

干细胞移植修复骨折骨不连的效果评价

褚秀成, 成 帅, 燕树义(山东省东营市人民医院, 山东省东营市 257000)

文章亮点:

研究表明干细胞移植治疗骨折骨不连取得了良好的临床效果, 骨髓间充质干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的细胞, 骨髓间充质干细胞具有较强的多向分化潜能, 在特定的诱导条件下其可分化为成骨细胞, 为临床治疗骨不连探索了新思路、新方法。

关键词:

干细胞; 移植; 骨折; 骨不连; 干细胞移植; 骨髓间充质干细胞; 骨髓基质干细胞; 脂肪干细胞

主题词:

骨折; 不愈合; 干细胞移植; 间质干细胞移植

摘要

背景: 目前已证实干细胞移植治疗疾病具有很多优势, 应用该技术能治疗神经系统、免疫系统、内分泌系统等多种系统的各种疾病, 具有无可比拟的优势, 这些都归功于其特殊能力, 包括取材容易, 自身增殖能力强, 分化范围广, 能够修复损伤的组织以及免疫调节等功能。

目的: 探讨干细胞移植治疗骨折骨不连的临床疗效。

方法: 检索 2005 至 2014 年 CNKI 数据库有关干细胞移植治疗骨折骨不连的文献, 检索词为“干细胞, 骨不连”, 对检索到的 244 篇文献进行文献分析, 并对典型文献进行进一步分析比较。

结果与结论: 干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的细胞, 来源不受限, 取材方便, 对供者损伤小, 无免疫原性, 并发症少, 成本低, 易分离培养, 可无限增殖, 为骨不连、骨缺损、粉碎性骨折等严重骨损伤难题提供了解决途径, 随着对干细胞的深入研究, 开创了骨折骨不连治疗的新方向, 并在临床实验中取得了一定成果。

褚秀成, 成帅, 燕树义. 干细胞移植修复骨折骨不连的效果评价[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(19): 3112-3116.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.19.027

Stem cell transplantation for nonunion: an evaluation of its effect

Chu Xiu-cheng, Cheng Shuai, Yan Shu-yi (Dongying Municipal People's Hospital, Dongying 257000, Shandong Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Stem cell transplantation has been shown to have many advantages in treatment of diseases. Its application can treat various diseases in many systems such as nervous system, immune system and endocrine system. Its advantage is incomparable. These are all credit to the special abilities, including easy sample collection, strong self proliferative ability, wide differentiation range, repair of injured tissue and immunoregulation.

OBJECTIVE: To explore the clinical effects of stem cell transplantation in treatment of nonunion.

METHODS: A computer search was performed in CNKI database for articles concerning stem cell transplantation for nonunion published from 2005 to 2014. The key words were "stem cells, nonunion" in Chinese. 244 articles were analyzed, and typical literatures were further compared.

RESULTS AND CONCLUSION: Stem cells have the abilities of self-renewal and differentiation. Their source is not limited, and the sample collection is convenient. Stem cells have small injury to the donor, do not have immunogenicity, and have fewer complications. The cost is low. Stem cells are easily isolated and cultured, can proliferate infinitely, and provide a pathway for severe bone injury such as nonunion, bone defects and comminuted fracture. The deep study of stem cells creates a new direction for nonunion treatment, and has achieved certain results in clinical trials.

Subject headings: Fractures; Ununited; Stem Cell Transplantation; Mesenchymal Stem Cell Transplantation

Chu XC, Cheng S, Yan SY. Stem cell transplantation for nonunion: an evaluation of its effect. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(19):3112-3116.

褚秀成, 男, 山东省东营市人, 汉族, 1978 年生, 硕士, 主治医师, 主要从事于内侧面股韧带重建治疗髌骨脱位的研究。

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2015)19-03112-05

稿件接受: 2015-03-16

http://www.crter.org

Chu Xiu-cheng, Master,
Attending physician, Dongying
Municipal People's Hospital,
Dongying 257000, Shandong
Province, China

Accepted: 2015-03-16

0 引言 Introduction

骨不连是骨折术后的常见并发症,是指骨折端在某些条件影响下,骨折愈合功能停止,骨折端形成假关节。目前对于骨不连没有统一的定义,美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)将“损伤和骨折后至少9个月,并且没有进一步愈合倾向已有3个月,称为骨不连^[1]。曾炳芳^[2]总结认为:骨不连有两个基本要素即:①骨折后6-9个月骨折仍未愈合。②已经连续观察3个月骨折没有愈合的迹象。其发生受全身因素如年龄、激素、药物、营养等及局部因素如生物活性因子、血供等影响。可以说在骨折愈合的复杂过程中一个或多个阶段受阻,如骨缺损大、骨髓间充质干细胞数量不足、诱导物含量低等都必然导致骨不连^[3-4]。目前,骨不连诊断主要依据影像学检查,X射线检查提示骨折间隙明显、骨折端硬化、骨折面光滑及假关节形成即可诊断。CT扫描能更好显示内固定物因X射线不透视而遮挡的部分。MRI增强扫描可以发现骨折端新生血管及成骨情况,同时了解周围韧带或软组织病变,具备一定优势。

骨不连分型:

分型	具体表现
肥大型骨不连	断端往往向两边扩大,形成“象足征”或抱球状改变
硬化型骨不连	髓腔封闭,断端硬化
萎缩形骨不连	断端萎缩变细,主要为纤维连接
混合型骨不连	往往兼有肥大、硬化或兼有萎缩、硬化的表现

干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的细胞,为骨不连的治疗提供了新的方案。骨不连的主要病因是缺乏骨髓间充质干细胞,在骨折的骨修复需要聚集数量足够的骨髓间充质干细胞。临床试验也已明确骨折部位的干细胞浓度、总量与骨折处的骨痂量及成骨能力呈正相关,与骨折愈合时间呈负相关^[5-6]。所以,骨折部位有足够的骨髓间充质干细胞是骨修复的前提条件及重要的细胞学基础^[7]。干细胞因取材简便、增殖能力强,多向分化等优点,在体内外特定的诱导条件下,可分化为多

种组织细胞,作为理想的种子细胞可用于组织器官损伤修复。

随着分子生物学技术以及组织工程学方面的研究进展,骨不连的治疗观念有了很大突破性改进。直接在骨折骨不连部位进行自体骨髓间充质干细胞移植,给予合适的诱导条件,促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,这一新技术引起了广大骨科临床医师的重视^[8-10]。骨科临床致力于将骨髓间充质干细胞移植到骨不连断端,利用有效治疗浓度的骨髓间充质干细胞,加速骨折骨不连的愈合过程。文章着重探讨近10年来干细胞移植治疗骨折骨不连的临床效果,分析干细胞移植治疗骨折骨不连的新进展。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献检索

检索人相关内容: 第一作者。

检索时间范围: 2005年1月至2014年12月。

语言种类: 中文。

检索词: 干细胞, 骨不连。

检索数据库: 中国知网数据库(<http://www.cnki.net/>)。

检索文献量: 共检索文献244篇。

1.2 文献纳入排除标准

纳入标准: ①选取干细胞移植治疗骨不连相关的文章。②同一领域选择近10年发表的文章。

排除标准: ①重复性研究。②缺乏原创性的研究。

2 结果 Results

2.1 CNKI数据库2005至2014年收录干细胞移植治疗骨不连的文献数量分析

2.1.1 文章被引频次分析 根据文献计量学,衡量一篇文章质量高低的一个主要标准在于文献的被引用情况,它是同行学者评价文献学术价值的一个重要指标。文献被引用的次数越多,说明该文献的科学影响力越大^[11-12]。CNKI数据库2005至2014年收录干细胞移植治疗骨不连的文章中,近10年被引频次较高的文章,见表1。

表1 CNKI数据库2005至2014年收录干细胞移植治疗骨不连被引频次较高的文章

文题	作者	期刊	出版时间	被引频次	下载频次
自体骨髓干细胞移植治疗骨不连 ^[13]	周志玲等	中国临床康复	2006	19	143
冲击波联合骨髓间充质干细胞治疗骨不连的临床观察 ^[14]	王五洲等	中国综合临床	2006	14	135
自体骨髓干细胞移植治疗骨不连及骨缺损 ^[15]	袁进国等	山东医药	2007	13	161
经皮自体骨髓间充质干细胞移植治疗四肢骨折骨不连41例 ^[16]	张传开等	山东医药	2012	8	82
经皮自体骨髓干细胞移植治疗骨不连的临床研究 ^[17]	袁进国等	中国康复理论与实践	2007	8	96
骨髓基质干细胞治疗骨不连的新进展 ^[18]	陈东旭等	中国组织工程研究与临床康复	2011	7	249
自体骨髓细胞移植联合高压氧治疗四肢骨不连 ^[19]	张传开等	中国组织工程研究	2013	4	62
自体骨髓干细胞移植治疗胫骨骨折骨不连 ^[20]	王玉龙等	局解手术学杂志	2014	3	46
自体骨髓干细胞移植在治疗骨不连中的疗效观察 ^[21]	张远成等	临床医药实践	2010	3	97
骨髓干细胞移植治疗骨不连及骨缺损临床研究 ^[22]	袁进国等	中国康复理论与实践	2006	3	103

2.1.2 出版时间分析 见图1。

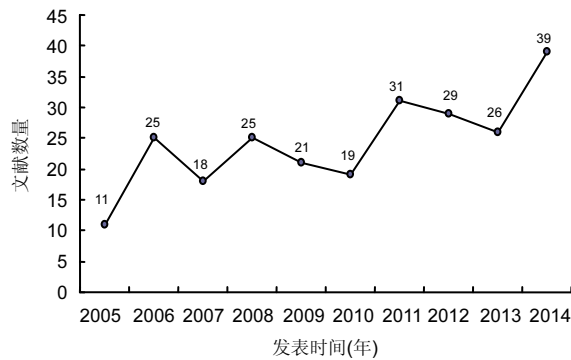


图1 CNKI数据库2005至2014年收录干细胞移植治疗骨不连的文献数量

近10年来CNKI数据库共收录干细胞移植治疗骨不连的文献244篇, 2005年收录文献11篇, 2006年25篇, 2007年18篇, 2008年25篇, 2009年21篇, 2010年19篇, 2011年31篇, 2012年29篇, 2013年26篇, 2014年39篇。从文献数量的趋势上看, 呈总体上升的趋势, 说明近10年干细胞移植治疗骨不连的研究发展较快。2014年是干细胞移植治疗骨不连研究发展较快的一年。

2.1.3 出版机构分析 CNKI数据库2005至2014收录干细胞移植治疗骨不连的研究机构分布情况, 见表2。

表2 CNKI数据库2005至2014关于干细胞移植治疗骨不连发表文献较多的机构

机构	文献数量(篇)	所占比例(%)
南方医科大学	17	6.97
第三军医大学	17	6.97
第四军医大学	13	5.33
山东大学	10	4.10
解放军军医进修学院	8	3.28
第二军医大学	8	3.28
吉林大学	5	2.05
上海交通大学医学院附属第九人民医院	5	2.05

CNKI数据库2005至2014关于干细胞移植治疗骨不连发表文献较多的机构有南方医科大学, 第三军医大学各发表文献17篇, 第四军医大学发表文献13篇, 山东大学发表文献10篇, 其他机构发表文献不足10篇。

2.1.4 文献学科类别分析 CNKI数据库2005至2014收录干细胞移植治疗骨不连的文献按前位置的学科中以外科学最多, 118篇, 占文献总数的48.36%, 生物医学工程56篇, 占文献总数的22.95%, 基础医学46篇, 占文献总数的18.85%, 其他学科的文章数量不足10篇, 其中, 外科学所占的比例远远多于其他学科。

2.1.5 文献来源数据库分析 干细胞移植治疗骨不连的文献主要来源于中国学术期刊网络出版总库, 即CNKI数据库。文献类型包括: 学术期刊、博士学位论文、优秀硕士学位论文、科技成果等。CNKI数据库2005

至2014收录干细胞移植治疗骨不连的文献77篇, 占全部文献的31.56%, 中国博士学位论文全文数据库收录文献74篇, 占全部文献的30.33%, 中国优秀硕士学位论文全文数据库收录文献72篇, 占全部文献的29.51%, 中国重要会议论文全文数据库收录文献20篇, 占全部文献的8.20%, 中国重要报纸全文数据库收录文献1篇, 占全部文献的0.40%, 见表3。

表3 CNKI数据库2005至2014收录干细胞移植治疗骨不连的文献来源数据库

来源数据库	文献数量(篇)	所占比例(%)
中国学术期刊网络出版总库	77	31.56
中国博士学位论文全文数据库	74	30.33
中国优秀硕士学位论文全文数据库	72	29.51
中国重要会议论文全文数据库	20	8.20
中国重要报纸全文数据库	1	0.40

2.1.6 文献基金资助分析 CNKI数据库2005至2014收录干细胞移植治疗骨不连的文献被相关基金资助的情况, 见图2。

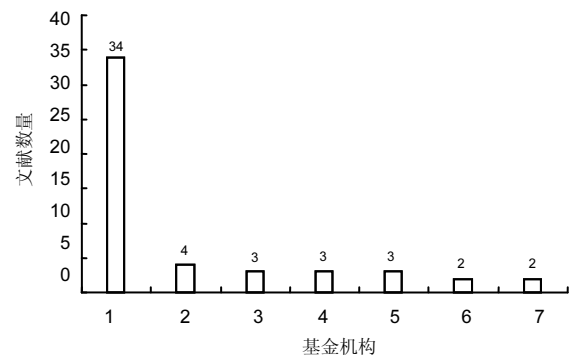


图2 CNKI数据库2005至2014收录干细胞移植治疗骨不连的文献基金资助项目

图注: 1: 国家自然科学基金; 2: 国家重点基础研究发展计划(973计划); 3: 中国博士后科学基金; 4: 广东省自然科学基金; 5: 国家高技术研究发展计划(863计划); 6: 重庆市自然科学基金; 7: 解放军总后勤部卫生部科研基金。

CNKI数据库2005至2014收录干细胞移植治疗骨不连的244篇文章中有15项基金资助, 其中, 国家自然科学基金资助文献最多, 34篇, 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助文献4篇, 中国博士后科学基金资助文献3篇, 广东省自然科学基金资助文献3篇, 国家高技术研究发展计划(863计划)资助文献3篇, 重庆市自然科学基金资助文献2篇, 解放军总后勤部卫生部科研基金资助文献2篇。

2.2 干细胞移植治疗骨不连的文献结果分析 自从1812年Hertshorne首次报道治疗1例胫骨骨折不愈合以来, 骨不连的治疗一直是临床上的重要难题^[23]。多年来, 国内外许多学者在骨不连的治疗方面作了大量探索, 骨髓间充质干细胞具有明确的骨缺损修复能力, 众多研究表明采用干细胞移植治疗骨折骨不连是安全、有效的^[24-25]。

表4 六组干细胞移植治疗四肢骨折骨不连研究的方法和结果

第一作者	n	骨折部位	移植细胞	随访时间	干细胞移植后结果	优良率
张传开 ^[16]	41	四肢骨折	取骨髓间充质干细胞后进行培养、扩增, 经皮注射于骨不连部位	9-24个月	CR片显示骨痂出现时间为(8.6±2.5)周, 骨折愈合时间为(4.7±1.4)个月	优25例、良9例、可5例、差2例
厉驹 ^[26]	48	四肢骨折	经皮注射骨髓基质干细胞	3-8个月	X射线片显示骨折线消失和骨痂生长	42例愈合
王玉龙 ^[20]	11	胫骨骨折	抽取自身骨髓, 送检、分离及培养扩增骨髓间充质干细胞后, 用骨穿针经皮刺入骨不连部位注射	4-27个月	X射线片显示骨折愈合良好, 未见不良事件的发生	11例病例均获得骨折愈合, 患肢功能均恢复正常功能, 能负重行走
张立峰 ^[27]	36	四肢骨折	采用骨穿针穿入骨折骨不连空隙处, 注入自体脂肪源性干细胞浓缩液	3-46个月	X射线片显示骨折线消失以及骨痂形成	32例患者符合骨性愈合标准, 平均骨愈合时间为4.5个月
邹海兵 ^[28]	12	四肢骨折	骨穿针或注射器针头刺入骨不连部位的间隙, 注入经体外培养、扩增了的自体骨髓间充质干细胞	12-30个月	患者临床症状消失, 影像学检查显示骨折线消失、有骨痂生长	9例获得了骨性愈合, 骨折平均愈合时间为5个月, 骨折愈合率为75%
张远成 ^[29]	40	四肢骨折	应用浓缩骨髓干细胞技术取得高浓度的骨髓干细胞悬液, 经皮注射于骨折端周围	7-25个月	骨痂形成, 骨折线消失	骨折愈合34例, 平均愈合时间6.5个月

张传开等^[16]报道了2009年2月至2011年5月, 采用骨髓间充质干细胞移植治疗四肢骨折骨不连41例, 效果较好。术后随访9-24个月, 骨不连愈合39例, CR片显示骨痂出现时间为(8.6±2.5)周, 骨折愈合时间为(4.7±1.4)个月; Johner-Wruhs 功能分级法评定患肢恢复情况, 疗效为优25例、良9例、可5例、差2例。均未发生切口感染、深静脉血栓及血肿、神经损伤、肌腱损伤及固定钢板断裂等并发症。厉驹等^[26]对经皮自体骨髓基质干细胞移植治疗四肢骨折骨不连的临床疗效进行了报道, 在1999年5月至2006年5月期间, 对48例四肢骨干骨折骨不连患者采用经皮注射骨髓基质干细胞进行治疗。结果显示48例患者获3-8个月(平均12.6个月)随访。42例患者达到骨性愈合, 骨折愈合时间(注射骨髓基质干细胞时间)为4.7个月(3-6个月), X射线显示骨折线消失和骨痂生长。由此得出, 经皮自体骨髓基质干细胞移植治疗四肢骨折骨不连有效、安全, 具有临床价值。王玉龙等^[20]探讨了经皮自体骨髓干细胞移植治疗胫骨骨折骨不连的疗效, 回顾分析2007至2011年采用自体骨髓干细胞移植治疗胫骨骨折骨不连患者11例, 抽取自身骨髓, 送检、分离及培养扩增骨髓间充质干细胞后, 在X射线透视下用一枚骨穿针经皮刺入骨不连部位注射, 术后加压包扎, 随访复查X射线片。结果11例全部获得随访, 随访时间为4-27个月, 平均13个月, X射线片显示骨折愈合良好, 未见不良事件的发生。干细胞移植治疗胫骨骨折骨不连疗效满意, 尤其是对于合并有严重皮肤软组织损伤瘢痕愈合者有临床应用价值。很多研究者对干细胞移植治疗骨折骨不连进行了研究, 以下6组研究的方法和结果见表4。

3 讨论 Discussion

近年来, 干细胞移植治疗骨折骨不连的文献数量逐渐呈上升的趋势。早期干细胞移植治疗骨折骨不连的研

究较少, 文献出版量亦较少。2005年至今, 该领域的文献产出量逐渐增多, 总体呈上升趋势。通过对研究机构的分析, 南方医科大学, 第三军医大学, 第四军医大学是发文量较多的机构, 对该领域研究起到重要作用。明确了干细胞移植治疗骨折骨不连的核心机构, 便于学科专家有针对性的开展技术交流和研究合作。通过对基金资助情况的分析, 可以得出国家自然科学基金资助文献最多。干细胞移植是一种治疗骨折骨不连新的方法, 已有很多相关报道^[30-32]。干细胞具有强大的增殖力、多向分化潜能、可塑性和迁移性, 是一种永生细胞, 在体内具有很强的自我更新能力。经皮自体骨髓干细胞移植治疗骨不连有一定的优越性^[33-34]: 自体骨髓来源广泛, 采取方便, 不受骨不连局部皮肤软组织条件限制, 干细胞移植可采用局麻, 创伤轻, 患者痛苦小, 操作简单安全。干细胞研究领域在治疗骨不连和骨折愈合治疗策略方面具有巨大的潜力, 随着组织工程发现及成骨诱导机制进一步发展, 相信在未来干细胞移植治疗骨折骨不连、骨缺损具有广阔的前景^[35]。本文选取CNKI数据库, 对2005至2014年干细胞移植治疗骨折骨不连的研究进行文献分析, 对该领域的研究趋势以多方位多角度进行信息描述, 可为相关专家及研究人员进一步研究该领域热点内容提供有价值的参考。

作者贡献: 第一作者构思并设计文章, 并对文章进行分析, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 无涉及伦理冲突的内容。

学术术语: 骨不连-骨折不愈合, 骨组织具有自身修复的强大能力, 当骨折给予适当的治疗, 大多数骨折都会很好愈合。然而, 一部分骨折却难以愈合。当骨折愈合比较缓慢, 称为延迟愈合。当骨折不能愈合, 则称为骨不连。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Rodriguez-Merchan EC, Forriol F. Nonunion: general principles and experimental data. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(419):4-12.
- [2] 曾炳芳,康庆林.四肢骨不连外科学[M].北京:人民军医出版社, 2010.
- [3] 房国军.骨不连的研究现状及最新治疗进展[A].中国中西医结合学会.首届全国中西医结合骨科微创学术交流会暨专业委员会成立大会论文集汇编[C].中国中西医结合学会,2011:5.
- [4] 常玉立,刘智,孙天胜.骨不连及其干细胞移植疗法的研究进展[J].感染.炎症.修复,2007,8(3):182-185.
- [5] 刘璠,祁俊.骨折不愈合与延迟愈合的成因与治疗[J].中华创伤骨科杂志,2005,7(5):405-408.
- [6] Tseng SS, Lee MA, Reddi AH. Nonunions and the potential of stem cells in fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90 Suppl 1:92-98.
- [7] Hernigou P, Poignard A, Manicom O, et al. The use of percutaneous autologous bone marrow transplantation in nonunion and avascular necrosis of bone. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(7):896-902.
- [8] 杨俊丽,韩霞,孙明启.骨髓间充质干细胞移植治疗四肢骨折骨不连:实验成果与转化应用[J].中国组织工程研究,2014,18(45):7337-7341.
- [9] 张虎,张卫平.骨不连干细胞治疗[J].中国骨与关节损伤杂志, 2013,28(5):133-135.
- [10] 王旭明.体外冲击波结合自体骨髓间充质干细胞移植治疗骨不连的实验研究[D].河北医科大学,2008.
- [11] 周静怡,孙坦.基于Web of Science的数字图书馆研究论文定量分析[J].情报科学,2005,23(10):1521-1525.
- [12] Nason GJ, Tareen F, Mortell A. The top 100 cited articles in urology: An update. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(1-2):E16-24.
- [13] 周志玲,袁进国,刘英飞,等.自体骨髓干细胞移植治疗骨不连[J].中国临床康复,2006,10(29):22-23.
- [14] 王五洲,邢更彦,张可超,等.冲击波联合骨髓间充质干细胞治疗骨不连的临床观察[J].中国综合临床,2006,22(7):636-638.
- [15] 袁进国,周志玲,刘英飞,等.自体骨髓干细胞移植治疗骨不连及骨缺损[J].山东医药,2007,47(3):41-43.
- [16] 张传开,史跃,刘英,等.经皮自体骨髓间充质干细胞移植治疗四肢骨折骨不连41例[J].山东医药,2012,52(2):95-96.
- [17] 袁进国,于明克,周志玲,等.经皮自体骨髓干细胞移植治疗骨不连的临床研究[J].中国康复理论与实践,2007,13(7):661-662.
- [18] 陈东旭,薄占东.骨髓基质干细胞治疗骨不连的新进展[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(40):7569-7572.
- [19] 张传开,史跃,孙阳,等.自体骨髓细胞移植联合高压氧治疗四肢骨不连[J].中国组织工程研究,2013,17(19):3515-3520.
- [20] 王玉龙,王明贵,贺小兵,等.自体骨髓干细胞移植治疗胫骨骨折骨不连[J].局解手术学杂志,2014,2:131-134.
- [21] 张远成,吴立明,刘国辉,等.自体骨髓干细胞移植在治疗骨不连中的疗效观察[J].临床医药实践,2010,16:1044-1046.
- [22] 袁进国,周志玲,刘英飞,等.骨髓干细胞移植治疗骨不连及骨缺损临床研究[J].中国康复理论与实践,2006,12(8):706-707.
- [23] Connolly J, Guse R, Lippiello L, et al. Development of an osteogenic bone-marrow preparation. *J Bone Joint Surg Am*. 1989;71(5):684-691.
- [24] 王旭明,邢更彦,韩新明.体外冲击波结合自体5-BrdU标记骨髓间充质干细胞移植治疗骨不连的实验研究[J].生物骨科材料与临床研究,2010,7(3):1-4.
- [25] 刘亚云,杨保华,陈光连.经皮自体移植浓缩骨髓干细胞治疗骨不连的实验研究[J].江西医药,2013,11:968-970.
- [26] 厉驹,瞿抗波,童培建.经皮自体骨髓基质干细胞移植治疗四肢骨折骨不连[A].浙江省医学会骨科学分会、浙江省抗癌协会骨软肿瘤学组.2007年浙江省医学会骨科学学术会议暨浙江省抗癌协会骨软肿瘤学组学术会议论文集汇编[C].浙江省医学会骨科学分会、浙江省抗癌协会骨软肿瘤学组,2007:1.
- [27] 张立峰,张晓恒.自体脂肪源性干细胞移植治疗四肢骨不连疗效观察[J].疑难病杂志,2013,12(5):384-385.
- [28] 邹海兵,禹志宏,王家宁,等.体外培养经皮移植自体骨髓间充质干细胞治疗四肢骨不连[J].郟阳医学院报,2009,28(5):469-471.
- [29] 张远成,吴立明,刘国辉,等.自体骨髓干细胞移植在治疗骨不连中的疗效观察[J].临床医药实践,2010,16:1044-1046.
- [30] 刘亚云,杨保华,陈光连.经皮自体移植浓缩骨髓干细胞治疗骨不连的动物实验研究[J].中国现代药物应用,2013,7(23):7-8.
- [31] Borrelli J Jr, Prickett WD, Ricci WM. Treatment of nonunions and osseous defects with bone graft and calcium sulfate. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;(411):245-254.
- [32] Ma HL, Chen TH, Hung SC. Development of a new method in promoting fracture healing: multiple cryopreserved bone marrow injections using a rabbit model. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004;124(7):448-454.
- [33] 童培建.经皮自体骨髓基质干细胞移植治疗四肢骨干骨不连[A].浙江省医学会创伤学分会.浙江省医学会创伤学分会成立大会暨2009年浙江省创伤学术年会论文集汇编[C].浙江省医学会创伤学分会,2009:12.
- [34] 张虎.微损伤环境下干细胞移植治疗骨不连的动物试验研究[D].河北医科大学,2012.
- [35] Cancedda R, Bianchi G, Derubeis A, et al. Cell therapy for bone disease: a review of current status. *Stem Cells*. 2003; 21(5):610-619.