

3D打印骨科内植物结合低强度全身振动载荷修复骨缺损和有利于骨整合

黎立¹, 赵伊婷², 何世凯³ (¹新疆医科大学附属中医医院骨科中心, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830002; ²新疆医科大学第六附属医院检验科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830002; ³新疆博尔塔拉蒙古自治州人民医院骨科, 新疆维吾尔自治区博乐市 833400)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1111

ORCID: 0000-0002-8289-7135(黎立)

文章快速阅读:

3D 打印骨科内植物结合低强度全身振动载荷的骨缺损修复效果

新西兰大白兔



建立股骨外侧
髁缺损模型



干预:
(1)3D 打印骨科
内植物;
(2)低强度全身
振动载荷。

3D 打印骨科内植物结合低强度全身振动载荷:
(1)可有效促进骨组织的生长;
(2)加快骨缺损修复;
(3)提高骨整合效果。

黎立, 1981 年生, 硕士,
2013 年新疆医科大学毕
业, 汉族, 副主任医师。

通讯作者: 黎立, 新疆医
科大学附属中医医院骨科
中心, 新疆维吾尔自治区
乌鲁木齐市 830002

文献标识码:B

稿件接受: 2018-11-30



文题释义:

钛及其合金材料: 是常用的骨代替材料, 组织亲和度好, 与骨组织之间不存在免疫排斥反应, 有利于血管的生成, 其在骨缺损治疗中的应用较为广泛。

低强度全身振动载荷刺激: 作为一种经济、安全且无创的物理介入刺激, 可有效抑制骨质疏松和骨量流失, 以及提高骨密度, 不同参数的低强度全身振动刺激对动物和人体骨骼具有显著的调控作用。

摘要

背景: 如何提高钛合金种植体与骨组织的整合以及骨缺损修复效果是治疗骨缺损面临的主要问题。

目的: 观察 3D 打印骨科内植物结合低强度全身振动载荷对骨缺损修复和骨整合效果的影响。

方法: 选取 24 只雄性新西兰大白兔, 建立股骨外侧髁缺损模型后随机分成观察组和对照组, 每组 12 只。对照组采用 3D 打印技术制备多孔钛合金种植体处理, 而观察组在对照组基础上使用低强度全身振动载荷处理。比较两组骨缺损模型兔采用不同方式处理后骨组织形态学参数、矿化沉积、骨整合情况以及最大拔出力等。

结果与结论: ①观察组经全身振动刺激 6, 12 周后, 骨组织各参数优于对照组, 其中骨小梁相对体积、骨小梁厚度及骨小梁数量显著高于对照组, 骨小梁分离度和骨小梁相对表面积显著低于对照组($P < 0.05$); ②观察组经全身振动刺激 6, 12 周后, 矿化面积比、矿化沉积率、骨形成率和最大拔出力均显著高于对照组, 其中两组刺激 12 周的最大拔出力均显著高于 6 周($P < 0.05$); ③结果证实, 3D 打印骨科内植物结合低强度全身振动载荷可有效促进骨组织的生长, 加快骨缺损修复及提高骨整合效果。

关键词:

全身振动载荷; 多孔钛合金; 骨缺损; 骨整合; 3D 打印; 骨小梁相对体积; 骨小梁厚度; 骨小梁数量; 骨小梁分离度; 骨小梁相对表面积

主题词:

组织工程; 钛; 股骨

中图分类号: R459.9; R615

Three-dimensional printing orthopedic implants combined with low-intensity whole-body vibration load repairs bone defect and contributes to osseointegration

Li Li¹, Zhao Yiting², He Shikai³ (¹Orthopedic Center, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ²Department of Laboratory Medicine, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ³First Department of Orthopedics, People's Hospital of Bortala Mongol Autonomous Prefecture, Bole 833400, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China)

Li Li, Master, Associate chief
physician, Orthopedic
Center, Traditional Chinese
Medicine Hospital Affiliated to
Xinjiang Medical University,
Urumqi 830002, Xinjiang
Uygur Autonomous Region,
China

Abstract

BACKGROUND: How to improve the integration of titanium alloy implant with bones and repair results is an important issue in the treatment of bone defects.

OBJECTIVE: To study the effects of three-dimensional printed orthopedic implants combined with low-intensity whole-body vibration load on bone defect repair and osseointegration.

METHODS: Twenty-four male New Zealand white rabbits were selected for establishing the model of lateral condyle of femur, and randomly divided into observation and control groups ($n=12$ per group). The control group

Corresponding author:

Li Li, Orthopedic Center,
Traditional Chinese Medicine
Hospital Affiliated to Xinjiang
Medical University, Urumqi
830002, Xinjiang Uygur
Autonomous Region, China

was treated with porous titanium alloy implants by three-dimensional printing technique, while the observation group was treated with low-intensity whole-body vibration load on the basis of the control group. The morphological parameters, mineralization, osseointegration, and maximal extraction force of rabbit bone tissue were compared between two groups.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) At 6 and 12 weeks of whole-body vibration stimulation, the parameters of bone tissue in the observation group were better than those in the control group. The relative volume of trabecular bone, trabecular thickness and trabecular bone in the observation group were significantly higher than those in the control group. The resolution and relative trabecular bone surface area in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). (2) After 6 and 12 weeks of whole-body vibration stimulation in the observation group, the mineralization area ratio, mineralization deposition rate, bone formation rate and maximum extraction force were significantly higher than those in the control group, and the maximum extraction force in the two groups was significantly higher at 12 weeks than that at 6 weeks ($P < 0.05$). (3) These results indicate that three-dimensional printing of orthopedic implants combined with low-intensity whole-body vibration load can effectively promote the growth of bone tissue, accelerate the repair of bone defects, and improve the effect of osseointegration.

Subject headings: Tissue Engineering; Titanium; Femur

0 引言 Introduction

骨缺损是矫形外科的常见病,主要由骨肿瘤、创伤及外科手术等引起,具有较高致残率^[1]。如果骨折固定足够稳固,周围软组织及骨床的血供未受到破坏,骨缺损也很有限,只是存在骨折延迟愈合问题,治疗上就需要设法促进骨的诱导成骨,常见治疗方法有骨代替材料移植、异体骨移植及自体骨移植等^[2-3]。

目前临床上可供选择的骨移植替代材料种类繁多,特性不一,实施骨移植必须具备几个基本条件:①植骨部位骨床活性良好;②植骨部位周围软组织床活性良好;③在没有感染的内置入物的一侧植骨;④内固定稳固;⑤治疗骨折的接骨方法得当;⑥植骨部位生物力学载荷适当^[4-5]。钛及其合金材料是常用的骨代替材料,其组织亲和度好,与骨组织之间不存在免疫排斥反应,其中通过3D打印技术制备的多孔结构种植体pTi由于具有有效的孔隙通道,有利于血管的生成,使得在骨缺损的治疗中应用较为广泛^[6-8]。但是在实际研究或应用当中发现,pTi种植体多孔结构内部的骨组织长入和矿化相对缓慢,难以有效完成,同时钛作为惰性金属,不能诱导羟基磷灰石沉积成骨,与骨组织形成的机械锁合力相对较弱,从而易引起种植体松动甚至脱落,降低疗效^[9-11]。因此,如何提高pTi种植体与骨组织的整合以及骨缺损修复效果是治疗骨缺损面临的主要问题。

低强度全身振动载荷刺激作为一种经济、安全且无创的物理介入刺激,可有效抑制骨质疏松和骨量流失,以及提高骨密度,不同参数的低强度全身振动刺激对动物和人体骨骼具有显著的调控作用,国内外的大量实验研究证明,低强度全身振动能够有效抑制由失用和绝经导致的骨质疏松,减缓骨量流失,提高骨强度,预防骨折的发生;低强度全身振动能够显著提高正常人群和骨质疏松患者的全身骨量,调控机体的骨转换,低强度全身振动能够显著促进骨折愈合^[12-13]。但对于其是否可提高pTi种植体与骨组织整合以及增加骨长入,从而促进患者骨缺损修复效率和质量的研究并不多见^[14]。

因此,实验以新西兰大白兔为受试对象,通过建立骨缺损模型,以考察pTi种植体结合低强度全身振动载荷对骨缺损修复和骨整合效果的影响,旨在为骨缺损的修复提供新思路。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验。

1.2 时间及地点 于2016年1月至2018年1月在新疆医科大学附属中医医院骨科中心完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物 健康的24只雄性新西兰大白兔,兔龄七八个月,体质量2.5-3.0 kg,购自浙江省农业科学院,生产许可证:SCXK(浙)2016-0039。实验经新疆医科大学附属中医医院动物伦理委员会批准。

1.3.2 试剂及仪器 骨科手术器械购自于上海医疗器械有限公司;X-5000型显微CT(Micro CT)购自于美国NSI公司;微米X射线三维成像系统购自于德国YXLON公司等。戊巴比妥钠、EDTA、钙黄绿素购自于美国Sigma公司,Masson染色试剂盒购自于南京森贝伽生物科技有限公司。

1.3.3 植入物信息 M2型3D金属打印机购自于德国Concept Laser公司;Ti-6Al-4 V粉末购自成都惠腾新材料有限公司,粒径分布15-45 μm ,松装密度2.5 g/cm^3 ,适应证为骨植入和牙修复等。

1.4 实验方法

1.4.1 pTi的制备 参考以往的实验结果^[15],采用计算机辅助设计技术构建柱状三维结构模型,其中模型高8 mm,底面直径为6 mm,孔隙直径为1 mm,孔隙率约70%,并将设计的模型图纸输入M2型3D金属打印系统中,以Ti-6Al-4 V粉末为原材料进行打印,随后逐层熔融凝固以形成pTi种植体(长12 mm,直径4 mm),对材料进行超声清洗和辐照灭菌,最终形成均匀的微孔涂层钛合金种植体,用于动物实验。

1.4.2 兔股骨缺损模型的制备及植入干预 造模前所有大白兔24只于动物房环境中适应性饲养1周,观察动物无外伤、疾病以及状态正常后,禁食、禁水8 h,称体质量后便可进行造模操作^[16]。

按照体质量大小实验兔肌肉注射盐酸赛拉嗪注射液(0.1 mL/kg)和戊巴比妥钠溶液(1 mL/kg)进行麻醉。待麻醉后用推剪除左侧后肢毛发,以便暴露左侧股骨及胫骨大部分皮肤,并将动物侧身固定于手术台上。碘伏消毒后常规铺巾,于左侧股骨远端取纵行切口,依次剥离皮肤、筋膜、肌肉及骨膜,并于股骨外侧髁缺损区域(直径6 mm,

孔深8 mm), 用无菌生理盐水冲洗该区域处的碎骨后, 将准备好的pTi种植体植入该缺损区域, 缝合好肌肉、筋膜及皮肤即可, 一般认为缺损值达到骨直径的1.5~2.0倍即可认为是缺损临界值。

观察组12只通过电磁吸合式振动实验台每天给予动物1 h的低强度全身振动刺激, 频率为30 Hz, 加速度0.5 g, 而对照组12只不做任何操作^[14]。并于6, 12周每组分别随机取出6只, 麻醉后处死取材检测两组动物的骨组织生长情况。

1.4.3 Micro-CT检查 样本取出经处理后用微米X射线三维成像系统扫描, 获取样本的三维重建模型, 并借助软件计算骨组织各生长参数。主要包括以下5个参数: ①骨小梁相对表面积(BS/BV): 骨小梁表面积与骨小梁体积的比值, 该值越小则说明骨量越多, 修复越好; ②骨小梁相对体积(BV/TV): 骨小梁体积占感兴趣区体积的百分比; ③骨小梁数量(Tb.N): 其值越大说明骨量越多; ④骨小梁厚度(Tb.Th): 骨小梁平均厚度, 值越大说明骨量越多; ⑤骨小梁分离度(Tb.Sp): 骨小梁之间的平均距离, 其值越大说明骨结构越差。

1.4.4 免疫荧光双标染色 在荧光显微镜下观察硬组织切片的荧光双标结果。

具体操作如下: 修剪所有带有pTi的样本, 接着连续进行梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 包埋。随后将组织放入加满甲基丙烯酸甲酯的包埋烧杯中, 抽真空, 37 ℃水浴过夜, 60 ℃水浴 2 h。于-20 ℃条件下冷冻30 min后取出组织。将包埋块固定于硬组织切片机上, 调整高度, 切掉样本表面约600 μm后, 切出约50 μm厚薄片, 置入避光样本袋中待观察。观察前于载玻片上加少量甘油, 将薄片放在甘油液滴上, 轻按切片, 置于荧光共聚焦显微镜下, 设置相应波长, 分别观察茜素红、钙黄绿素的荧光图像, 合并两种图像后通过Image-pro plus 6.0软件测量采集图片的双线间离, 前后2次给药间隔10 d的变化。每孔随机选取3个视野, 采用网格计数法, 计算每100格中矿化结节染色占的格数, 记为矿化面积比(MS/BS)。每个视野中的3条标记物条带上各选取10个点, 测量条带间距, 除以时间即得到骨矿化沉积率(MAR)。以骨缺损区100倍镜下组织为单位, 计算骨形成率(BFR/BS)=新形成骨的总面积/观察区域组织总面积。

1.4.5 Masson染色分析 待荧光双标检查结束之后, 对切片进行Masson染色分析, 根据Masson染色试剂盒中操作指示, 将骨组织被染成红色, 于2倍显微镜下观察红色切片, 每孔随机选取3个视野, 采用网格计数法, 计算pTi内部骨组织占的格数以及pTi区域总格数, 计算两者的比值(BAF)。

1.4.6 最大拔出力检测 借助微机控制电子万能试验机对两组动物标本进行拔出试验, 观察拔出标本的骨整合情况, 记录应力-时间曲线, 其峰值则为最大拔出力(N)。

具体操作如下: 清除股骨髁部骨质, 以便充分暴露假体远端的光滑处, 将自凝牙托粉混于牙托水, 待混合均匀并进入面团期后可缓慢合金管, 随即插入股骨, 并确保垂直于地面水平线, 待进入牙托粉坚硬期后, 通过预留孔穿入钢丝绳(直径1 mm), 将钢丝绳、合金管分别固定于微机控制电子万能试验机的两端专门夹具, 启动仪器, 设置0.1 m/s的运行速度即可。

1.5 主要观察指标 各组最大拔出力及骨组织形态。

1.6 统计学分析 所有数据均采用SPSS 19.0软件进行统计学分析, 其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用两样本t 检验比较组间差异, $P < 0.05$ 说明差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 共纳入24只大白兔(12只/组), 两组大白兔均正常存活, 实验过程中兔均未见死亡和脱失现象。

2.2 Micro-CT检查结果 观察组经低强度全身振动刺激6, 12周后, 骨组织各参数优于对照组, 其中骨小梁相对体积, 骨小梁厚度以及骨小梁数量显著高于对照组($P < 0.05$), 骨小梁分离度, 骨小梁相对表面积显著低于对照组($P < 0.05$), 见表1。

表 1 Micro-CT 检查结果 (x̄±s, n=6)
Table 1 Micro-CT inspection results

指标	观察组		对照组	
	6 周	12 周	6 周	12 周
骨小梁相对体积 (%)	30.65±4.66 ^a	31.05±4.36 ^a	12.34±4.37	13.58±4.75
骨小梁相对表面积(1/mm)	22.76±4.06 ^a	22.85±2.28 ^a	31.88±2.31	36.46±2.37
骨小梁数量(1/mm)	3.57±1.18 ^a	3.73±1.27 ^a	2.03±0.92	2.47±0.48
骨小梁厚度(μm)	112.29±32.43 ^a	119.55±40.43 ^a	60.85±34.23	65.50±36.76
骨小梁分离度(μm)	240.29±47.29 ^a	234.55±41.53 ^a	615.85±54.76	543.50±66.45

表注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.3 荧光双标检查结果 观察组经低强度全身振动刺激6周和12周后, 矿化面积比、骨矿化沉积率、骨形成率均显著高于对照组($P < 0.05$), 组内6, 12周各参数变化差异不显著($P > 0.05$), 见表2。

表 2 荧光双标检查结果 (x̄±s, n=6)
Table 2 Fluorescent double standard inspection results

指标	观察组		对照组	
	6 周	12 周	6 周	12 周
矿化面积比(%)	25.65±3.57 ^a	30.05±3.72 ^a	15.61±3.26	18.58±3.25
骨矿化沉积率(μm/d)	3.76±0.46 ^a	3.85±0.58 ^a	2.18±0.51	2.06±0.47
骨形成率(μm/d)	0.97±0.28 ^a	1.13±0.31 ^a	0.33±0.12	0.47±0.18

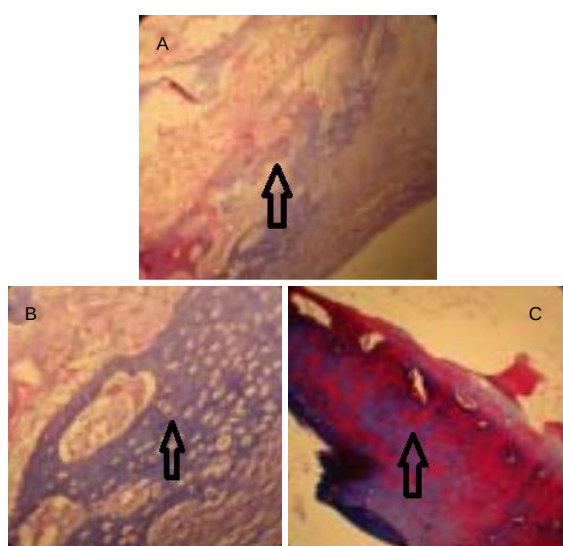
表注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.4 Masson染色分析及最大拔出力变化 观察组经低强度全身振动刺激6, 12周后, BAF、最大拔出力均显著高于对照组, 其中两组动物12周的最大拔出力均显著高于6周 ($P < 0.05$), Masson染色结果显示, 随着低强度全身振动刺激, 新骨逐渐形成, 如箭头所示, 见表3和图1。

表3 Masson染色分析及最大拔出力检测 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Table 3 Masson staining analysis and maximum pull-out detection

组别	BAF(%)		最大拔出力(N)	
	6周	12周	6周	12周
观察组	15.35±3.66 ^a	22.26±3.48 ^{ab}	243.76±25.78 ^a	413.85±30.66 ^{ab}
对照组	8.71±2.42	10.66±2.65	202.45±24.41	362.36±27.86 ^b

表注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与6周比较, ^b $P < 0.05$ 。



图注: 图A-C分别为观察组初期、6周、12周骨组织形态。箭头所示均为新骨形成。

图1 观察组骨组织形态(Masson染色, $\times 2$)

Figure 1 Morphology of bones in the observation group (Masson staining, $\times 2$)

2.5 植入物与宿主的生物相容性 见表4。

表4 植入物或生物材料与宿主的生物相容性
Table 4 Biocompatibility of implants or biomaterials with the host

生物相容性类型	描述
材料宿主反应	无
局部感染	观察组、对照组各1只大白兔出现变态反应
变态反应	观察组、对照组各1只大白兔出现变态反应
免疫反应	无
排斥反应	无
致癌	无

3 讨论 Discussion

骨缺损修复过程中使用骨代替材料移植方法时, 主要是通过为损伤骨组织提供稳定的支撑, 促进骨的新生, 降低松动风险, 并给种植体适宜的生理负荷^[17]。目前,

Ti-6Al-4V已成为骨缺损临床治疗的常见替代材料, 其与骨组织进行机械铆合, 同时多孔结构可为骨组织生长提供氧气、营养通道, 从而促进骨组织血管的生成以及成骨细胞的黏附^[10-11, 18]。但pTi种植体与骨组织形成的机械锁合力相对较弱, 从而易引起种植体松动甚至脱落, 延缓预后, 将pTi种植体与低强度全身振动载荷结合可作为一种新的思路, 为骨损伤的修复和整合提供治疗可能性。因此实验结果显示, 观察组经低强度全身振动刺激6周和12周后, 骨组织各参数优于对照组, 其中骨小梁数量、骨小梁相对体积以及骨小梁厚度显著高于对照组, 骨小梁分离度、骨小梁相对表面积显著低于对照组, 表明pTi种植体结合低强度全身振动可有效提高骨小梁数量、厚度, 以及降低骨小梁分离度, 从而促进骨组织长入pTi孔隙内和加快骨损伤修复, 延缓骨量流失, 增强骨结构完整性, 与以往研究者报道相符^[19-20]。研究报道, 低强度全身振动作为一种高频、低强度的全身振动刺激, 通过改变其加速度、振动频率和作用时间可调控人体的运动系统, 例如抑制骨质疏松、延缓骨量流失、提高骨骼强度以及加快骨折愈合等^[21-22]。分析认为, pTi种植体作为稳定的机械支撑材料, 其理想的孔隙率和空隙直径为骨组织的生长提供了适宜的环境(氧气、营养物质), 空隙之间的绝对连通更是有利于氧气及营养物质的流通, 促进骨组织自身的修复, 在此基础上给予低强度的全身振动刺激, 由于低强度全身振动可调控一系列与成骨、破骨相关的基因的表达(如Wnt3a, Lrp6及RANKL等), 刺激骨细胞的生长及增殖, 从而提高pTi对骨缺损修复效果^[23-25]。

实验结果显示, 观察组动物经低强度全身振动刺激6, 12周后, 矿化面积比、骨矿化沉积率、骨形成率均显著高于对照组, 表明pTi种植体结合低强度全身振动可有效提高骨缺损动物pTi种植体邻近骨组织矿化沉积速率和骨生成速率, 从而促进pTi种植体周围的骨重建和整合, 加快骨缺损修复。分析认为, 低强度全身振动刺激可有效上调成骨相关基因碱性磷酸酶、OPG/RANKL、骨形态发生蛋白2及Wnt信号通路相关基因的表达, 其中Wnt信号通路促进骨的合成代谢活动, OPG/RANKL则促进破骨细胞的分化和激活, 同时还能抑制破骨细胞的凋亡等^[26-27], 通过以上综合作用从而促进pTi中的骨整合和增加骨长入, 提高pTi种植体邻近骨组织的形成速率, 进而提高骨缺损修复效率和修复质量。实验结果显示, 观察组经低强度全身振动刺激6周和12周后, BAF显著高于对照组, 同时染色显微图像显示pTi周围附着较多并且均匀骨组织, 内部有大量骨组织长入, 进一步表明低强度全身振动刺激显著提高了pTi种植体内部骨组织的整合能力, 促进骨损伤修复。Micro-CT检查结果和Masson染色检查相互佐证, 证实低强度全身振动能够促进骨组织长入pTi孔隙内, 提高pTi种植体的骨整合效率和整合质量, 从而利于pTi种植体的长期稳定性^[28]。而最大拔出力检测发现, 观察组经低强度全身振动刺激6, 12

周后的最大拔出力均显著高于对照组,说明pTi种植体结合低强度全身振动可有效提高pTi稳定性,降低其松动、脱落的风险,也从侧面反映其在骨缺损修复和加快结构完整性中的优越性,与实验中的Micro-CT、Masson染色检查及荧光双标检查结果相对应。

综上所述,3D打印骨科内植物结合低强度全身振动载荷可有效促进骨组织的生长,加快骨缺损修复,以及提高骨整合效果,为临床应用提供依据。

作者贡献: 文章全部作者均参与了实验设计、实施及评估。

经费支持: 该文章没有接受任何经费支持。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程,没有因其岗位角色影响文章观点和对数据结果的报道,不存在利益冲突。

机构伦理问题: 实验过程中对动物的处置符合 2009 年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例,实验方案中有关动物伦理问题已经新疆医科大学附属中医医院动物伦理委员会批准。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者和通讯作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 何越,田智泉,王亮,等.天然煅烧骨修复材料(酪瑞)修复动物骨缺损的有效性研究[J].实用口腔医学杂志,2015,31(2):167-170.
- [2] 张兆强,王启朋,江穗,等.冻干同种异体下颌骨复合自体松质骨移植修复下颌骨缺损[J].全科口腔医学电子杂志,2018,5(7):7-10.
- [3] 胡金龙,王静成,颜连启.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.
- [4] 王春晓,李祥,罗云.多孔钛合金支架结构设计及其抗压强度分析[J].上海交通大学学报,2016,50(2):165-168.
- [5] 李洋,陈长军,王晓南,等.生物医用多孔钛及钛合金的研究进展[J].现代制造工程,2015,(7):144-148.
- [6] Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2015;62(3):674-682.
- [7] 佟世超.低强度振动载荷协同多孔钛合金对长骨骨缺损修复的作用效果及机制研究[D].西安:第四军医大学,2016.
- [8] 李晴,李树春,伍立乾,等.双层膜技术在上颌前牙区延期种植骨缺损修复中的应用[J].中国实验诊断学,2017,21(1):13-16.
- [9] 彭惠,张巍,柳洪志.低钙对微种植体骨结合影响的实验研究[J].中华口腔正畸学杂志,2010,17(2):70-72.
- [10] 付君,倪明,陈继营,等.个性化3D打印多孔钛合金加强块重建重度髌臼骨缺损的生物相容性和生物力学研究[J].中国矫形外科杂志,2018,26(10):945-950.
- [11] 高贺奇,曹璐,唐振宏,等.低强度振动载荷刺激对于三维多孔钛合金内成骨细胞粘附和增殖的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(22):4233-4236.
- [12] 苏可欣,季平,王涵,等.3D打印多孔钽种植体对骨整合影响的实验研究[J].华西口腔医学杂志,2018,36(3):291-295.
- [13] 刘永庆,李琪佳,崔逸爽,等.多孔金属骨科内植物的研究进展[J].中国老年学杂志,2017,37(12):3080-3083.
- [14] 佟世超,唐振宏,刘娟,等.低强度振动载荷对兔长骨再生速率的影响[J].中国医学物理学杂志,2016,33(4):364-367.
- [15] 李大成,付莹,陈望军,等.多孔钛合金支撑棒在踝关节损伤中的应用及生物力学性能[J].中国组织工程研究, 2017,21(34):5413-5417.
- [16] 张元平,崔继秀,裴国献,等.兔股骨缺损模型的建立[J].中国组织工程研究,2006,10(5):95-97.
- [17] 邵惠锋.3D打印活性陶瓷骨修复支架研究[D].杭州:浙江大学,2017.
- [18] 鲍小刚.载rhBMP2/rhVEGF165凝胶的解剖仿生人工骨修复兔胫骨大段骨缺损的研究[D].上海:第二军医大学,2016.
- [19] 陈国仙,林宗锦,李国山,等.低强度全身振动与阿仑膦酸钠防治去势大鼠骨质疏松的对比研究[J].中国康复医学杂志,2016,31(10):1060-1066.
- [20] 汪建,赵滨,杨士彩,等.持续与间歇性低载荷振动对成骨细胞增殖及分化能力影响的实验研究[C].第十一届全国生物力学学术会议暨第十三届全国生物流变学学术会议,2015:27-28.
- [21] 汪建.持续与间歇低载荷振动对成骨细胞增殖及分化能力影响的实验研究[D].长春:吉林大学,2015.
- [22] 樊瑜波,修凯华,董骥,等.力学载荷对骨整合影响的动物实验研究[J].中国科学,2009,39(3):253-260.
- [23] Zhang L, Liu W, Zhao J, et al. Mechanical stress regulates osteogenic differentiation and RANKL/OPG ratio in periodontal ligament stem cells by the Wnt/ β -catenin pathway. Biochim Biophys Acta. 2016;1860(10):2211-2219.
- [24] 周鹏,赵辉,吴宇黎,等.钛合金假体表面涂层微孔孔径和孔隙率对骨整合的影响[J].山东医药,2017,57(16):12-15.
- [25] 吴巧瑞,姚熊亮,孙龙泉.基于传感器的细长体横向低频振动载荷辨识[J].传感器与微系统,2015,34(1):63-65.
- [26] 赵振华,陈伟,吴铁鹰.高低周复合载荷对钛合金疲劳裂纹扩展性能的影响[J].机械科学与技术,2012,31(4):643-647.
- [27] Li J, Bao Q, Chen S, et al. Different bone remodeling levels of trabecular and cortical bone in response to changes in Wnt/ β -catenin signaling in mice. J Orthop Res. 2016;35(4):812-819.
- [28] Cho BK, Kim YM, Kim DS, et al. Outcomes of the modified brostrom procedure using suture anchors for chronic lateral ankle instability-a prospective, randomized comparison between single and double suture anchors. J Foot Ankle Surg. 2013;52(1):9-15.