

骨组织工程支架材料修复骨缺损的特性☆

俞 猛

Characteristics of bone tissue engineering scaffold materials for repair of bone defects

Yu Meng

Abstract

OBJECTIVE: To introduce the characteristics of various bone tissue engineering scaffolds and their role in repairing bone defects.

METHODS: Using "bone tissue engineering, scaffold, bone defect" in Chinese and in English as the key words, a computer search of articles from January 2000 to June 2010 was performed. Articles related to bone tissue engineering scaffolds to repair bone defects were included. Totally 28 articles focuses on the characteristics of various bone tissue engineering scaffolds in repairing bone defects, and verified using calcium sulfate artificial bone.

RESULTS: There are many materials for bone tissue engineering scaffolds, at present, the scaffold materials can be divided into three categories: bio-derived materials, inorganic materials and polymer materials. Each material has its own advantages and disadvantages in the repair of bone defects. With the deepening of the study, a composite scaffold becomes the current research focus. Some bioactive inorganic materials, such as bioactive glass and hydroxyapatite, have been used to prepare novel composite scaffold for bone tissue engineering by adding to collagen and chitosan matrix. Until now, there has no ideal scaffold for bone tissue engineering. Clinical verification shows that calcium sulfate artificial bone is effective in repairing large bone defects.

CONCLUSION: It is believed that with the development of various disciplines, the properties of bone tissue engineering scaffold materials will be more perfect, thereby promoting the development of bone tissue engineering, and ultimately apply for clinical application.

Department of
Orthopaedics, Beijing
Shijitan Hospital,
Beijing 100038,
China

Yu Meng☆, Doctor,
Attending physician,
Department of
Orthopaedics, Beijing
Shijitan Hospital,
Beijing 100038,
China
yu_meng71@
yahoo.com.cn

Received: 2010-09-21
Accepted: 2010-10-25

Yu M. Characteristics of bone tissue engineering scaffold materials for repair of bone defects. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(47):8869-8872. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

目的: 介绍各种骨组织工程支架的特性及在修复骨缺损中的作用。

方法: 以“骨组织工程, 支架材料, 骨缺损”为中文关键词; 以“bone tissue engineering, scaffold, bone defect”为英文关键词, 采用计算机检索 2000-01/2010-06 相关文章。纳入骨组织工程支架修复骨缺损相关的文章。选择 28 篇文献重点介绍各种骨组织工程支架的特性及在修复骨缺损中的特点。并应用硫酸钙人工骨进行验证。

结果: 用于骨组织工程的支架材料众多, 目前, 骨组织工程支架材料主要分为 3 类: 生物衍生材料、无机材料和高分子材料, 每种材料在修复骨缺损中都有各自的优缺点。随着研究的不断深入, 复合支架材料成为目前的研究热点之一。一些具有生物活性的无机材料, 如生物玻璃、羟基磷灰石已经被用来加入到胶原、壳聚糖的基体中来制备新型的骨组织工程复合支架材料。至今还未研制出一种理想的适于骨组织工程的支架材料。临床验证显示硫酸钙人工骨修复大块骨缺损效果较好。

结论: 相信随着各学科的发展, 骨组织工程用支架材料的性能会越来越完善, 从而促进骨组织工程的发展, 最终应用于临床。

关键词: 硫酸钙人工骨; 骨组织工程; 支架材料; 骨缺损; 生物材料

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.47.032

俞猛. 骨组织工程支架材料修复骨缺损的特性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(47):8869-8872.

[http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

由于创伤、肿瘤、感染、病理等因素造成的骨组织缺损是临床面临的难题之一, 自体骨移植一直被认为是骨移植的金标准^[1]。植骨术主要分为自体骨植骨术、同种异体或异种植骨术。自体植骨存在来源有限, 取骨处不适及 8% 的并发症^[2]; 同种异体或异种植骨则存在感染、排斥反应、传播疾病等问题。近年来随着骨组织工程研究的不断深入, 为解决这一难题带来可能。骨组织工程包括 3 个关键因素: 信号分子、支架材料

和种子细胞。其中支架材料的选择是骨组织工程的核心问题, 而应用于临床是骨组织工程的最终目的。本文的主要目的是介绍各种骨组织工程支架的特性及在修复骨缺损中的作用, 并观察硫酸钙人工骨复合自体骨修复骨缺损的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 资料的纳入与排除标准

纳入标准: ①骨组织工程支架及其修复骨缺损的相关文章。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的有一定代表性的文章。

北京世纪坛医院骨科, 北京市 100038

俞猛☆, 男, 1971 年生, 贵州省安顺市人, 汉族, 2006 年华中科技大学同济医学院毕业, 博士, 主治医师, 主要从事骨组织工程方面的研究。
yu_meng71@
yahoo.com.cn

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2010)47-08869-04

收稿日期: 2010-09-21
修回日期: 2010-10-25
(20100928016/GW
·Y)

排除标准: ①重复性研究。②Meta分析。③内容、数据不完整者。

1.2 资料提取策略

检索人相关内容: 第一作者。

检索时间范围: 2000-01/2010-06。

关键词: 中文关键词: 骨组织工程, 支架材料, 骨缺损; 英文关键词: bone tissue engineering, scaffold, bone defect。

检索数据库: PubMed 数据库, 网址 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>; 中国期刊全文数据库(www.cnki.net)

1.3 对纳入文献的评价 经检索共查到相关文献60余篇。经阅读标题、摘要、全文后, 排除内容重复、普通综述后筛选纳入28篇文献进行分析。

2 结果

骨组织工程支架材料众多, 每种支架材料各有其优缺点, 现有的支架材料仅能达到理想支架材料要求的一部分。目前, 骨组织工程支架材料主要分为三类: 生物衍生材料、无机材料和高分子材料。随着研究的不断深入, 复合支架材料成为目前的研究热点之一。

2.1 天然衍生材料 天然衍生材料主要有以下几类: ①天然骨: 利于成骨细胞黏附、增殖及发挥成骨作用, 但存在免疫原性、传播疾病和力学性能差等问题。朱肖奇等^[9]用生物衍生骨复合成骨诱导的骨髓间充质干细胞修复兔桡骨节段性骨缺损, 结果显示其能够加速新骨形成。②天然高分子聚合物: 如胶原、几丁质、藻酸盐、纤维蛋白等, 这类材料能促进细胞黏附、增殖并分泌基质, 生物相容性好, 但不易大规模生产并缺乏强度。Chung等^[4]合成了一种具有高效缓释骨形态发生蛋白的纳米微球肝素/纤维蛋白复合物, 并植入大鼠颅骨缺损处, 结果显示大面积矿化骨形成。③珊瑚骨: 骨传导作用较好, 但力学性能较差、无骨诱导作用、不易加工。

2.2 无机材料 无机材料主要是生物陶瓷类和生物活性玻璃。生物陶瓷主要有硫酸钙陶瓷、碳酸钙陶瓷、磷酸钙陶瓷及其同分异构体。以羟基磷灰石为代表的磷酸钙陶瓷是广泛应用的骨替代材料之一, 它们都具有良好的生物相容性、生物降解性、骨传导性。但存在脆性大, 柔韧性不够, 在体内降解困难, 影响了新骨的长入和后期改建等问题。Morishita等^[9]将骨髓间充质干细胞接种于羟基磷灰石支架上, 植入骨肿瘤切除后的缺损区, 6个月后骨缺损得以修复。

生物活性玻璃最早是由美国佛罗里达大学Hench教授在20世纪70年代初开发研究并提出来的。Bosetti等^[10]研究证实, 三维立体结构生物活性玻璃能够早期诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化和矿化。

2.3 高分子材料 以聚乳酸、聚羟基乙酸及其共聚物等为

代表的高分子材料应用非常广泛。这类生物高分子材料具有良好的生物可降解性、生物相容性、安全无毒性及一定的力学性能, 通过模塑、挤压、溶剂浇铸等技术可加工成各种结构形状。可根据需要制成纤维支架、多孔泡沫及管状结构等, 从而使新生的骨组织具有理想的形态。Meyer等^[7]将猪自体骨植入聚乳酸聚乙醇酸支架中复合培养并植入猪下颌骨缺损中, 发现骨缺损处骨生长良好, 提示聚乳酸聚乙醇酸和成骨细胞构建的组织工程骨能够在体内修复缺损骨。

2.4 复合材料 自然骨是由磷灰石和高分子胶原纤维构成的无机-有机复合物, 所以骨组织工程支架材料必须具备良好的机械强度和生物相容性^[8]。鉴于此, 复合支架材料逐渐受到广泛重视。一些具有生物活性的无机材料, 如生物玻璃、羟基磷灰石, 已经被用来加入到胶原、壳聚糖的基体中来制备新型的骨组织工程复合支架材料^[9-11]。复合材料常见的有: ①生物陶瓷材料与天然高分子材料的复合。②生物陶瓷同类材料的复合。③人工合成高分子材料与生物陶瓷材料的复合。④人工合成高分子材料的复合。Sun等^[12]以胶原加羟基磷灰石和磷酸三钙的复合支架作为人重组转化生长因子 $\beta 1$ 的载体植入兔股骨髁骨缺损处, 结果显示其可促进新骨形成。Pratt等^[13]对不同比例和不同颗粒大小的羟基磷灰石和磷酸三钙构成的复合材料在体内的活性进行了检测, 并以其修复绵羊股骨干骺端骨缺损, 结果显示增加磷酸三钙的比例并减小颗粒的大小有助于新骨形成。Simon等^[14]用聚乳酸-羟基乙酸加20%的 β -磷酸三钙构建复合支架植入兔颅骨缺损处, 这种支架材料的管腔、孔隙可调控, 结果显示管腔和孔隙的改变可影响新骨的形成。Shalumon等^[15]运用静电纺丝技术, 将浓度为7%的羧甲基壳聚糖与浓度为8%的聚乙烯醇混合制成层层堆积的纳米纤维结构确保了支架具有良好的孔道连通性, 为细胞的生存提供了良好的微环境, 有利于细胞的黏附、分化和增殖。

2.5 临床验证

时间及地点: 病例来自2003-06/2009-12北京世纪坛医院骨科。

对象: 选择北京世纪坛医院骨科应用硫酸钙人工骨(英国百赛公司)和/或复合自体骨修复骨缺损患者45例, 其中男28例, 女17例; 平均年龄42.5(25~69)岁。骨缺损原因为外伤27例, 骨良性肿瘤和瘤样病变18例。骨缺损部位: 肱骨5例, 桡骨5例, 股骨14例, 胫骨11例, 跟骨10例。

干预方法: 良性骨肿瘤和瘤样病变首先彻底清除病灶, 电灼瘤壁。对骨不连者术中需清理断端间不良骨质或纤维组织, 打通髓腔, 使四周骨壁有血渗出。新鲜松质骨压缩骨折, 行撬拨复位后内固定, 缺损区纱布填塞止血, 不使用骨蜡。评估缺损区大小, 取相应体积人工骨粒植于缺损区。缺损较大或靠近关节时取部分自体骨置植于靠近关节面处。骨旁放置负压引流后逐层关闭切口。术后严密观察

患者全身及局部反应，待引流量少于20 mL后拔除引流管。术后第2天拍X射线片复查。随诊时常规拍X射线片观察骨粒吸收及成骨过程。平均随诊32(6~72)个月。

结果：所有患者未发现过敏或任何毒性反应，无皮疹或高热。1例骨巨细胞瘤患者术后出现切口周围红肿，无波动感，加强局部换药后愈合。2例跟骨骨折患者术后出现皮下积液，给予敞开引流，清创换药后切口愈合。其余患者切口I期愈合。未见骨髓炎发生。术后X射线片提示两三个月人工骨开始吸收并有新骨长入，4~6个月后自体新生骨长入并填充缺损区。

3 讨论

3.1 组织工程支架材料的特点 理想的骨组织工程支架材料应具备以下条件：①良好的组织相容性和良好的表面活性，有利于细胞的黏附，并为细胞在其表面生长、增殖和基质分泌提供良好的微环境。②具有可塑性，可被加工成所需的形状，并有一定的机械强度，在植入体内后的一定时间内仍可保持其形状，使新形成的组织具有一定的外形。③具有三维立体结构，材料必须是高度多孔的，类似泡沫状，孔隙率达到80%以上，具有较大的内表面积，一方面有利于细胞的植入黏附，另一方面有利于细胞营养成分的渗入和细胞代谢产物的排出。④具有生物可降解性，在组织形成过程中能逐渐分解，不影响新生组织的结构和功能^[16]。

3.2 各类骨组织工程支架材料的特点及在修复骨缺损中的作用

天然衍生材料：天然衍生材料常用的主要有两类为生物衍生骨和天然高分子聚合物，前者是用人或动物的骨组织经过一系列物理、化学方法处理后，去掉细胞成分，去掉抗原性，完全或部分保存原来组织网架结构的一类生物材料。由于保存了天然骨原有的三维网状空隙系统，其结构和组成类似人体骨组织，利于成骨细胞黏附、增殖及发挥成骨作用，符合骨修复的生理要求，具有良好的生物相容性及传导成骨作用^[17]，但存在免疫原性、传播疾病和力学性能差等问题。

杨志明等^[18]以生物衍生骨为支架与成骨细胞构建组织工程骨治疗52例骨缺损患者，结果显示其具有良好的成骨能力，尚未发现明显排斥反应及其它并发症。后者包括胶原、纤维蛋白、壳多糖和藻酸盐等。这些天然聚合物生物相容性好，具有细胞识别信号(如某些氨基酸序列)，利于细胞黏附、增殖和分化。但它们存在着共同缺点：缺乏机械强度、大规模地获取困难、不同生产批次的产品存在差异、降解时间难以控制，有传播某些传染性疾病的隐患、抗原性消除不确定等问题。故都难以单独作为组织工程中成骨细胞种植的细胞载体支架材料。

无机材料：生物降解陶瓷和生物活性陶瓷是骨组织工程支架材料的研究重点。生物降解陶瓷材料主要包括磷酸钙陶瓷、硫酸钙陶瓷等，其最大优点是回植后最终无异物存留。材料完全吸收后，所形成的新骨塑形不再受材料存在的影响，而强度优于新骨与材料结合的程度。Yuan等^[19]以多孔 β -磷酸三钙复合骨髓间充质干细胞修复犬下颌骨部分缺损，材料降解与新骨生成良好，且修复处所生成新骨各项力学指标与对照组自体骨植骨无显著性差异。可吸收 β -磷酸三钙的力学性能受其孔隙率、晶粒度以及相组成的影响，强度相对较低，主要用于不承重部位的骨缺损修复。生物活性陶瓷材料在体内有一定溶解度，释放物为对机体无害的某些离子，能参与体内代谢，对新骨生成有刺激或诱导作用，能促进缺损组织的修复，显示有生物活性。羟基磷灰石的抗压强度和弹性模量都比较高，适合作为骨组织替代物，但其降解性能差，体内降解速度慢，不利于新骨长入。因此，可将羟基磷灰石同其他生物材料复合，取长补短，以得到更为优良的骨组织工程支架。姚琦等^[20]应用多孔碳酸化羟基磷灰石水泥修复兔股骨髁骨缺损，结果显示其具有原位固化性能和良好的生物相容性，能作为自体骨移植的一种替代物修复骨缺损。

生物玻璃是一种硅酸盐性质的异质移植材料，与骨和软组织都有良好的结合性，能够在植入部位迅速发生一系列表面反应，并最终导致含碳酸盐羟基磷灰石层的形成。其有以下优点：生物相容性好，与骨结合强度大，成骨较快。Valimaki等^[23]将生物活性玻璃微球植入鼠胫骨标准化的骨缺损处，其可致骨基质持续有效地增加，骨改建加速，新生骨明显增加。

高分子材料：有机高分子材料应用人工合成的聚合物主要为：聚酯类：以聚乳酸、聚羟基乙酸及两者的共聚物为代表的聚酯研究较多。聚合物中酯键易于水解，属非酶性水解。其共聚物可通过改变两者的比例来调控降解时间达数周至数年。聚乳酸、聚羟基乙酸均已获得FDA批准用于多种医学用途，如手术缝合线、一些体内植入物以及内固定装置^[22]。李长文等^[23]在RGD多肽修饰的改性聚乳酸-羟基乙酸共聚物支架材料上培养骨髓间充质干细胞，结果显示其对细胞增殖无明显促进作用，但能提高对骨髓基质细胞的粘附性，对间充质干细胞向成骨细胞分化有显著促进作用。Yoon等^[24]以骨化三醇涂层的聚乳酸-羟基乙酸共聚物为支架成功修复兔股骨干大块骨缺损。这类材料优点：它们的降解速度可调节，有一定强度，可以塑形，具有较好的组织相容性，可用各种方法进行表面改性处理等；缺点：亲水性不足，细胞吸附能力较弱，降解过程中引起局部的pH值下降，可引起无菌性炎症。

复合材料：由于单一材料的不足，近年来，模仿天然骨的成分及结构特征，运用仿生学原理和纳米自组装技

术制备有机/无机纳米复合材料,并将多肽、生长因子、基因等特定分子识别信号固定在材料表面,对其进行分子设计和生化处理,研制成新一代有特定结构和功能的仿生“智能”骨组织工程支架材料是当今骨组织工程学研究的前沿课题。卫爱林等^[25]以磷酸三钙-透明质酸-I型胶原的复合支架作为骨髓基质细胞的载体修复兔桡骨骨缺损,结果显示复合材料有较好的孔隙结构,降解速度适宜,是理想的种子细胞载体,具有与自体骨相近的骨缺损修复能力。各种生物因子对骨组织的再生起着重要作用,但是在研究中常会遇到问题:内源性因子浓度低,不能满足需要,而外源性因子植入后很快随体液扩散或降解,不能维持局部的有效浓度。因此,如果很好地利用甲壳素及其衍生物的可降解性和缓(控)释作用,就能使外源性因子在较长时间内保持有效浓度。Sotome^[26]将海藻酸钠、纳米羟基磷灰石与胶原复合,并以其作为重组人骨形态发生蛋白的载体,在鼠肌肉中异位诱导骨的形成和生长,研究表明5周以后,新骨已长满了整个植入体。

3.3 硫酸钙人工骨特性及临床应用 硫酸钙人工骨的应用研究已有1个世纪之久,众多文献表明硫酸钙人工骨具有良好的生物相容性、体内完全降解,是理想的骨移植替代材料。体外细胞培养研究证实成骨细胞可以贴附在硫酸钙表面生长,硫酸钙对成骨细胞无毒性作用、并在一定程度上刺激成骨细胞的增殖和分化。硫酸钙降解的同时为血管和成骨细胞长入提供空间和引导性支架,亦即硫酸钙降解吸收过程同步于骨的爬行替代过程。Turner等^[27]在硫酸钙注射治疗狗肱骨近端骨缺损的实验中发现,硫酸钙逐步被降解吸收,代之以新生的骨组织,局部无炎症反应。硫酸钙具有潜在的骨诱导活性,其机制与硫酸钙溶解过程中局部微环境有关。Kelly等^[28]报告用硫酸钙或硫酸钙复合骨髓血、脱钙骨基质、自体骨治疗各种原因所致骨缺损的多中心研究,结果显示术后6个月时99%硫酸钙被吸收,88%的骨缺损被新骨填充。作者的实验结果显示硫酸钙人工骨无明显排斥反应,两三个月人工骨开始吸收并有新骨长入,4~6个月大部分人工骨降解自体新生骨长入并填充缺损区。

用于骨组织工程的单一材料支架目前研究已很多,作者的实验亦证实硫酸钙人工骨在修复大块骨缺损中发挥了较好的作用,但每种支架材料都有其优缺点,还存在许多尚未解决的问题,至今还未研制出一种理想的适于骨组织工程的支架材料。相信随着各科学的发展,骨组织工程用支架材料的性能会越来越完善,从而促进骨组织工程的发展,最终应用于临床。

4 参考文献

[1] Cypher TJ, Grossman JP. Biological principles of bone graft healing. *J Foot Ankle Surg.*1996; 35(5):413-417.

[2] Khan SN, Tomin E, Lane JM. Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am.*2000; 31(3):389-398.

[3] 朱肖奇, 贺用礼, 马雪峰, 等. 生物衍生骨与骨髓间充质干细胞复合修复兔桡骨大段缺损[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009,13(3):417-422.

[4] Chung YI, Ahn KM, Jeon SH, et al. Enhanced bone regeneration with BMP-2 loaded functional nanoparticle-hydrogel complex. *J Control Release.*2007; 121(1-2): 91-99.

[5] Morishita T, Honoki K, Ohgushi H, et al. Tissue engineering approach to the treatment of bone tumors: three cases of cultured bone grafts derived from patients' mesenchymal stem cells. *Artif Organs.* 2006;30(2):115-118.

[6] Bosetti M, Cannas M. The effect of bioactive glasses on bone marrow stromal cells differentiation. *Biomaterials.*2005;26(18): 3873-3879.

[7] Meyer U, Buchter A, Hohoff A, et al. Image-based extracorporeal tissue engineering of individualized bone constructs. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20(6):882-890.

[8] Ren T, Ren J, Jia X, et al. The bone formation in vitro and mandibular defect repair using PLGA porous scaffolds. *J Biomed Mater Res A.* 2005;74(4):562-569.

[9] Nuttelman CR, Mortisen DJ, Henry SM, et al. Attachment of fibronectin to poly (vinyl alcohol) hydrogels promotes NIH3T3 cell adhesion, proliferation and migration. *Biomed Mater Res.* 2001;57(2):217-233.

[10] Itoh S, Kikuchi M, Koyama Y, et al. Development of a novel biomaterial hydroxyapatite / collagen composite for medical use. *Biomed Mater Eng.* 2005; 15(1-2):29-41.

[11] Hong ZK, Zhang PB, He CL, et al. Nano-composite of poly (L-lactide) and surface grafted hydroxyapatite: Mechanical properties and biocompatibility. *Biomaterials.*2005;32: 6296-6304.

[12] Sun JS, Lin FH, Wang YJ, et al. Collagen-hydroxyapatite/tricalcium phosphate microspheres as a delivery system for recombinant human transforming growth factor-beta 1. *Artif Organs.* 2003;27(7):605-612.

[13] Pratt JN, Griffon DJ, Dunlop DG, et al. Impaction grafting with morsellised allograft and tricalcium phosphate-hydroxyapatite: incorporation within ovine metaphyseal bone defects. *Biomaterials.* 2002;23(16):3309-3317.

[14] Simon JL, Roy TD, Parsons JR, et al. Engineered cellular response to scaffold architecture in a rabbit trephine defect. *J Biomed Mater Res A.* 2003;66(2):275-282.

[15] Shalumon KT, Binulal NS, Selvamurugan N, et al. Electrospinning of carboxymethyl chitin/poly(vinylalcohol) nanofibrous scaffolds for tissue engineering applications. *Carb-ohydrate Polymers.* 2009;77(4):863-869.

[16] 李章华. 骨组织工程支架材料在临床中的应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009,13(47): 9372.

[17] 杨志明, 李彦林, 解慧琪, 等. 生物衍生骨支架材料的组织相容性研究[J]. *中华整形外科杂志*, 2002, 16(1):57-60.

[18] 杨志明, 黄富国, 秦廷武, 等. 生物衍生组织工程骨植骨体的初步临床应用[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2002, 16(5):311-314.

[19] Yuan J, Cui L, Zhang WJ, et al. Repair of canine mandibular bone defects with bone marrow stromal cells and porous beta-tricalcium phosphate. *Biomaterials.*2007;28:1005-1013.

[20] 姚琦, 黄鹏, 唐佩福, 等. 多孔磷酸化羟基磷灰石水泥修复双侧股骨髁骨缺损: 自体骨髓对照16周组织学结果验证[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(42):8229-8232.

[21] Valimaki VV, Yrjans JJ, Vuorio E, et al. Combined effect of BMP-2 gene transfer and bioactive glass microspheres on enhancement of new bone formation. *J Biomed Mater Res A.* 2005;75(3):501-509.

[22] Agrawal CM, Ray RB. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. *J Biomed Mater Res.*2001; 55:141-150.

[23] 李长文; 郑启新; 郭晓东, 等. RGD多肽修饰的改性PLGA仿生支架材料对骨髓间充质干细胞粘附、增殖及分化影响的研究[J]. *中国生物医学工程学报*, 2006, 25(2):142-146.

[24] Yoon SJ, Park KS, Kim MS, et al. Repair of diaphyseal bone defects with calcitriol-loaded PLGA scaffolds and marrow stromal cells. *Tissue Eng.* 2007;13(5):1125-1133.

[25] 卫爱林, 刘世清, 彭昊等. 磷酸三钙-透明质酸-I型胶原-骨髓基质细胞复合修复骨缺损的实验研究. *中国修复重建外科杂志*, 2005, 19(6):468-472.

[26] Sotome S, Uemura T, Kikuchi M, et al. Synthesis and in vivo evaluation of a novel hydroxyapatite/collagen-alginate as a bone filler and a drug delivery carrier of bone morphogenetic protein. *Mat Sci Eng C.* 2004;24(18):341-349.

[27] Turner TM, Urban RM, Gitelis S, et al. Resorption evaluation of a large bolus of calcium sulfate in a canine medullary defect. *Orthopedics.*2003;26 (5):s577-579.

[28] Kelly CM, Wilkins RM, Gitelis S, et al. The use of a surgical grade calcium sulfate as a bone graft substitute: results of a multicenter trial. *Clin Orthop Relat Res.*2001;(382):42-50.