

异种生物型骨钉植入骨折模型的组织学变化*☆

章莹, 刘德华, 夏远军, 吴文, 谢会斌, 谭新宇, 刘汉辉

Histological variation of heterogeneous biological bone screw applied in fracture model

Zhang Ying, Liu De-hua, Xia Yuan-jun, Wu Wen, Xie Hui-bin, Tan Xin-yu, Liu Han-hui

Department of
Trauma-orthopedics,
Orthopedics Hospital,
Guangzhou General
Hospital of
Guangzhou Military
Area Command of
Chinese PLA,
Guangzhou
510010, Guangdong
Province, China

Zhang Ying☆, Doctor,
Chief physician,
Department of
Trauma-orthopedics,
Orthopedics Hospital,
Guangzhou General
Hospital of
Guangzhou Military
Area Command of
Chinese PLA,
Guangzhou
510010, Guangdong
Province, China
zhangying_doc@
yahoo.com.cn

Supported by: the
Science and
Technology Project of
Guangdong Province,
No.
2008B060600040*

Received: 2010-06-10
Accepted: 2010-08-06

解放军广州军区
广州总医院骨科
医院创伤骨科, 广东
省广州市
510010

章莹☆, 男, 1964
年生, 江西省金溪
县人, 汉族, 1986
年解放军第一军
医大学毕业, 博
士, 主任医师, 主
要从事创伤骨科
与关节外科的研
究。
zhangying_doc
@yahoo.com.cn

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2010)47-08764-05

收稿日期: 2010-06-10
修回日期: 2010-08-06
(20091010021/W-Y)

Abstract

BACKGROUND: In recent years, the fixation of articular fracture using absorbable screws is achieved in more and more cases, but mechanical properties are instable and early absorption results in fixation failure. Therefore, it is necessary to develop xenogeneic bone screws of stable performance and affordable cost to be an alternative of absorbable screw.

OBJECTIVE: To observe the histology variation of heterogeneous biological bone screws applying in rabbit fracture model.

METHODS: Healthy adult New Zealand rabbits were adopted to prepare left femur condylar fracture in animal models and then were divided into experiment group and control group, which were respectively fixed using heterogeneous biological bone screws and absorbable polylactic screws. At 2, 4, 6, 8, 12, 24 weeks postoperation, the screws and tissue around bone screw were observed on histology.

RESULTS AND CONCLUSION: Animals in both groups gradually restored the activities 1-2 days later, and the activities were normal at 10 days, local wound had no swelling, ulceration, exudation or necrosis, all wounds completely healed in 2 weeks. Pathological sections revealed that at 2-4 weeks, inflammatory cell infiltrated between biological bone screw and host bone; at 6-12 weeks, the number of inflammatory cells gradually reduced, fibrosis was significantly obvious than before, fibrous edges appeared some osteoclasts; at 24 weeks, fiber layer thickness reduced, the number of osteoclasts significantly increased, and bone bridge was visible with host bone. Inflammatory cells infiltrated on the surface of the absorbable screw channel at 2-4 weeks after surgery; at 6-8 weeks, cancellous bone inflammatory cell infiltration decreased, fibrosis was significant, and no infiltration of osteoclasts was observed; at 12-24 weeks, the thickness of fibrous connective tissue layer on surface of the screw channel became thicker, some osteoclasts infiltrated in the host cancellous bone. Biological bone screws could induce ossification to a certain extent, and no obvious immunological rejection is observed in this experiment.

Zhang Y, Liu DH, Xia YJ, Wu W, Xie HB, Tan XY, Liu HH. Histological variation of heterogeneous biological bone screw applied in fracture model. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(47): 8764-8768.
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 近年来, 采用可吸收螺钉固定关节骨折的病例数越来越多, 但还存在力学性能不稳定, 过早吸收后导致固定失败等缺点。因此, 研制性能稳定而又价格低廉的异种骨螺钉替代可吸收螺钉很有必要。

目的: 观察异种生物型骨钉植入兔骨折模型后的组织学反应。

方法: 成年新西兰兔制备股骨内髁骨折模型后随机抽签法分为实验组 and 对照组, 实验组用异种生物型骨钉固定, 对照组用可吸收螺钉固定。术后 2, 4, 6, 8, 12, 24 周取骨钉及周围组织行组织学检测。

结果与结论: 术后两组动物均在一两天后逐渐恢复活动, 约 10 d 后活动基本正常, 伤口局部均无红肿、破溃, 渗出及坏死等, 均在 2 周完全愈合。病理切片显示: 术后 2, 4 周时生物型骨钉与宿主骨界面间有炎性细胞浸润; 6~12 周, 炎性细胞数逐渐减少, 纤维化较前明显, 纤维边缘出现少许破骨细胞; 24 周, 纤维层厚度减低, 破骨细胞数明显增加, 与宿主骨间发生骨桥连接。可吸收钉在术后 2, 4 周可见可吸收钉道表面有炎性细胞浸润; 6~8 周, 钉道松质骨炎性细胞浸润数逐渐减少, 纤维化明显, 未见破骨细胞浸润; 12~24 周, 钉道表面纤维结缔组织层的厚度较前增厚, 宿主松质骨内少许破骨细胞浸润。提示生物型骨钉具有一定的诱导成骨作用, 无明显的免疫排斥反应。

关键词: 生物型骨钉; 异种; 移植; 骨折模型; 可吸收螺钉; 病理

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.47.006

章莹, 刘德华, 夏远军, 吴文, 谢会斌, 谭新宇, 刘汉辉. 异种生物型骨钉植入骨折模型的组织学变化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(47):8764-8768. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

使用异种皮质骨螺钉固定骨折并不是一个新鲜的话题, 早在 20 世纪 90 年代, 国内就有学者采用动物的皮质骨经乙醇浸泡及 ^{60}Co 钴照射后应用于骨折固定, 取得了一定的效果。但这种工艺生产出来的螺钉可诱发较严重的免疫排

斥反应, 并导致固定失败。而过度的消毒、去抗原工艺又会降低其初始的生物力学强度, 导致无法进行固定。

因此, 作者与广东冠昊生物有限公司合作, 利用该公司的消毒及去抗原专利技术, 生产出一批以牛的皮质骨为原材料的异种生物型螺钉, 并通过以下动物实验对其生物学性能进行观察, 为临床试验做准备。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 实验于2008-09/2009-06在解放军广州军区广州总医院动物实验中心及解放军广州军区广州总医院骨科医院实验室完成。

材料: 健康成年新西兰白兔24只, 体质量2.5~3.0 kg, 雌雄不拘, 由解放军广州军区广州总医院动物实验中心提供, 实验过程中对动物的处置符合中华人民共和国科学技术部2006年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》标准^[1]。

生物型骨钉由广州冠昊生物科技有限公司提供, 为采用特殊工艺制作的牛皮质骨螺钉; 可吸收钉为日本刚子牌可吸收螺钉, 规格均为3.5 mm×24.0 mm。

实验方法:

模型制备及干预分组: 24只新西兰兔随机抽签法分为实验组和对照组, 每组12只。腹腔注射戊巴比妥钠(40 mg/kg)全麻, 于左侧股骨远端前侧沿髌韧带内侧做4 cm纵形切口, 暴露股骨远端, 在距股骨远端5 mm处由外下方向内上方, 用骨刀凿开股骨内髁, 制备股骨内髁骨折模型。将骨折解剖复位, 实验组拧入生物型骨钉, 对照组拧入可吸收螺钉。术后局部不做外固定, 予青霉素(40×10⁴ U)肌注预防感染, 分笼饲养。术后2, 4, 6, 8, 12, 24周各组分别随机取2只动物, 取骨钉及周围组织切片、苏木精-伊红染色, 并进行组织学检查评分。

组织学检查评分表^[2]:

项目	评分	标准
炎性细胞浸润(高倍视野下4点平均计数): 中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞	0 1 2 3	无观察到或<5 6~15 16~25 > 25
纤维化(钉道前未层的厚度)	0 1 2 3	观察不到、或不连续 50~400 μm 的纤维层 400~500 μm 的纤维层 > 500 μm 的纤维层
破骨细胞计数(高倍视野下4点平均计数)	0 1 2 3	无观察到或< 3 4~6 7~10 >10

可吸收钉在脱钙中出现“脱片”现象, 所有细胞计数及纤维层观察仅限于宿主钉道上

主要观察指标: 观察植入生物型骨钉及周围组织情况, 取骨钉连同周围骨组织标本行组织学观察并进行组织学检查评分。

设计、实施、评估者: 设计和评估为第一作者, 实施为全部作者。所有参与者均接受了动物实验培训、科

研设计、统计学分析方面的培训。

统计学分析: 炎症细胞计数所得的数据结果用SPSS 10.0软件处理, 数值变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 同组间采用随机设定的单因素方差分析, 两组变量间比较采用成组设计的 t 检验, 设定 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

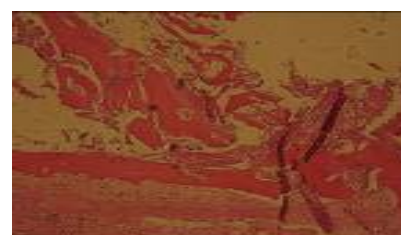
2 结果

2.1 实验动物数量分析 实验选用新西兰兔24只, 分为2组, 无脱失, 进入结果分析24只。

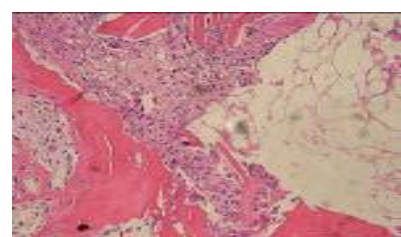
2.2 两组兔术后大体观察结果 术后两组动物均在一两天后逐渐恢复活动, 约10 d后活动基本正常, 体温不高, 伤口局部均无红肿、破溃, 渗出及坏死等, 均在2周完全愈合。

2.3 两组兔术后组织学观察结果

术后2周: 生物骨钉组炎性细胞浸润于钉道壁上, 炎性细胞总数21~25个; 纤维层厚度350 μm, 未连续包绕骨钉; 未见破骨细胞浸润。可吸收钉组炎性细胞浸润于钉道壁上, 炎性细胞总数13~22个; 纤维层厚度250 μm, 未连续包绕钉道; 未见破骨细胞浸润。见图1。



a: Biological screw group



b: Absorbable screw group

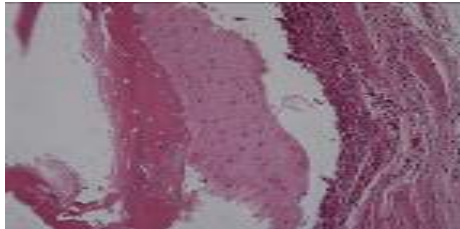
Figure 1 Histological variation of tissue around fracture at 2 wk postoperation (Hematoxylin-eosin staining, ×50)

图1 术后2周骨折周围组织变化(苏木精-伊红染色, ×50)

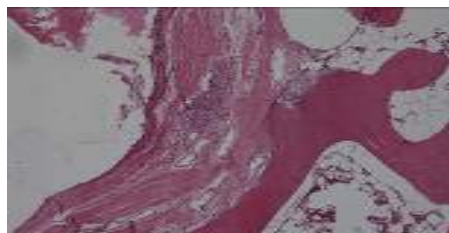
术后4周: 生物骨钉组炎性细胞浸润于钉道壁上, 炎性细胞总数21~25个; 纤维层厚度400 μm, 未连续包绕骨钉; 未见破骨细胞浸润。可吸收钉组炎性细胞浸润于钉道壁上, 炎性细胞总数11~15个; 纤维层厚度300 μm, 未连续包绕钉道; 未见破骨细胞浸润。见图2。

术后6周: 生物骨钉组炎性细胞浸润于钉道壁上,

炎性细胞总数16~20个; 纤维层厚度450 μm , 形成纤维囊; 3~6个破骨细胞包绕骨钉。可吸收钉组炎性细胞浸润于钉道壁上, 炎性细胞总数11~16个; 纤维层厚度300 μm , 未连续包绕钉道; 未见破骨细胞浸润。见图3。

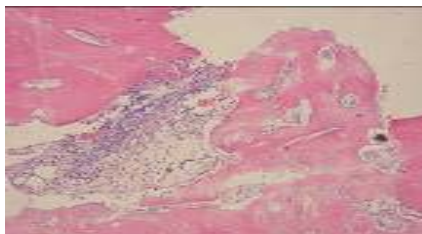


a: Biological screw group

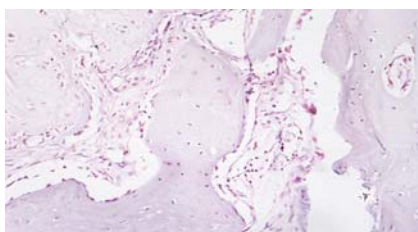


b: Absorbable screw group

Figure 2 Histological variation of tissue around fracture at 4 wk postoperation (Hematoxylin-eosin staining, ×50)
图2 术后4周骨折周围组织变化(苏木精-伊红染色, ×50)



a: Biological screw group



b: Absorbable screw group

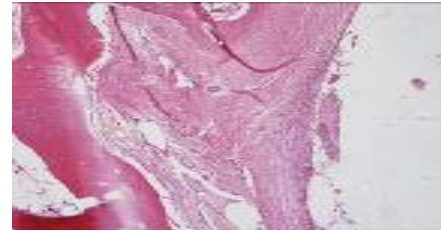
Figure 3 Histological variation of tissue around fracture at 6 wk postoperation (Hematoxylin-eosin staining, ×50)
图3 术后6周骨折周围组织变化(苏木精-伊红染色, ×50)

术后8周: 生物骨钉组炎性细胞浸润于钉道壁上, 炎性细胞总数16~20个; 纤维层厚度400~450 μm , 形成纤维囊; 5~7个破骨细胞包绕骨钉。可吸收钉组炎性细胞浸润于钉道壁上, 炎性细胞总数11~16个; 纤维层厚度300~350 μm , 形成纤维囊; 三四个破骨细胞

浸润纤维层中。见图4。



a: Biological screw group



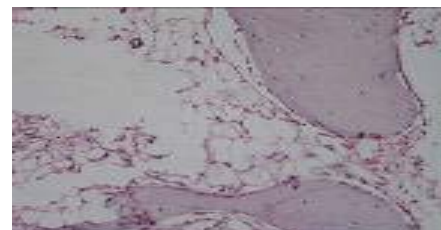
b: Absorbable screw group

Figure 4 Histological variation of tissue around fracture at 8 wk postoperation (Hematoxylin-eosin staining, ×50)
图4 术后8周骨折周围组织变化(苏木精-伊红染色, ×50)

术后12周: 生物骨钉组炎性细胞浸润于钉道壁上, 炎性细胞总数6~15个; 纤维层厚度350~400 μm , 形成纤维囊; 7~10个破骨细胞包绕骨钉。可吸收钉组炎性细胞浸润于钉道壁上, 炎性细胞总数6~15个; 纤维层厚度400~450 μm , 形成纤维囊; 三四个破骨细胞浸润纤维层中。见图5。



a: Biological screw group

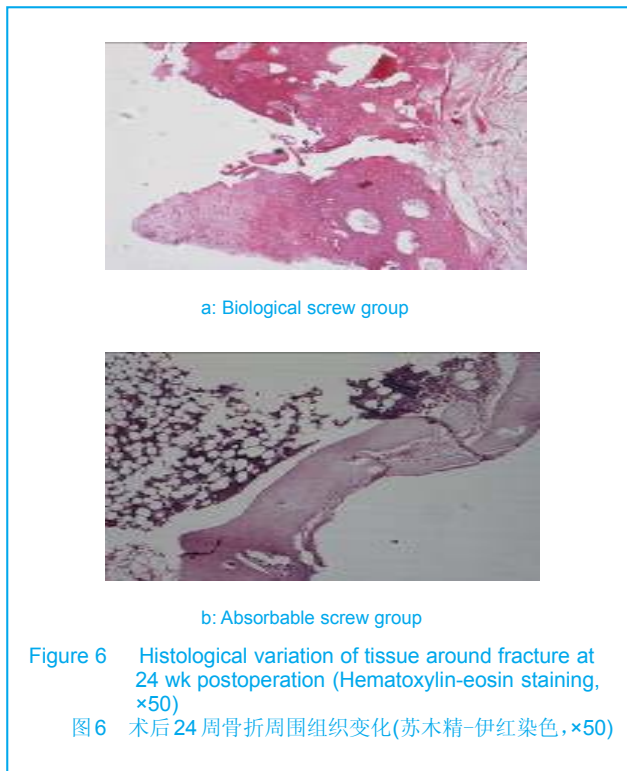


b: Absorbable screw group

Figure 5 Histological variation of tissue around fracture at 12 wk postoperation (Hematoxylin-eosin staining, ×50)
图5 术后12周骨折周围组织变化(苏木精-伊红染色, ×50)

术后24周: 生物骨钉组炎性细胞浸润于钉道壁上, 炎性细胞总数6~10个; 纤维层厚度250~300 μm , 形成纤维囊; >7个破骨细胞包绕骨钉。可吸收钉组炎性细胞浸润于钉道壁上, 炎性细胞总数11~5个; 纤维层厚度400~

450 μm , 形成纤维囊; 三四个破骨细胞浸润。见图6。



2.4 两组各时间段炎性细胞计数评分 生物型骨钉组4~8周间比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 12~24周间比较差异亦无显著性意义($P > 0.05$); 但两时间段比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。可吸收钉组除2, 4周间外, 各周间比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组各时间段炎性细胞计数评分
Table 1 Scores of inflammatory cell counts at different time points ($\bar{x} \pm s$)

Group	2 wk	4 wk	6 wk
Biological screw group	2.12 $\pm$ 0.58	2.03 $\pm$ 0.77 ^a	2.21 $\pm$ 0.35 ^a
Absorbable screw	2.33 $\pm$ 0.44	1.21 $\pm$ 0.35	1.56 $\pm$ 0.22
Group	8 wk	12 wk	24 wk
Biological screw group	2.22 $\pm$ 0.66 ^a	1.56 $\pm$ 0.35	1.74 $\pm$ 0.22
Absorbable screw	1.22 $\pm$ 0.21	1.45 $\pm$ 0.62	1.46 $\pm$ 0.21

^a $P < 0.05$, vs. absorbable screw group

2.5 两组各时间段纤维囊厚度评分 生物型骨钉组4~8周间比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 12~24周间比较差异亦无显著性意义($P > 0.05$); 但两时间段比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。可吸收钉组2~8周间比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 12~24周间比较差异亦无显著性意义($P > 0.05$); 但两时间段间比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。见表2。

2.6 各时间段破骨细胞计数评分 生物型骨钉组2~4周间比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 8~12周间比较差异亦无显著性意义($P > 0.05$); 但2~4周、6周、8~12

周、24周时间段间比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。可吸收钉组2~8周间比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 12~24周间比较差异亦无显著性意义($P > 0.05$); 但两时间段间比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组各时间段纤维囊厚度评分
Table 2 Scores of fibrous capsule thickness at different time points ($\bar{x} \pm s$)

Group	2 wk	4 wk	6 wk
Biological screw group	1.22 $\pm$ 0.68	2.32 $\pm$ 0.77 ^a	2.12 $\pm$ 0.25 ^a
Group	8 wk	12 wk	24 wk
Biological screw group	2.23 $\pm$ 0.77 ^a	1.85 $\pm$ 0.65 ^a	1.59 $\pm$ 0.58 ^a
Absorbable screw	1.73 $\pm$ 0.58	2.05 $\pm$ 0.44	2.25 $\pm$ 0.31

^a $P < 0.05$, vs. absorbable screw group

表3 两组各时间段破骨细胞计数评分
Table 3 Scores of osteoclasts count at different time points ($\bar{x} \pm s$)

Group	2 wk	4 wk	6 wk	8 wk	12 wk	24 wk
Biological screw group	0 $\pm$ 0	1.24 $\pm$ 0.77 ^a	2.22 $\pm$ 0.23 ^a	2.28 $\pm$ 0.38 ^a	3.77 $\pm$ 0.38 ^a	
Absorbable screw	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1.21 $\pm$ 0.56	1.74 $\pm$ 0.21	1.56 $\pm$ 0.77	

^a $P < 0.05$, vs. absorbable screw group

3 讨论

移植免疫反应是异种骨移植面临的主要问题, 良好的生物相容性是植入材料所应具备的基本特性。近年来, 市面上虽已出现了作为骨填充的异种骨材料, 但因排斥反应等问题临床应用并不理想, 而用作内固定的异种材料的报道更少^[3-5]。目前异种骨作为内固定材料存在的问题主要是免疫反应较强, 或者因抗原处理导致的强度不够或脆性增加^[6]。牛皮质骨由于强度、韧性好, 可制成各种大小、形状的骨棒、骨钉、骨板, 但去抗原处理后是否仍具有一定的生物力学强度、不影响骨折愈合且能逐渐生物降解吸收或被爬行替代是临床应用的基本要求^[7-9]。

强烈的免疫排斥反应是导致异种骨移植失败的原因, 尤以异种松质骨的移植更为明显。以异种皮质骨为原材料的生物型骨钉, 同样面临着这种问题。骨移植属于游离组织移植, 不存在超急性排斥反应, 但可因排斥反应而影响移植物的存活^[10]。异种骨移植后, 可产生体液免疫和细胞免疫, 但细胞介导的免疫反应在免疫排斥反应中占主要作用。目前, 骨移植后免疫排斥的判断主要依靠症状和体征、移植功能状态及实验室检测等综合因素, 感染可能是免疫排斥的临床表现之一, 而病理切片的炎性细胞数量及密度是一个重要的参考指标^[11-12]。本实验中各实验兔伤口愈合良好, 在2~12周内病理存在轻微的炎症反应, 但仅见

轻度的炎性细胞浸润, 细胞计数与对照组差异无显著意义, 说明实验用的生物型骨钉植入未激起宿主明显的免疫排斥反应; 实验组炎细胞计数随时间延长逐渐减少, 差异有显著意义($P < 0.05$), 说明炎症反应逐渐减轻。

生物型骨钉作为一种异种内固定材料, 不仅要求提供支撑、固定, 发挥支架材料的骨传导性, 而且应不影响骨折的愈合, 应有利于新骨的长入。实验组6周植入物周围出现成骨迹象, 后期有少许成熟新生骨填充, 与宿主骨间出现融合带(见图, 至24周植入骨钉仍保持着完整的骨结构。而对照组螺钉周围仅见纤维组织包裹, 整个实验过程无明显成骨迹象。因此可吸收螺钉虽具有一定的支撑、固定作用, 但其本身并不具有骨诱导作用, 并且还有报道左旋聚乳酸降解产生的酸性产物不利于骨细胞的生长^[13]。

骨科金属内固定材料固定骨折优势明显, 但因无法降解吸收, 常需二次手术取出, 因此, 合成或半合成的生物可降解吸收材料应运而生。以左旋聚乳酸为材料的刚子钉是其代表, 但因常伴有较为棘手的局部异物反应, 以及造价的昂贵, 限制了它的推广应用。左旋聚乳酸材料的降解周期, 文献报道不甚一致, 国外学者报告左旋聚乳酸降解周期为32周~4年^[14]。而实验中刚子钉24周质地轻度变糟, 已有降解的迹象。研究表明: 左旋聚乳酸材料的结构衰减周期数倍于刚度衰减周期, 这就意味着刚度的减弱远早于其材料的衰变, 而过早的强度衰减, 会失去有效的机械固定性能^[15]。异种生物型骨钉同样具有刚度及强度的衰减性, 但这种衰减可使其应力逐渐从植入物转移到自身骨上, 这与骨折或骨缺损愈合的动力学要求相适应, 理论上讲更符合骨折的生物学内固定要求^[16]。至于异种皮质骨的强度衰变速度, 研究表明: 移植的皮质骨在6周后结构将变得疏松, 强度将会稍有减弱, 这种情况要持续6个月, 1年后约有60%的结构由替代的新骨组成^[17]。本实验生物型骨钉的密度有缓慢降低的趋势, 而骨折位置维持良好直至骨折愈合, 本实验组织学观察表明: 实验组12周之后骨钉轮廓呈不规则形状, 而这与骨钉实物圆形或椭圆形不甚一致, 可能由骨钉的生物降解吸收所致, 但其骨结构却未发生变化。且骨钉仍保持着有效的机械固定性能。至于异种骨降解吸收的机制可推测为爬行替代。爬行替代是以骨传导性为基础, 利用骨表面延伸成骨, 覆盖和取代植入死骨, 这与非生物性材料(比如对照组可吸收钉)单纯的爬行骨传导不同, 且后者明显低于在骨表面的爬行效率^[18]。本实验后期组织观察结果表明: 植入骨钉的组织结构保持完整, 这就保证了骨折愈合过程是在内固定降解过程内, 同时也适应骨折愈合过程中对内固定物强度缓慢衰减的生物力学要求。

因此, 本实验所用的生物型骨钉免疫抗原性较低, 能很好的应用于异种动物的骨折模型, 至于随着骨钉的降解吸收, 生物力学强度衰减程度, 以及两者时间上的对应关系尚需进一步的研究。

4 参考文献

- [1] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance Suggestions for the Care and Use of Laboratory Animals. 2006-09-30.
- [2] Katz J, Mukherjee N, Cobb RR, et al. Incorporation and Immunogenicity of Cleaned Bovine Bone in a Sheep Model. J Biomater Appl. 2009;24(2):159-174.
- [3] Tabassum A, Walboomers F, Wolke JG, et al. The Influence of Surface Roughness on the Displacement of Osteogenic Bone Particles during Placement of Titanium Screw-Type Implants. Clin Implant Dent Relat Res. 2009;5(12):121-126.
- [4] Jeong R, Marin C, Granato R, et al. Early Bone Healing Around Implant Surfaces Treated with Variations in the Resorbable Blasting Media Method. A Study in Rabbits. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;31(15):21-26.
- [5] Masaki T, Sasao Y, Miura T, et al. An experimental study on initial fixation strength in transpedicular screwing augmented with calcium phosphate cement. Spine. 2009;34(20):E724-8.
- [6] Haddock SM, Yeh OC, Mummaneni PV, et al. Similarity in the Fatigue Behavior of Trabecular Bone Across Site and Species. J Biomech. 2004;37(2):181-187.
- [7] Velasquez-Plata D, Scheyer ET, Mellonig JT. Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. J Periodontol. 2002;73(4):433-440.
- [8] Scheyer ET, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA, et al. A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. J Periodontol. 2002;73(4):423-432.
- [9] van Steenberghe D, Callens A, Geers L, et al. The clinical use of deproteinized bovine bone mineral on bone regeneration in conjunction with immediate implant installation. Clin Oral Implants Res. 2000;11(3):210-216.
- [10] Stone KR, Abdel-Motal UM, Walgenbach AW, et al. Replacement of human anterior cruciate ligaments with pig ligaments: a model for anti-non-gal antibody response in long-term xenotransplantation. Transplantation. 2007;83(2):211-219.
- [11] Ding RK, Ni WD, Zhu TJ, Shengwu Guke Cailliao yu Lincuang Yanjiu. 2003;1(1): 11-13.
- [12] 丁仁奎, 倪汪东, 祝天经. 异种皮质骨内固定器植入后的组织学观察[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2003, 1(1): 11-13.
- [13] Chen Y, Kang ST, Bae SM, et al. Clinical and histologic analysis of the stability of microimplants with immediate orthodontic loading in dogs. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2009;136(2):260-270.
- [14] Rose FR, Oreffo RO. Bone tissue engineering: hope VS hype. Bi-ochem Biophys Res Commun. 2002;9(11):21-27.
- [15] Vairuonpaa S, Rokkanen P, Tormala P. Surgical applications of biodegradable polymers in human tissue. Prog Polym Sci. 1989; 14: 679.
- [16] Schimizzi A, Wedemeyer M, Odell T, et al. Effects of a Novel Sterilization Process on Soft Tissue Mechanical Properties for Anterior Cruciate Ligament Allografts Am. J. Sports Med. 2007;35(4): 612-613.
- [17] Horowitz B, Bonomo R, Prince AM, et al. Solvent/Detergent-treated Plasma: A Virus-inactivated Substitute for Fresh Frozen Plasma. Blood. 1992; 79(3):826-831.
- [18] Sutter B, Friehs G, Pendl G, et al. Bovine Dowels for Anterior Cervical Fusion: Experience in 66 Patients with a note on Postoperative CT and MRI Appearance, Acta Neurochir (Wien). 1995;(3-4): 192-198.
- [19] Xie Y, Chopin D, Hardouin P, et al. Clinical, Radiological and Histological Study of the Failure of Cervical Interbody Fusions with Bone Substitutes, Eur. Spine J. 2006;15(8): 1196-1203.

来自本文课题的更多信息一

基金资助: 课题为广东省科技计划项目资助课题(2008B060600040), 生物型骨钉的应用研究。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

课题的创新点: 该项目应用有自主知识产权的专利技术(专利号: US6106555)制作生物骨钉, 通过动物试验, 对生物骨钉的生物相容性、免疫原性、骨传导以及骨诱导性能进行研究, 评估异种骨作为内固定物的安全性及可靠性。