

磷酸钙人工骨修复骨缺损的研究进展*

李忠杰 李绍波*

[摘要] 继发于各类病因的大段骨缺损通常需要人工骨材料进行修复, 目前常用的人工骨材料包括磷酸钙和硫酸钙基人工骨、生物活性玻璃等, 以磷酸钙为主要成分的人工骨, 复合其他一种或多种材料以期改善人工骨的性能是目前的研究热点。本文将总结以磷酸钙为基质的各类复合材料, 包括与聚合物复合的磷酸钙材料、以磷酸钙为基质的合金材料、药物缓释材料以及骨组织工程材料在骨缺损修复中的研究进展, 为以磷酸钙为基质新材料的研究奠定基础。

[关键词] 磷酸钙; 人工骨; 修复材料; 骨缺损

[中图分类号] R318

[文献标识码] A

Progress of calcium phosphate artificial bone in repairing bone defect

Li Zhongjie, Li Shaobo. Dali University Clinical Medical College, Dali Yunnan, 671000, China

[Abstract] Large bone defects secondary to various causes usually need to repair with artificial bone materials, the commonly used artificial bone materials include artificial bone-based calcium phosphate and calcium sulfate substrate, bioactive glass and so on. The artificial bones with calcium phosphate as the main component, combined with one or more other materials in order to improve the performance of artificial bones has become a hot topic in current research. In this paper, we will summarize the research progress of various kinds of composites with based calcium phosphate substrate in bone defect repair, including composite with polymer, alloy material, drug sustained release and bone tissue engineering material, to provide the basis for the related research of calcium phosphate artificial bone.

[Key words] Calcium phosphate; Artificial bone; Repair materials; Bone defects

骨缺损 (bone defect) 是指各种严重创伤、感染、肿瘤等因素导致骨质丧失而形成的间隙^[1], 怎样修复骨缺损区及如何选择适合的植骨材料, 日趋成为临床外科医生面临的一大挑战。常用的植骨材料可分为自体骨、异体骨以及人工骨三大类。自体骨因无免疫反应, 兼具成骨活性、骨诱导性及骨传导性优点而被视为目前临床治疗骨缺损的金标准, 但其存在来源有限、存在供区手术相关并发症等缺陷^[2]。异体骨避免了取骨区的并发症, 来源相对广泛, 但宿主可能有炎症反应、传播血源性疾病等不足, 使其临床运用受到一定限制。人工骨即人工合成生物材料, 由于人工骨修复材料来源丰富、性能良好, 能够更好地解决生物安全性和组织相容性问题, 作为骨替代材料已广泛应用于骨科、口腔颌面外科等领域。

磷酸钙 (calcium phosphate, CAP) 人工骨与天然骨无机组分非常相似, 目前研究得较多也相对较理想的磷酸钙材料主要有 3 种: 羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA)、磷酸三钙 (tertiarycalcium phosphate, TCP)、羟基磷灰石/磷酸三钙复合而成的双相磷酸钙 (bidirectional calcium phosphate,

BCP)。HA 为骨无机相的主要成分, 单纯 HA 材料脆性大、抗张强度低、弹性低, 较难塑形成理想的支架形状^[3], 因其颗粒较大、不均匀、降解速度慢等缺点, 正逐渐被纳米羟基磷灰石 (nano-hydroxyapatite, nHA) 取代, nHA 尺寸更接近人体骨组织 HA 的大小, 具有表面活性大、溶解度高、生物活性好等特点, 被普遍用于骨修复支架材料中^[4], TCP 是目前研究最多的磷酸钙之一, 组成与 HA 相似, 但不是机体骨组织成分, 其中 β -TCP 易塑形, 力学强度优, 生物降解速率快, 被广泛用于提高磷酸钙类材料的生物相容性^[5]。BCP 包括 HA 和 β -TCP 按不同钙磷比制备而成, 具有良好的成骨性能^[6], 可以通过调节两者比例来改变其降解速度。磷酸钙材料因其在结构和化学组成方面与天然骨的矿物质含量相似, 在修复过程中能促进与宿主整合而不会形成瘢痕, 表现出良好的生物相容性及成骨性。材料的孔隙率对骨传导过程至关重要, 通过磷酸钙人工骨颗粒的孔隙, 破骨细胞和成骨细胞等可以与炎症过程、金属蛋白酶一起作用, 诱导与骨形成相关的细胞增殖, 促进了间充质细胞的黏附和分化, 促进新骨生成^[7], 其磷酸钙材料复合各种生物因子、微量元素以及与其他不同材料也能促进血管及骨生成^[8], 由于有良好的理化性质和促成骨的生物学特性, 使磷酸钙材料成为一种

*基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目 (2019Y0279)

作者单位: 大理大学临床医学院, 云南 大理, 671000

重要的人工骨材料,广泛地应用于临床骨组织的修复与再生^[9]。本文将总结以磷酸钙为基质的各类人工骨修复材料的研究进展。

1 磷酸钙人工骨的运用

1.1 与聚合物复合的磷酸钙材料

天然骨组织的成分主要由无机物和有机物构成,磷酸钙

作为骨矿物质组分,与聚合物相结合,形成具有生物活性的微结构,强化磷酸钙陶瓷材料的生物学功能。目前,用于骨组织工程的聚合物包括天然聚合物和人工合成聚合物(见表1),天然聚合物有明胶、胶原、壳聚糖、蚕丝纤维、藻酸盐及透明质酸等,合成聚合物包括聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯、聚乙二醇及共聚物聚乳酸-乙醇酸等^[10-11]。

表1 常用于磷酸钙复合的聚合物分类及特点

聚合物分类		特点
天然聚合物	壳聚糖	具有良好的生物相容性、可降解性、止血性、抑菌性和抗肿瘤性等特点
	明胶	具有较高的生物相容性、生物降解性
	透明质酸	为骨组织胶原成分,可刺激骨痂的形成,促进缺损部位的组织修复
	蚕丝纤维	具有血管活性作用,能提高磷酸钙材料的力学性能,降解后可增加孔隙率
合成聚合物	聚乳酸-乙醇酸共聚物	降解周期可以调节,易于加工,可改善磷酸钙材料韧性、强度,增加孔隙率

1.1.1 磷酸钙与天然聚合物复合材料

Cojocar等^[12]采用仿生共沉淀法制备了基于聚合物(壳聚糖、透明质酸和牛血清白蛋白或明胶)磷酸钙的复合材料,体外实验研究表明,明胶与壳聚糖等其他生物聚合物结合,可增加细胞黏附和迁移,复合材料的降解过程缓慢,聚合物基体与磷酸钙紧密连接,有良好的生物相容性,但未进行相关体内实验。Lee等^[13]研究了一种新的磷酸钙水泥(calcium phosphate cement, CPC)体系,即掺入壳聚糖-海藻酸钠复合物的磷酸钙骨水泥,研究表明聚合物加入提高了最终骨水泥的功能性能和生物相容性,使CPC中有新的大孔隙形成,同时缩短了骨水泥凝固时间及提高了抗压强度,体内实验表明聚合物的加入增加了成骨,含聚合物的CPC体系作为可注射骨替代物具有潜在的价值,随着组织工程的发展,可将其发展为更有利于成骨的控释系统。

复合纤维的新型CPC支架具有较高的强度和其他良好的特性。Zhou等^[14]制备了蚕丝纤维(silk fibre, SF)/磷酸钙水泥(CPC)生物复合材料用于修复兔桡骨骨缺损,结果表明SF能提高CPC的力学和生物学性能,加速骨化和修复骨缺损。SF的加入可以减少植入后CPC松动的发生,降低肺栓塞的风险,从而提高CPC的安全性。当SF在体内降解时,复合材料的孔隙率增加,再加上SF的血管活性作用,有利于骨细胞的生长,在骨组织工程应用中SF/CPC可以在一定程度上降低对自体骨颗粒的要求。

1.1.2 磷酸钙与合成聚合物复合材料

王松等^[15]从家兔中提取骨基质明胶,制备聚乳酸-乙醇酸(poly(lactic acid-glycolic acid), PLGA)微球,采用骨基质明胶和PLGA微球复合磷酸钙水泥研制了新型多孔水泥,随着PLGA微球增加,凝固时间缩短、孔隙率增加;其中5% PLGA微球磷酸钙/骨基质明胶复合水泥具备良好的可操作性、

机械强度和细胞相容性、降解性和骨诱导性。

PLGA/ β -TCP复合材料在骨组织工程中具有广泛的研究价值,但普通PLGA/ β -TCP支架由于其细胞黏附性差和成骨不理想而阻碍了其在骨生物材料中的进一步发展。Xu等^[16]利用3D打印制备聚多巴胺(polydopamine, PDA)包被的PLGA/ β -TCP复合材料支架,发现复合支架的力学性能和孔隙相关参数不受涂层的影响,PDA涂层使表面亲水性明显提高,促进细胞黏附和增殖,包被支架在成骨诱导早期具有促进成骨分化的优势,改善成骨,这表明PDA涂层这种改性方法具有很大的潜力。

1.2 以磷酸钙为基质的合金材料

骨骼中含有包括锶(Sr)、锌(Zn)、铈(Ce)等多种微量元素,在周期表中与Ca同一族,在磷酸钙材料中添加这些元素可增加细胞活性,极大地增强骨诱导的功能^[17]。研究表明,含Sr磷酸钙水泥具有良好的生物相容性,可广泛应用于组织工程研究^[18]。另外可以通过在其组成中加入银(Ag)、锌(Zn)和铜(Cu)等微量元素来获得抗菌性能的材料,可用于感染性骨缺损治疗。Sedelnikova等^[19]利用微弧氧化(MAO)方法制备Ag、Zn、Cu-CAP涂层,结果表明Zn-CAP和Cu-CAP涂层由于其较高的孔隙率和粗糙的形貌,比Ag-CAP涂层具有更高的亲水性,Ag-CAP涂层可缓慢溶解而允许实现长时间释放银离子到人体提供抗菌作用,并尽量减少其毒性影响。

1.3 添加药物的复合材料

继发于在骨感染、骨质疏松或肿瘤发生等情况下的大面积骨质缺损,除了骨缺损的重建,局部药物治疗也是治疗成功的关键,局部给药较全身系统给药而言有独特的优势,药物可以直接到达病灶,提高局部组织的药物浓度。载药人工骨可直接接触病变部位,在植入后缓慢降解并释放出药物,

是局部治疗理想的载体。磷酸钙 (CAP) 因其有整合和保留活性物质能力, 随着时间的变化以可控的方式在局部传递, 逐渐降解而被新形成的骨组织所取代, 被用作治疗骨科疾病的载体, 载药 CAP 释药可以通过 CAP 载体的多孔网络扩散以及进行性

的生物降解两种主要机制进行, 载药支架特性 (即微观结构、孔隙率、比表面积等) 以及载药剂量参与了释放动力学和释放剂量的控制^[20]。通过负载抗感染、抗肿瘤等药物, 磷酸钙材料局部植入可实现局部药物治疗的同时修复骨缺损 (见表2)。

表2 常用几类载药磷酸钙人工骨及特点

分类及用途	特点
抗感染	a: 负载抗生素的磷酸钙人工骨因药物可以直达病灶, 提高局部组织的药物浓度, 避免全身运用药物的毒副作用; b: 磷酸钙材料降解与药物释放同时进行, 无需二次手术取出药物载体, 以便在整个治疗期间将药物浓度保持在骨组织的适当水平; c: 可根据致病菌选择性负载敏感抗生素, 更有效治疗感染性骨缺损
抗肿瘤	通过负载 5-氟尿嘧啶等抗有丝分裂药物, 实现肿瘤性骨缺损的定向给药, 修复骨缺损同时提高抗肿瘤药物治疗的潜能
促进成骨	磷酸钙负载淫羊藿苷等促进骨愈合的药物, 实现骨缺损内缓慢释放而促进骨愈合

继发感染的骨缺损, 在骨缺损修复的同时, 通常伴随抗感染的治疗, 局部直接使用抗生素或通过控制药物释放支架治疗, 如聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethyl methacrylate, PMMA) 球, 但需要 II 期手术取出, 在取出过程中有细菌污染的风险, 因此可以选择负载抗生素控制释放的生物材料, 生物材料在药物释放过程中降解, 以便在整个治疗期间将药物浓度保持在骨组织的适当水平, 且无需再次手术取出。Cao 等^[21]制备了负载万古霉素骨样羟基磷灰石/多氨基酸 (V-BHA/PAA) 复合材料, 体外释药及兔慢性骨髓炎模型体内实验表明, 复合材料对慢性骨髓炎模型的治疗率明显超过负载万古霉素的 PMMA 复合材料。为解决载药单一性的问题, 载多药的缓释材料也被广泛研究, 针对万古霉素主要对革兰氏阳性菌的抗菌活性, 以及庆大霉素对革兰氏阴性菌的主要靶点, Roth 等^[22]研究了万古霉素和庆大霉素对 TCP 和 HA 颗粒, 以及混合猪胶原的 TCP 复合材料的负载能力和释放速率, 结果表明在与负载万古霉素和庆大霉素 TCP 和 HA 颗粒相比, β -TCP-胶原复合材料显示出明显更高的负载能力和稳定释放能力, 表明磷酸钙材料可实现多药负载, 且将药物与聚合物微球相结合可以提高药物缓释性能。Trombetta 等^[23]用 3D 打印制备负载利福平和西他沙星的 PLGA-CAP 复合材料, 并研究其在植入相关骨髓炎的小鼠模型的疗效, 复合材料实现控制释放长达 2 周以上, I 期植入负载利福平和西他沙星的 PLGA-CAP 复合材料与 I 期植入含庆大霉素的 PMMA, II 期取出 PMMA 再植入 CAP 相比, 有效降低细菌的定植率, 因此利用 3D 打印技术可以制备出具有复杂结构的载药人工骨支架, 实现局部药物联合治疗以改善感染性骨缺损的管理。此外, 一些新材料的引入可提升 CAP 的载药量, Prokopowicz 等^[24]用磷酸钙和介孔二氧化硅材料 (CAP@MSI) 的新型双相复合材料作为盐酸多西环素载体, 表明介孔二氧化硅对抗生素输送的高载药量与 CAP 的矿化潜力的综合作用是复合支架用于骨感染局部治疗的一个突出优点。

磷酸钙纳米粒子具有提高抗增殖药物治疗的潜能, 因为它们具有良好的负载效率、生物降解性和控释行为。Mohiyuddin 等^[25]合成的 5-氟尿嘧啶 (fluorouracil, FU) 负载磷酸钙纳米粒子 (CAP@5-FUNPS) 的新体系, 与单独使用 5-FU 相比, Cap@5-FUNPS 具有更高的抗肿瘤潜力, 可作为抗有丝分裂药物的改进替代品, 相关研究可能为继发肿瘤骨缺损的治疗提供思路。

含中药成分的人工骨治疗骨缺损近年也有研究, 将中药成分载入修复材料中并植入骨缺损区域, 使其缓慢释放而促进骨组织愈合。薛鹏等^[26]利用 3D 打印技术将 β -TCP 支架和淫羊藿苷/PLGA 微球悬浮液混合制备淫羊藿苷/ β -TCP 复合支架, 体外试验证明了复合支架具有良好的力学性能和缓释性能。

1.4 添加细胞因子的复合材料

理想的骨组织工程支架应含有支架材料、生长因子和种子细胞, 细胞、因子的添加可以促进血管化和骨再生, 对骨组织工程有着重要意义。

骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是骨组织工程中常用的种子细胞, 闫伟等^[27]将自体骨髓富集的 MSCs 复合 HA/ β -TCP 运用于脊柱融合中, 结果表明, MSCs 复合 HA/ β -TCP 应用于脊柱融合可以获得与自体髂骨移植相当的临床效果。此外, 人牙髓源性干细胞 (dental pulp stem cells, DPSCs) 能够在不发生移植排斥反应的情况下分化为成骨细胞, Asutay 等^[28]研究了负载 DPSC 的 HA/TCP (BCP) 支架对大鼠颅骨缺损修复, 结果表明负载 DPSC 的 BCP 支架具有更好的成骨性能。Xing 等^[29]研究了负载尿源性干细胞 (urine-derived stem cells, USCs) 的表面矿化 BCP 在体外和体内的成骨作用, 研究显示 10 周时负载 USCs 的表面矿化 BCP 支架在家兔骨缺损中新骨的形成量最高, 表面矿化 BCP 促进 USCs 的成骨蛋白和基因表达, 显著增强 USCs 的成骨潜能, 而不改变 BCP 的生物学特性, USCs 可

作为一种新的种子细胞用于骨组织再生。

促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 可增加血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 作为血管生成的生长因子促进血管生成, 进而能促进骨的生成, 并在骨组织再生中发挥其特殊作用, Kharkova 等^[30] 使用富集 EPO 的 TCP 支架修复大鼠桡骨骨缺损, 结果表明该复合材料具有良好的生物相容性和特定的孔隙率, 促进了与周围组织的相互作用, 并诱导了骨再生。因此, EPO 是刺激骨组织发育的一种很有前途的生长因子, 可与磷酸钙复合用于骨组织工程。

2 展望

目前用于骨缺损修复的人工骨种类繁多, 磷酸钙人工骨因其各方面的良好性能被广泛研究, 但目前相关研究大多仍处于实验阶段, 暂未有性能完美而广泛临床运用的材料, 有以下几点原因应该考虑: ①磷酸钙支架材料本身的缺陷, 如 HA 有脆性大、弹性低、难塑形、降解速度慢等缺点, 需要对材料本身改进, 因此性能更好的 nHA, 以及与易塑形、溶解度高的 TCP 混合制成 BCP 的运用需被深入研究; ②为了优化磷酸钙支架性能及弥补单纯支架材料性能的不足, 有研究者在复合材料中添加了各类聚合物、微量元素、药物、种子细胞及相关细胞因子等, 但单一类物质与磷酸钙支架的结合仍不能满足临床运用的需要, 通常需与不同材料复合, 以改善材料的机械性能、降解性能、生物相容性及成骨性能, 优化其药物或细胞因子负载能力等, 但这需要更加复杂的制作工艺, 进而限制了性能优越的复合支架的生产及运用; ③随着 3D 打印及计算机技术的发展, 使结构复杂的支架材料更加精准地用于生产, 但生产成本随之升高, 这很大程度上限制了其临床广泛运用。当然, 越来越多以指导临床应用为前提的相关基础研究将为治疗各种具有挑战性的疾病提供希望, 未来在优化材料性能的同时改进制作工艺, 以期获得符合临床实际需要且价格适中的材料, 这将对磷酸钙人工骨用于骨缺损修复提供更广泛帮助。

参考文献

- [1] 袁冰, 韦卓. 骨缺损修复的研究进展[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2014, 11(3): 38-41.
- [2] 蒋欣泉. 骨缺损修复生物材料与骨再生[J]. 中华口腔医学杂志, 2017, 52(10): 600-604.
- [3] Dorozhkin SV. Biocomposites and hybrid biomaterials based on calcium orthophosphates[J]. Biomater, 2011, 1(1): 3-56.
- [4] 周鑫, 蓝艺鑫, 程丽佳. 基于纳米羟基磷灰石的生物复合材料研究进展[J]. 创伤外科杂志, 2019, 21(10): 790-793.
- [5] Gao P, Zhang HQ, Liu Y, et al. Beta-tricalcium phosphate granules improve osteogenesis in vitro and establish innovative osteo-regenerators for bone tissue engineering in vivo[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): S32-36.
- [6] Olachea A, Mendoza-Azpur G, O'Valle F, et al. Biphasic hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate biomaterial behavior in a case series of maxillary sinus augmentation in humans[J]. Clin Oral Impl Res, 2019, 30: 336-343.
- [7] Brum I, de Carvalho JJ, Pires JL, et al. Nanosized hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate composite: physico-chemical, cytotoxicity, morphological properties and in vivo trial[J]. Sci Rep, 2019, 9: 19602.
- [8] 谭艳林, 罗春媛, 陈凯瑞, 等. 磷酸钙支架材料促血管生成影响的研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2019, 38(4): 498-501.
- [9] Larsson S, Hannink G. Injectable bone-graft substitutes: Current products, their characteristics and indications, and new developments[J]. Injury Int J Care Injured, 2011, 42(2): 30-34.
- [10] 张志达, 江晓兵, 沈耿杨, 等. 磷酸钙及硫酸钙支架在骨组织工程中的研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(8): 1203-1209.
- [11] 冷一, 李祖浩, 任广凯, 等. 生物活性支架在骨组织工程中的应用及进展[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(6): 963-970.
- [12] Cojocar FD, Balan V, Popa MI, et al. Biopolymers-calcium phosphates composites with inclusions of magnetic nanoparticles for bone tissue engineering[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 125: 612-620.
- [13] Lee HJ, Kim B, Padalhin AR, et al. Incorporation of chitosan-alginate complex into injectable calcium phosphate cement system as a bone graft material[J]. Mater Sci Eng C, 2019, 94: 385-392.
- [14] Zhou L, Hu CJ, Chen YJ, et al. Investigations of silk fiber/calcium phosphate cement biocomposite for radial bone defect repair in rabbits[J]. J Orthop Surg Res, 2017, 12(32): 1-8.
- [15] 王松, 杨函, 杨剑, 等. 多孔磷酸钙/骨基质明胶复合骨水泥的构建及理化特性[J]. 中国组织工程研究, 2018, 2(34): 5419-5425.
- [16] Xu ZM, Wang NN, Liu P, et al. Poly(dopamine) coating on 3D-printed poly-lactic-co-glycolic acid/ β -tricalcium phosphate scaffolds for bone tissue engineering[J]. Molecules, 2019, 24: 4397.
- [17] Kasai T, Uchino T. Preparation of Sr-containing bone like apatite cement[J]. Phosphorus Res Bulletin, 2016, 31: 20-23.
- [18] 岳进, 郭大刚, 孙翔, 等. 掺锶磷酸钙骨水泥的体外细胞生物学性能评价及其与掺锶量的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2008(5): 522-526.
- [19] Sedelnikova MB, Komarova EG, Sharkeev YP, et al. Zn-, Cu- or Ag-incorporated micro-arc coatings on titanium alloys: Properties and behavior in synthetic biological media[J]. Surf Coat Technol, 2019, 369: 52-68.
- [20] Parent M, Baradari H, Champion E, et al. Design of calcium phosphate ceramics for drug delivery applications in bone diseases: A review of the parameters affecting the loading and release of the therapeutic substance[J]. J Control Release, 2017, 252: 1-17.
- [21] Cao ZD, Jiang DM, Yan L, et al. In vitro and in vivo drug release and antibacterial properties of the novel vancomycin-loaded bone-like hydroxyapatite/poly amino acid scaffold[J]. Int J Nanomed, 2017, 12: 1841-1851.
- [22] Roth KE, Maier GS, Schmidtman I, et al. Release of antibiotics out of a moldable collagen- β -tricalciumphosphate-composite compared to two calcium phosphate granules[J]. Materials, 2019, 12(24): 4056.

- [23] Trombetta RP, Ninomiya MJ, El-Atawneh IM, et al. Calcium phosphate spacers for the local delivery of sitafloxacin and rifampin to treat orthopedic infections: Efficacy and proof of concept in a mouse model of single-stage revision of device-associated osteomyelitis[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 94.
- [24] Prokopowicz M, Szewczyk A, Skwira A, et al. Biphasic composite of calcium phosphate-based mesoporous silica as a novel bone drug delivery system[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(2): 455-470.
- [25] Mohiyuddin S, Naqvi S, Packirisamy G. Enhanced antineoplastic/therapeutic efficacy using 5-fluorouracil- loaded calcium phosphate nanoparticles[J]. *Beilstein J Nanotechnol*, 2018, 9(1): 2499-2515.
- [26] 薛鹏, 杜斌, 王礼宁, 等. 可控释淫羊藿苷- β -磷酸三钙复合支架的制备[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(6): 865-870.
- [27] 闫伟, 杨莉, 凌梅, 等. 自体骨髓富集间质干细胞与羟基磷灰石磷酸三钙材料复合在脊柱融合中的应用[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(8): 1075-1080.
- [28] Asutay F, Polat S, Gül M, et al. The effects of dental pulp stem cells on bone regeneration in rat calvarial defect model: Micro-computed tomography and histomorphometric analysis[J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(12): 1729-1735.
- [29] Xing F, Li L, Sun JC, et al. Surface mineralized biphasic calcium phosphate ceramics loaded with urine-derived stem cells are effective in bone regeneration[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 1-15.
- [30] Kharkova NV, Reshetov IV, Zelianin AS. et al. Three-dimensional TCP scaffolds enriched with erythropoietin for stimulation of vascularization and bone formation[J]. *Electron J Gen Med*, 2019, 16(2): 1-10.

[作者简介] 李忠杰(1995-)男, 硕士研究生在读。研究方向: 骨科基础与临床。
*[通信作者] 李绍波(1974-)男, 硕士, 教授。研究方向: 骨科基础与临床。

(收稿日期: 2020-04-03)