨痂同时向软骨骨痂及骨性骨痂转化; 全复合组主要表现为纤维性骨痂在向软骨骨痂及骨性骨痂转化的同时已有小片编织骨形成。8 周时, 支架组中可见少量编织骨形成, 仍主以纤维连接为

主; 支架细胞组中可见较多量编织骨的连接; 全复合组新生骨活跃, 出现多量编织骨连接, 编织骨表面可见细胞沉积, 同时可见大部分复合材料被降解吸收。组织学评分见表 1, 与术后 4 周相比, 术后 8 周 3 组评分均显著增加 ($P<0.05$), 相应时间点, 评分由高至低依次为: 全复合组>支架细胞组>支架组, 总体差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

ALP 免疫组化见图 4。4 周时 3 组均表现为强阳性反应 (图 4a~c); 术后 8 周时可见 3 组免疫组化反应均有一定程度的减弱 (图 4d~f)。定量分析结果见

表 1, 相应时间点 IOD 值由高至低依次为: 全复合组 > 支架细胞组 > 支架组, 总体差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 3 组动物检测结果 ($\bar{x} \pm s$) 与比较

指标	支架组 (n=6)	支架细胞组 (n=6)	全复合组 (n=6)	P 值
影像评分 (分)				
4 周	0.83±0.41	3.00±0.89	4.83±1.72	<0.001
8 周	2.33±0.52	5.17±0.41	9.67±0.52	<0.001
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	
组织学评分 (分)				
4 周	0.67±0.58	3.67±0.58	3.67±0.58	0.001
8 周	2.00±0.00	5.34±0.58	9.34±0.58	<0.001
P 值	0.030	0.012	<0.001	
ALP 定量 (IOD 值)				
4 周	4 179.75±358.83	5 417.79±428.07	6 560.29±498.51	0.002
8 周	3 217.47±222.26	3 851.00±71.21	4 193.93±150.87	0.001
P 值	0.017	0.002	<0.001	

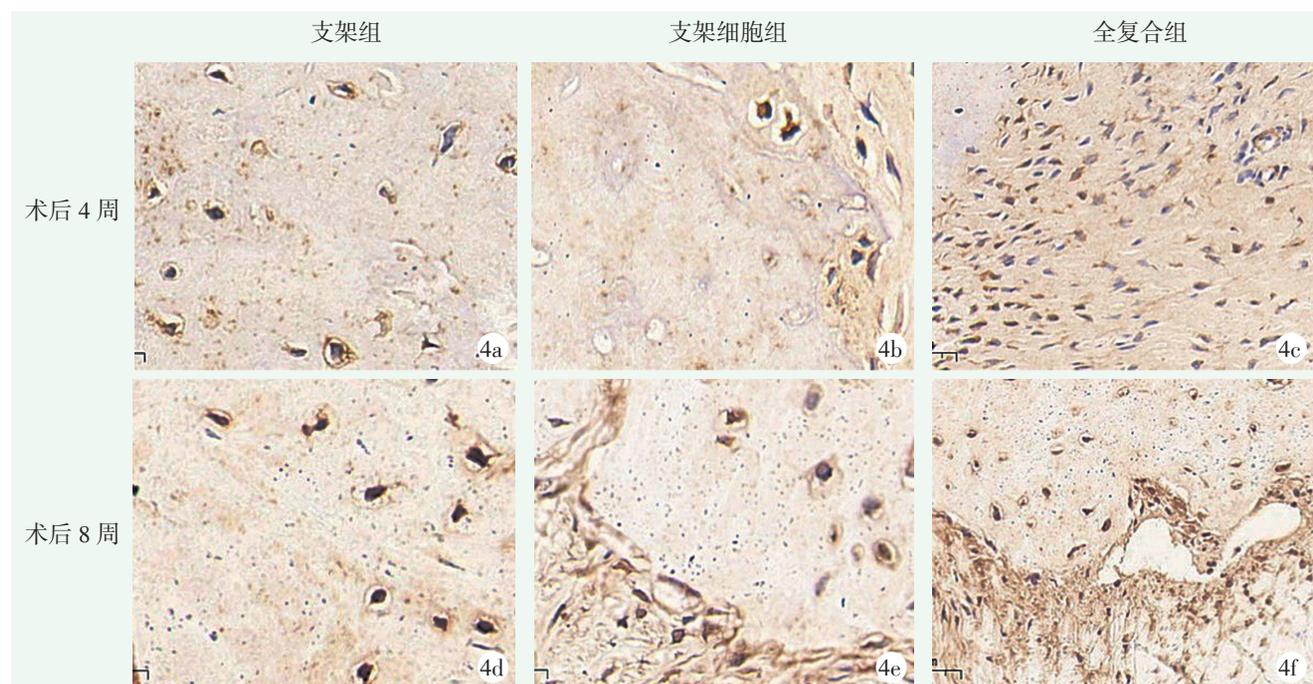


图 4 三组大鼠桡骨组织 ALP 免疫组化染色所见 (200×) 相较于其他两组, 全复合组术后 4 周, 即骨愈合过程的早期在涂片上可见更多的蓝染细胞, 提示成骨活化效应增强; 术后 8 周, 骨愈合晚期的涂片上可见相较 4 周时, 各组减弱的阳性表达, 提示全复合组及支架细胞组仍存在较支架组更强的阳性表达

3 讨论

本实验中采用 MTT 法定量测定支架材料上的细胞的增殖情况, 结果发现, 从接种细胞后的第 4~7 d, CPC/FG/MGF 的粘附细胞的细胞增殖 OD 值要显著高于 CPC/FG, 提示 MGF 的加入能够起到改善 BMSCs 的生长微环境的作用。近年国内外学者的研究

中, 也报道了 MGF 对骨组织的促修复效果, Yi 等^[15, 16]认为 MGF 能通过刺激细胞增殖、促进修复细胞向损伤处迁移和促进骨再生而在骨组织生长与修复中发挥重要作用; 而 Jing 等^[17]认为, MGF 更多表达对细胞调节代谢和分化上的作用, 并有着在一定程度上抑制细胞凋亡及炎症因子趋化的保护作用。结合本课题的前期研究均提示 MGF 可能作为一种潜在的骨组织修复介质。故本实验尝试研究在载体材料内选

择加入 MGF 作为辅助生长因子。在电镜观察下, 在 CPC/FG/MGF 与 CPC/FG 复合支架材料两者间并未发现结构外观上的明显不同。大鼠 BMSCs 在支架粘附生长, 细胞形态伸展, 有向孔隙内生长的趋势。这些结果也提示 CPC/FG/MGF 作为种子细胞载体的生物材料的情况下, 其孔隙率和孔径形态等与细胞的粘附和增殖的关系还需更深入的研究。

本实验造模方法结合了大鼠前肢上、下尺桡关节先天的骨性融合解剖特点, 制造满足临界骨缺损要求, 即缺损长度大于长骨骨干横径的 1.5~2 倍, 此种类型的骨缺损被认为不可能仅依靠机体的自愈机制进行修复, 而是发生髓腔封闭联合假关节形成的结果, 缺损两侧断端无法骨性连接^[18, 19], 所以此类实验如发现骨缺损区两端存在骨性连接的恢复即可证明治疗方式的有效性, 而无需骨缺损的完全修复及塑形完成^[20]。临界骨缺损造模也被认为是评价骨缺损修复能力的最佳选择^[21], 这均可以在一定程度上保证该实验结果的可靠性。近年的报道中, MGF 对未分化的 BMSCs 有化学趋化及促进增生作用, 并能诱导 BMSCs 分化成为成骨细胞, 但单纯使用 MGF 疗效并不理想, MGF 很容易在体内被扩散稀释或吸收降解, 难以在新骨形成的过程中充分发挥其促进诱导成骨作用。另外, 对于较大型的骨缺损, 单纯 MGF 无法产生“支架”的功能, 需合适的载体介质发挥支架及骨传导作用。本研究结果提示 CPC/FG/MGF/BMSCs 全复合材料是最符合骨组织工程的要求, 是很好的人工骨移植材料。

参考文献

- [1] 吴晓林, 钟伟, 梁答, 等. 两种固定方式治疗老年骨质疏松性桡骨远端骨折的比较 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (6): 512-516.
- [2] 罗丽梅, 李杰, 杨帆, 等. 骨质疏松发病机制及治疗药物研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26 (4): 148-152, 162.
- [3] 刘相杰, 宋科官. 生物支架材料及间充质干细胞在骨组织工程中的研究与应用 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22 (10): 1618-1624.
- [4] 胡金龙. 组织工程学技术治疗骨缺损的最新研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 21 (2): 150-153.
- [5] Amin S, Achenbach SJ, Atkinson EJ, et al. Trends in fracture incidence: a population-based study over 20 years. [J]. J Bone Miner Res, 2014, 29 (3): 581-589.
- [6] 周常艳, 周庆焕, 边竟, 等. 骨髓间充质干细胞与磷酸钙骨水泥复合物修复兔关节软骨缺损 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19 (8): 1195-1199.
- [7] Fahy N, Alini M, Stoddart MJ. Mechanical stimulation of mesenchymal stem cells: implications for cartilage tissue engineering. [J]. J Orthop Res, 2018, 36 (1): 52-63.
- [8] Tong Y, Feng W, Wu Y, et al. Mechano-growth factor accelerates the proliferation and osteogenic differentiation of rabbit mesenchymal stem cells through the PI3K/AKT pathway [J]. BMC Biochem, 2015, 16 (1): 1-6.
- [9] Sha Y, Yang L, Lv Y. ERK1/2 and Akt phosphorylation were essential for MGF E peptide regulating cell morphology and mobility but not proangiogenic capacity of BMSCs under severe hypoxia [J]. Cell Biochem Funct, 2018, 36 (3): 155-165.
- [10] Wei WZ, Liu SC, Song J, et al. MGF-19E peptide promoted proliferation, differentiation and mineralization of MC3T3-E1 cell and promoted bone defect healing [J]. Gene, 2020, 749 (5): 144703.
- [11] 李浩亮, 王西彬, 左瑞庭. 负载重组人骨形态发生蛋白 2 磷酸钙骨水泥与纤维蛋白胶复合材料促进骨质疏松性骨折的愈合 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23 (14): 2156-2161.
- [12] Vacanti CA, Upton J. Tissue-engineered morphogenesis of cartilage and bone by means of cell transplantation using synthetic biodegradable polymer matrices [J]. Clin Plast Surg, 1994, 21 (3): 445.
- [13] Dokmeci M, Kalender A, Sevimli R, et al. The effect of ibandronate on fracture healing in rat tibia model [J]. SM J Orthop, 2016, 2 (4): 1041.
- [14] 赵刚, 刘学元, 姚素艳, 等. 续断皂苷 VI 诱导的脂肪间充质干细胞复合纳米羟基磷灰石/壳聚糖支架治疗大鼠桡骨骨缺损 [J]. 解剖学杂志, 2016, 39 (4): 416-421.
- [15] Yi Q, Feng J, He L, et al. The structure-function relationships of insulin-like growth factor 1 Ec in C2C12 cells [J]. Cell Adhes Migr, 2018, 12 (1): 47-55.
- [16] Yi Q, Liu H, Feng J, et al. Splicing factor-modulated generation of mechano growth factor regulates physiological processes in osteoblasts under mechanical stimuli [J]. Cell Adhes Migr, 2019, 13 (1): 322-331.
- [17] Jing X, Ye Y, Bao Y, et al. Mechano-growth factor protects against mechanical overload induced damage and promotes migration of growth plate chondrocytes through RhoA/YAP pathway [J]. Exp Cell Res, 2018, 366 (2): 81-91.
- [18] 段王平, 张民, 李刚, 等. 骨形态发生蛋白复合 HA/TCP 修复去势大鼠骨缺损的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14 (9): 624-628.
- [19] Cook SD, Wolfe MW, Salkeld SL, et al. Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing of segmental defects in non-human primates [J]. J Bone Joint Surg Am, 1995, 77 (5): 734-750.
- [20] 周芳, 李静, 余磊, 等. 兔桡骨临界骨缺损模型的制备 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15 (50): 9385-9388.
- [21] 赵强, 齐进, 李国松, 等. 趋骨性雌二醇/煅烧骨复合物对兔桡骨临界性缺损的修复效果 [J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 17 (5): 388-392.

(收稿:2022-01-14 修回:2022-07-19)

(同行评议专家: 赵廷宝)

(本文编辑: 宁桦)